

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
MESTRADO EM SAÚDE E AMBIENTE

DINAURA MARAMALDO CRUZ

Vírus Linfotrópico de Células T humano (HTLV) – Tipo 1 e Tipo 2:
estudo epidemiológico dos doadores de sangue soropositivos – Maranhão, Brasil

São Luís
2011

DINAURA MARAMALDO CRUZ

Vírus Linfotrópico de Células T humano (HTLV) – Tipo 1 e Tipo 2:
estudo epidemiológico dos doadores de sangue soropositivos – Maranhão, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Saúde e Ambiente.

Orientadora: Prof^a Doutora Elba Gomide Mochel

São Luís

2011

Cruz, Dinaura Maramaldo

Vírus Linfotrópico de Células T humano (HTLV) – Tipo 1 e Tipo 2: estudo epidemiológico dos doadores de sangue soropositivos – Maranhão.,Brasil / Dinaura Maramaldo Cruz. – São Luís, 2011.

114 f. il.

Orientadora: Profª Doutora Elba Gomide Mochel

Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente – Universidade Federal do Maranhão, 2011).

1. HTLV-2. Doador de sangue 3. Co-infecção 4. Hemomar. I. Título.

CDU 616.153:578.828

DINAURA MARAMALDO CRUZ

Vírus Linfotrópico de Células T humano HTLV) – Tipo 1 e Tipo 2:
estudo epidemiológico dos doadores de sangue soropositivos – Maranhão, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Saúde e Ambiente.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profª Elba Gomide Mochel (Orientadora)
Doutora em Enfermagem
Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Prof. Marcos Augusto Grigolin Grisotto (Examinador)
Doutor em Imunologia
Universidade de São Paulo - USP

Profª Flávia Raquel Fernandes Nascimento
Doutora em Imunologia
Universidade de São Paulo - USP

Profª Eloisa da Graça do Rosário Gonçalves
Doutora em Medicina Tropical
Fundação Oswaldo Cruz - RJ

*“Enquanto houver vontade de lutar,
haverá esperança de vencer.”
(Santo Agostinho)*

A Matilde Rosa e José Zacarias, seres maravilhosos que DEUS escolheu para serem meus pais, aos quais devo pela educação, e o ser que me tornei.

Ao Dr. Wellington Mendes (*in memoriam*) que no tempo em que lhe foi permitido aqui conosco, procurou fazer do conhecimento científico uma arma do bem.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Senhor e meu Deus por me proporcionar a alegria de realizar este trabalho.

Aos meus irmãos, que sempre torceram por meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu marido e meu filho pela paciência e incentivo, e que durante esse período suportaram minhas ausências.

Aos amigos Hemomar, coleta, informática, estatística, laboratório de sorologia, com destaque a D. Joana, Neusta e Rosângela, Ariléia e Ana Célia, que me ajudaram na coleta de dados, pela compreensão e pela disponibilidade.

A professora Elba Gomide, minha orientadora, pelos seus ensinamentos, acolhimento, norteamento e incrementos no conteúdo desta dissertação.

RESUMO

Os vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) e do tipo 2 (HTLV-2) são retrovírus humanos, que destroem ou transformam os linfócitos causando doenças que se exteriorizam anos ou mesmo décadas após a infecção primária. O vírus tem prevalência mundial que varia de acordo com a região geográfica e população estudada; ao Brasil é atribuído maior número absoluto de portadores. Fatores de risco como transfusões, uso compartilhado de agulhas, aleitamento materno e contato sexual sem prevenção são formas de transmissão. O objetivo deste trabalho foi conhecer o perfil epidemiológico e sociodemográfico dos doadores de sangue, do Hemocentro do Maranhão – HEMOMAR, com sorologia positiva para HTLV-1/2, identificando os tipos virais. Foram analisados os registros de 924 doadores de sangue do Hemocentro do Maranhão – HEMOMAR, que apresentaram padrão positivo e indeterminado no teste ELISA ($DO / CO > 0,800$) e no teste Western Blot no período janeiro de 2002 a dezembro de 2009. Identificou-se reatividade para o HTLV-1/ 2 pelo teste ELISA na população geral de doadores de 0,24% ($n=924/398.362$) e 0,02% no teste Western Blot. Sexo, idade e cor foram estatisticamente significantes. Considerando o grupo estudado, houve um número significativo do sexo feminino, média de idade de 40 anos predominando pardos e negros. A maioria tinha escolaridade inferior a oito anos. Entre os casos, 35,6% apresentaram co-infecção com outros marcadores sorológicos, com maior prevalência para Hepatite B, além de Hepatite C, Sífilis e HIV. O teste Western Blot revelou a circulação do HTLV tipo 2 (2,4%) entre os sujeitos, mas com maior prevalência para o HTLV tipo 1 (70,1%). A presença do HTLV-1/2, a situação de co-infecções associadas ao HTLV indica a necessidade de adoção de medidas eficazes de saúde pública focadas na implantação de estratégias de prevenção, uma vez que a presença do mesmo na população estudada sugere a existência de fatores de risco à transmissão. Estudos epidemiológicos têm sido relevantes para avançar no conhecimento científico sobre o HTLV. A disponibilização de informação qualificada sobre os meios de transmissão, prevenção e percepção de risco, considerando aspectos culturais e sociais, constitui mecanismos para intervenção no controle do vírus.

Palavras-chave: HTLV-1/2. Doador de sangue, Co-infecção. Maranhão.

ABSTRACT

The type 1 and type 2 virus human T-lymphotropic type 1 are human retroviruses, that destroy or transform lymphocytes causing diseases that are externalized years or even decades after primary infection. The virus has a worldwide prevalence varies by geographic region and population, Brazil is assigned the highest absolute number of carriers. Risk factors such as transfusions, sharing needles, sexual contact and breastfeeding are no ways to prevent transmission. The objective of this study was the epidemiological profile of the sociodemographic and blood donors, the Blood Center of Maranhão - HEMOMAR with positive serology for HTLV-1/2, identifying the virus types. We analyzed the records of 924 blood donors of the Blood Center of Maranhão - HEMOMAR, which showed positive pattern and indeterminate ELISA test ($OD / CO > 0.800$) and the Western blot test in the period January 2002 to December 2009. Reactivity was identified for HTLV-1 / 2 by ELISA in the general population of donors is 0.24% ($n = 924/398.362$) and 0.02% in the Western blot test. Sex, age and color were statistically significant. Considering the group studied, there was a significant number of females, average age 40 years predominantly brown and black. Most had less than eight years. Among the cases 35.6% had co-infection with other serological markers, with higher prevalence for hepatitis B, and Hepatitis C, syphilis and HIV. The Western Blot test revealed the circulation of HTLV type 2 (2,4%) between subjects, but with higher prevalence for HTLV type 1 (70,1%). The presence of HTLV-1/2, the situation of co-infections associated with HTLV indicate the need for adoption of effective public health measures focused on the implementation of prevention strategies, since even in the presence of population studies suggests the existence of risk factors for transmission. Epidemiological studies have been relevant to advances in scientific knowledge about HTLV. The availability of qualified information on the means of transmission, prevention and risk perception, considering cultural and social aspects, are mechanisms for intervention in controlling the virus.

Keywords: HTLV-1/2. Blood donors. Co-infection. Maranhão.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	–	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
APC	–	Células Apresentadoras de Antígeno
ATLL	–	Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto
CV	–	Carga Viral
DNA	–	Ácido Desoxiribonucleico
EDTA	–	Ácido Etilenodiaminotetraético
ELISA/ EIA	–	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	–	Estados Unidos da América
GIPH	–	Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV
Gp	–	Gliocoproteína
HEMOMAR	–	Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão
HEMOMINAS	–	Hemocentro de Minas Gerais
HTLV-1	–	Vírus Linfotrópico de Células Humanas 1
HTLV-2	–	Vírus Linfotrópico de Células Humanas 2
IFI	–	Imunofluorescência Indireta
Kb	–	Kilobase
LCR	–	Líquido Céfalo-Raquidiano
LLTA	–	Leucemia / Linfoma de Células T de Adultos
LTR	–	<i>Long Terminal Repeats</i>
MAH	–	Mielopatia Associada ao HTLV
ml	–	Mililitros
mM	–	Milimolar
µl	–	Microlitro
µM	–	Micromolar
MS	–	Ministério da Saúde
Ng	–	Nanograma
nm	–	Nanômetros
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
pb	–	Pares de bases

PBMC	– Células Mononucleares de Sangue Periférico
PBS	– Salina Tamponada com Fosfato
PCR	– Reação em Cadeia da Polimerase
PET/MAH	– Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV
Rex	– Regulation of expression
Rgp	– <i>Recombinant glycoprotein</i>
RIPA	– Reação de Imunoprecipitação
RNA	– <i>Ribonucleic Acid</i>
RNA _m	– <i>Ribonucleic Acid messenger</i>
rpm	– rotações por minuto
RT-PCR	– <i>Real time PCR</i> (PCR em tempo real)
STLV-3	– Vírus Linfotrópico de Células T de Símio Tipo 3
Tax	– Translador
Taq	– <i>Thermus aquaticus</i> (polimerase)
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR	– Transcriptase Reversa
UDI	– Usuário de Droga Intravenosa
USA	– <i>United States of American</i>
WB	– <i>Western-Blotting</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Árvore filogenética da relação entre os retrovírus descritos em primatas (HTLV-I/STLV-I, HTLV-II/STLV-II e PTLV)	20
Figura 2 -	Representação esquemática da estrutura do vírus HTLV	21
Figura 3 -	Representação do genoma completo do HTLV	22
Figura 4 -	Ciclo de replicação viral	25
Figura 5 -	Distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-1 no mundo	32
Figura 6 -	Distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-2	33
Figura 7 -	Prevalência do HTLV-1/2 em doadores de sangue em 26 Estados brasileiros	35
Figura 8 -	Hipótese da rota do vírus HTLV-1/2 no Brasil	36
Figura 9 -	Fluxograma dos testes diagnóstico da infecção por HTLV-1/2	40
Figura 10 -	Distribuição das unidades hemoterápicas do Hemomar	53
Figura 11 -	Frequência de sororeatividade anual por EIA-HTLV-1/2, em 924 doadores de sangue do Hemocentro do Maranhão - Hemomar, no período de 2002 a 2009	62
Figura 12 -	Frequência de indivíduos Elisa sororreativo para anti-HTLV-1/2, segundo a cor, no período de 2002 a 2009	64
Figura 13 -	Áreas de abrangência de coleta de sangue em doadores do HEMOMAR nos anos de 2002 a 2009	65
Figura 14 -	Distribuição espacial da prevalência anual de anti-HTLV-1/2 Elisa reativo, segundo o número de doadores de sangue, no Hemocentro Coordenador e nos Hemonúcleos, no período de 2002 a 2009	66
Figura 15 -	Distribuição dos casos Elisa anti-HTLV-1/2, por municípios com cobertura de coleta de sangue pelo Hemocentro do Maranhão nos anos de 2002 a 2009	67
Figura 16 -	Distribuição do perfil do teste Western Blot HTLV-1/2	73
Figura 17 -	Concordância dos resultados do primeiro Elisa em relação ao segundo Elisa	74

Figura 18 - Concordância dos resultados do primeiro Elisa em relação ao Western Blot	75
Figura 19 - Frequência de indivíduos HTLV-1/2 reativos (Elisa) com co-infecção dupla e tripla	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Formas e grau de eficácia da transmissão do HTLV-1 e HTLV-2 ..	28
Tabela 2 -	Prevalência do HTLV-1 no mundo	30
Tabela 3 -	Prevalência o HTLV-1 e HTLV-2 em doadores de sangue em alguns países	31
Tabela 4 -	Estudos do vírus HTLV em grupos específicos	34
Tabela 5 -	Perfis de bandas normalmente visualizadas no Western Blot	43
Tabela 6 -	Proteínas do HTLV usadas no critério de interpretação do teste de Western Blot	43
Tabela 7 -	Unidades Hemoterápicas do Estado do Maranhão	54
Tabela 8 -	Perfil de reatividade para anti-HTLV-1/2, por EIA, em doadores de sangue do Hemocentro do Maranhão - Hemomar, no período de 2002 a 2009	61
Tabela 9 -	Distribuição da frequência das variáveis sociodemográficas e procedência dos doadores de sangue do Hemocentro do Maranhão - Hemomar com reatividade EIA para HTLV-1/2, no período de 2002 a 2009	63
Tabela 10 -	Frequência de indivíduos com reatividade EIE para anti-HTLV-1 / 2, segundo procedência, no período de 2002 a 2009	64
Tabela 11 -	Prevalência de HTLV-1/2 quanto ao número de doadores do Hemocentro e dos Hemonúcleos	65
Tabela 12 -	Distribuição da frequência de doadores de sangue anti-HTLV-1/2 positivo por município, no período de 2002 a 2009	67
Tabela 13 -	Associação das características sociodemográficas dos doadores de sangue com reatividade para anti-HTLV-1/2 (ELISA), em relação ao ano	69
Tabela 14 -	Dados sóciodemográficos dos doadores de sangue sororreativos para anti-HTLV-1/2 (ELISA) quanto ao sexo	70
Tabela 15 -	Associação da procedência de sororreatividade para anti-HTLV-1/2 (ELISA) e do local de coleta, em relação ao ano	71
Tabela 16 -	Perfil sorológico pelos testes ELISA e <i>Western Blot</i> dos 398.362 doadores do Hemomar no período de 2002 a 2009	72

Tabela 17 -	Correlação dos resultados dos testes de segunda amostra Elisa e Western Blot com Elisa em primeira amostra	73
Tabela 18 -	Frequência de co-infecção associadas ao HTLV em doadores de sangue do Hemomar	75
Tabela 19 -	Correlação do resultado do teste Elisa com a presença de co-infecção associada ao HTLV-1/2	76
Tabela 20 -	Associação de co-infecção com HTLV-1/2 de acordo com o sexo	77

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	Histórico	19
2.2	Estrutura do HTLV	21
2.3	Multiplicação viral	24
2.4	Transmissão e fatores de risco	26
2.5	Aspectos epidemiológicos dos vírus HTLV-1 e 2	29
2.6	Aspectos clínicos dos vírus HTLV-1 e 2	36
2.6.1	Doenças e síndromes associadas	36
2.6.2	HTLV e co-infecção	38
2.7	Diagnóstico laboratorial	40
2.7.1	Testes de Triagem	41
2.7.2	Testes confirmatórios	42
2.7.2.1	Western Blot	42
2.7.2.2	Testes moleculares	43
2.8	HTLV e os doadores de sangue	45
2.9	Tratamento e prevenção	47
3	JUSTIFICATIVA	49
4	OBJETIVOS	51
4.1	Geral	51
4.2	Específicos	51
5	METODOLOGIA	52
5.1	Tipo de estudo	52
5.2	Características da área de estudo	52
5.3	Período e população de estudo	55
5.3.1	Critérios de seleção	55
5.3.2	Critérios de não inclusão	56
5.4	Desenvolvimento do estudo	56
5.4.1	Local de realização do estudo	56
5.4.2	Descrição das variáveis	56
5.5	Realização dos testes	57

5.5.1	Teste Elisa	57
5.5.2	Western Blot	58
5.6	Análises estatísticas	59
5.7	Aspectos éticos	60
6	RESULTADOS	61
6.1	População estudada	61
6.2	Variáveis sociodemográficas	62
6.3	Caracterização do perfil sorológico	71
6.3.1	Triagem Elisa, Western Blot	71
7	DISCUSSÃO	78
8	CONCLUSÃO	89
	REFERÊNCIAS	90
	APÊNDICE	105
	ANEXOS	107

1 INTRODUÇÃO

As retrovírus humanas despertam grande interesse na comunidade médica mundial. Os vírus linfotrópicos humanos tipo 1 (HTLV-1) e do tipo 2 (HTLV-2) são retrovírus humanos que infectam preferencialmente os linfócitos T CD4+ e CD8+, respectivamente. A sua identificação antecedeu o reconhecimento do HIV, porém são bem menos conhecidos pela comunidade médica e pela sociedade em geral. Entretanto, merecem especial atenção em nosso país no contexto das doenças emergentes, uma vez que o Brasil tem demonstrado ser o país com maior número absoluto de portadores desta retrovírose (SEGURADO, 2005; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

Os vírus HTLV-1/2 estão mundialmente distribuídos em populações específicas atingindo 20 milhões de pessoas, variando de acordo com a região geográfica, padrões socioeconômicos, comportamentais e étnicos das populações (EDLICH et al., 2000; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

O HTLV-1 é hoje encontrado em diversos continentes, destacando-se índices de prevalência mais elevados no Japão, ilhas do Caribe, África e América do Sul. No Brasil, a cidade com maior prevalência é Salvador - Bahia (DOURADO et al., 2003).

O HTLV-2 é encontrado com maior frequência entre usuários de drogas endovenosas nos EUA e Europa, pigmeus na África em populações nativas das Américas, os indígenas; no Brasil entre os índios Caiapós e Krahos. Achados em comunidades indígenas isoladas de várias regiões do continente americano parecem indicar que o HTLV-2 convive com a espécie humana desde tempos ancestrais (SEGURADO, 2005).

Evidências epidemiológicas demonstram que o HTLV-1/2 tem como característica a persistência viral silenciosa. A infecção apresenta-se como uma condição clínica crônica, embora a maioria dos portadores permaneça assintomática. Esse fato, por si só, representa um grande impacto, pois sempre há a possibilidade de desenvolvimento de alguma doença, que pode iniciar a partir da quarta década de vida em cerca de 5% dos portadores (SANTOS; LIMA, 2005; ORGE et al., 2009). Dentre o espectro de manifestações relacionadas a esse vírus, destacam-se a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associadas ao HTLV-1

(HAM/TSP) e a Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL). Além disso, observa-se que um grande número de indivíduos desenvolve outras condições clínicas importantes que interferem diretamente em sua qualidade de vida, tais como: manifestações urinárias, disfunção erétil, síndrome seca, doença periodontal, artropatias, dermatite infecciosa e outras (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006; CASKEY et al., 2007).

Estudos sobre a disseminação do vírus indicam que esse retrovírus tem fundamentalmente três vias de transmissão: a via sexual, via parenteral por transfusão de produtos celulares infectados ou pelo uso compartilhado de agulhas e seringas, e via vertical, da mãe para a criança por amamentação natural (MANNS et al., 1992; CATALAN-SOARES et al., 2001). As partículas virais livres não são encontradas no sangue ou fluidos biológicos, estando, portanto exclusivamente associadas aos linfócitos infectados. Este fato justifica a menor infectividade dos vírus HTLV, se comparada a do HIV (SEGURADO, 2005).

A via mais eficaz de transmissão do HTLV-1 é através de componentes sanguíneos contaminados, com risco maior associado à transfusão de sangue não testado sorologicamente (MANNS et al., 1992). A segurança transfusional constitui uma medida de prevenção ao HTLV. A triagem sorológica para o vírus HTLV-1/2 em doadores de sangue foi introduzida no Japão, Estados Unidos e Canadá na década de 80. No Brasil tornou-se obrigatória em 1993 (CARRAZZONE et al., 2004). Desde então tem-se identificado cada vez maior número de indivíduos soropositivos assintomáticos (SEGURADO, 2005).

O Ministério da Saúde recomenda um algoritmo para diagnóstico com uso de testes específicos para confirmar e discriminar o tipo do vírus, além de fazer outras recomendações (BRASIL, 2003).

Esse algoritmo torna-se inviável para muitos hemocentros brasileiros quando da triagem de doadores de sangue por seu custo elevado, sendo rotina o uso apenas dos ensaios imunoenzimáticos (EIA). Os testes EIA não esclarecem quanto ao tipo viral responsável pela infecção, fator importante para a orientação e acompanhamento das pessoas infectadas, mas, obrigatoriamente, os Hemocentros devem possuir um local de referência para encaminhar todas as patologias possíveis de serem detectadas em seus atendimentos, desde que adequada à realidade de seu município (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

Em relação aos testes moleculares, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) tem se tornado o método de referência em amostras não tipadas por sorologia, resolução de casos indeterminados dos testes sorológicos discriminatórios, no diagnóstico precoce antes do aparecimento de qualquer sinal ou sintoma para detectar a infecção durante o período compreendido entre a exposição e a soroconversão (SANTOS; LIMA, 2005; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

O diagnóstico laboratorial molecular ainda é realizado somente em grandes centros de pesquisa, pois exige infraestrutura peculiar, pessoal treinado e os equipamentos e reagentes são caros. Talvez esse seja o principal problema que a epidemiologia molecular enfrente no Brasil, pois ainda não é bem esclarecida a diversidade filogenética de isolados de HTLV nas diversas regiões do país. Com o desenvolvimento de metodologias capazes de determinar a carga viral, como a PCR em tempo real, o acompanhamento aos indivíduos infectados pelo HTLV tornar-se-á mais preciso (SANTOS, 2005).

Na cadeia de um processo infeccioso, as dificuldades de conhecer e de identificar os principais responsáveis pela manutenção da doença na sociedade são maiores quanto maior for a proporção dos casos inaparentes, uma vez que os casos conhecidos representam uma pequena parcela dos casos (BRASIL, 2004). A infecção pelo HTLV é na maioria das vezes silenciosa, mas os portadores desta infecção, apresentando manifestações clínicas ou não, têm na infecção uma condição crônica. Esses indivíduos acabam por desenvolver mecanismos de adaptação a essa realidade trazendo mudanças mais ou menos acentuadas em suas vidas e nas de suas famílias (ORGE et al., 2009).

Este estudo pretende chamar atenção para a ocorrência do HTLV por procedência, bem como das características sociodemográficas dos indivíduos, discriminando os tipos virais, reforçando a necessidade de estabelecer o acesso ao aconselhamento e acompanhamento adequados, informações corretas sobre o HTLV, associado a um perfil diagnóstico definido. Acredita-se que o permanente desenvolvimento de pesquisas como a que nos propomos nesse estudo, venha fortalecer não somente o conhecimento epidemiológico deste vírus, mas também seja um incentivo na tradução de medidas de assistência aos indivíduos infectados pelo HTLV.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico

Em 1980, nos Estados Unidos, Poiesz et al., isolaram um retrovírus a partir da cultura de linfócitos de um paciente portador de Linfoma Cutâneo de Células T Humanas que chamou de HTLV-I. Essa foi a primeira evidência de que havia infecção humana por retrovírus. Em 1982, o mesmo grupo de pesquisadores identificou outro retrovírus, desta vez de células esplênicas associado à Leucemia de células T pilosas (*hairy cell leukemia*), que denominaram de HTLV-II, devido a sua homologia genômica com o vírus anteriormente encontrado (SEGURADO, 2005; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

Simultaneamente, pesquisadores japoneses isolaram um retrovírus a partir de linhagem celular de um paciente com Leucemia/Linfoma de células T do Adulto (LLcTA), denominado-o ATLVL, Vírus Associado à Leucemia de células T, percebendo-se a seguir que ambos os vírus consistiam de um único agente etiológico (VERONESI; FOCACCIA, 2000).

O HTLV-1/2 é um vírus oncogênico da família *Retroviridae*, subfamília *Oncovirinae*, que provoca destruição ou transformação dos linfócitos T (ARRUDA, 2007). As infecções causadas por estes vírus são antigas no homem. Retrovírus relacionados estão disseminados em primatas do Velho Mundo. O nome PTLV – vírus linfotrópico de células T de primatas tem sido proposto para agrupar vírus relacionados que têm como hospedeiros primatas humanos (HTLV) e não humanos (STLV), vírus linfotrópico de células T de símios. A homologia do genoma de linhagens do HTLV-1 com linhagens de STLV pode ser maior do que entre o HTLV-1 e o HTLV-2. Os vírus HTLV 1/2 se originaram independentemente e estão relacionados ao STLV-1 e STLV-2, respectivamente (Figura 1) (PROIETTI et al., 2006).

Os vírus HTLV-1 e HTLV-2 possuem propriedades biológicas similares e tropismo pelos linfócitos T, porém o HTLV-1 infecta principalmente as células TCD4+, enquanto o HTLV-2 possui tropismo preferencial pelos linfócitos TCD8+ (RICHARDSON et al., 1990; MURPHY, 1996). Os mecanismos que propiciam o tropismo por este tipo de célula ainda não foram bem esclarecidos (RICHARDSON

et al., 1990). Outras células vêm sendo descritas como alvo da infecção pelo HTLV (CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

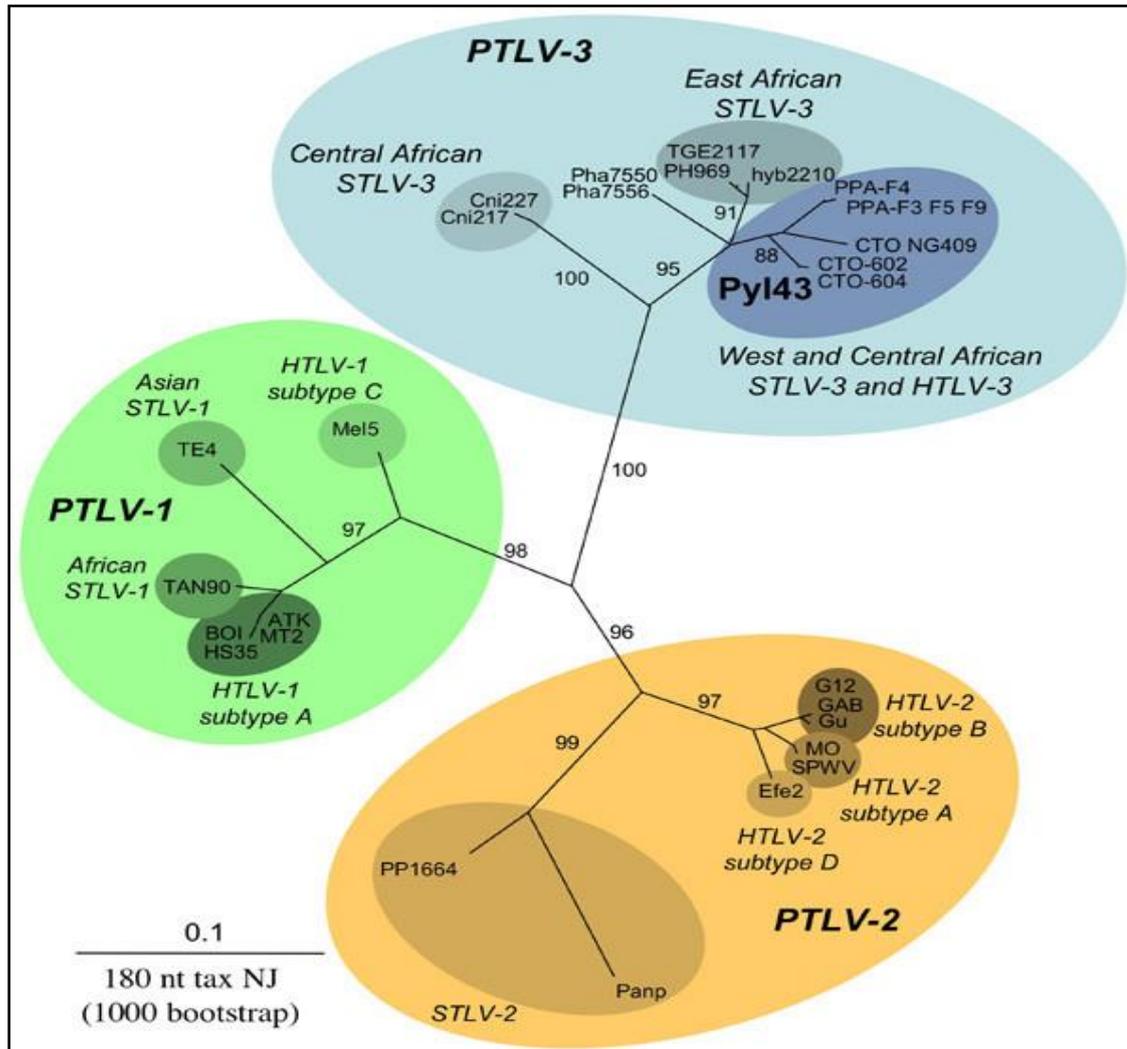


Figura 1 - Árvore filogenética da relação entre os retrovírus descritos em primatas (HTLV-I/STLV-I, HTLV-II/STLV-II e PTLV).

Fonte: Calattini et al. (2005)

Estudos sugerem que o HTLV deve ter emergido do contato entre humanos e primatas não humanos infectados. Em 2005, dois novos vírus, HTLV-3 e HTLV-4, em populações do sul de Camarões que têm contatos com primatas não humanos foram descobertos. Pouco se sabe sobre esses vírus, já que apenas poucos casos foram relatados. Ainda não há relatos concretos de sua transmissão entre seres humanos e se são capazes de desencadear doenças em seus portadores (CALLATINI et al., 2005; WOLFE et al., 2005).

2.2 Estrutura do HTLV

A estrutura morfológica do vírus HTLV é similar a de outros retrovírus, consistindo de um nucleocapsídeo icosaédrico central de 80 a 100 nm de diâmetro circundado por envelope circular. Contém um único complexo protéico na superfície, constituído por duas subunidades protéicas glicosiladas: a proteína de superfície (SU) denominada Gp46 e a proteína transmembrana (TM) denominada Gp21, que são importantes para a fusão com a célula alvo e posterior infecção (Figura 2). O core interno é constituído por proteínas estruturais do nucleocapsídeo (NC) p15, do capsídeo (CA) p24 e da matriz (p19). Essa estrutura ainda abriga em seu interior duas fitas simples de um ácido ribonucléico (RNA) diméricos de 8 - 9 kb. Outras proteínas também estão presentes no interior do CA, como as enzimas transcriptase reversa (TR), protease e integrase (IN), essenciais no processo de integração do DNA proviral no genoma da célula hospedeira (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006; PEREIRA, 2009).

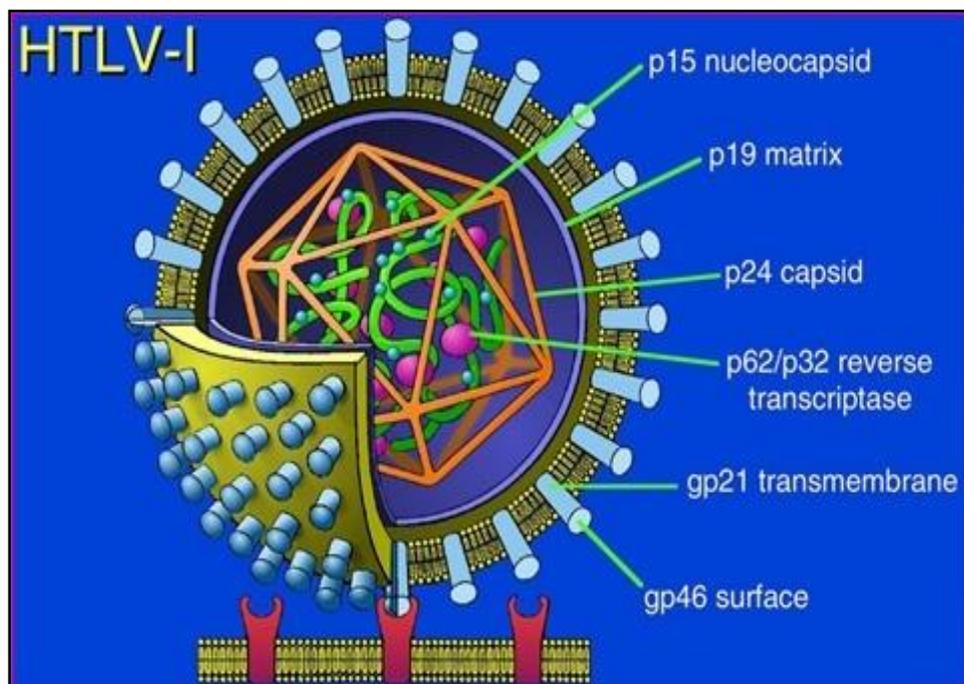


Figura 2 - Representação esquemática da estrutura do vírus HTLV.
Fonte: Adaptado de Pereira (2009)

O genoma do vírus é composto por duas fitas simples de RNA, com aproximadamente 8.500 pares de base (pb) e organização similar aos outros retrovírus, possuindo genes *gag* (*group-specific antigen*), *pro*, *pol* (polimerase) e

env (envelope), os quais estão compreendidos entre duas repetições terminais longas 3', 5' e flanqueadas por duas regiões repetidas chamadas LTR (*Long Terminal Repeats*) (Figura 3). Estas sequências são essenciais na integração do DNA proviral no DNA cromossômico do hospedeiro e também para a regulação transcricional do genoma do HTLV. A sequência próxima à extremidade 3' conhecida como região X contém os genes reguladores tax e rex (ROMANOS et al., 2002; KEHN et al., 2004).

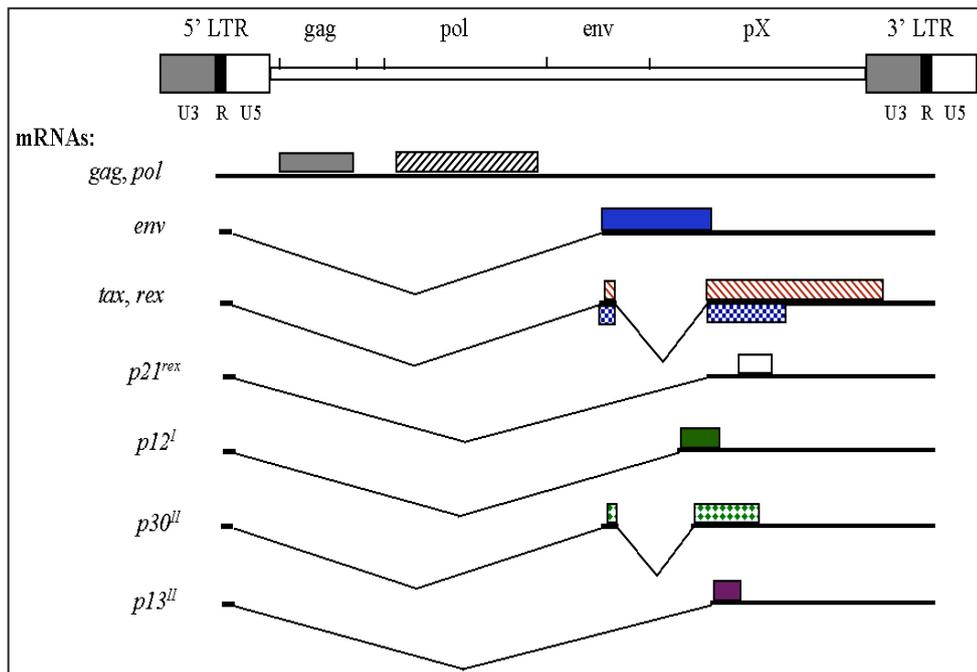


Figura 3 - Representação do genoma completo do HTLV. O genoma contém 5'LTR e um 3'LTR. Cada região LTR subdivide-se em uma região U3, a região R (repetir), que marca o início da transcrição na região 5' LTR e poliadenilação do LTR 3', e uma região U5. O genoma codifica as proteínas estruturais, gag, pol e env. Contém uma região pX em que as proteínas virais p12I, p13II, p21rex, p27I, p30II, TaxeRex são produzidos através de *splicing* alternativo.

Fonte: Kehn (2004)

Os principais *genes* codificados pelo genoma do HTLV-1 e do HTLV-2 são:

O *gene gag* codifica as proteínas do core viral (precursora p52 e suas derivadas p15, p19 e p24); relacionada a esta região está a síntese da enzima protease, cujo gene codificador estende-se da porção 3' do gag até a porção 5' da pol.

A porção *pol* codifica as enzimas transcriptase reversa na porção 5' (p99), RNAase, endonuclease e protease. A transcriptase reversa (TR) é a enzima

responsável pela síntese do DNA viral a partir do seu genoma RNA, sendo fundamental no ciclo de multiplicação dos retrovírus. Além da atividade da DNA-polimerase ela possui atividade RNAase, a qual é responsável pela remoção da fita RNA da molécula híbrida DNA-RNA. A integrase codificada nesta porção é a enzima que dá prosseguimento ao ciclo de replicação dos retrovírus após a síntese do DNA viral pela TR, sendo responsável pela integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira, através da clivagem do DNA da célula e sua ligação com o DNA viral (KEHN, 2004; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006; PEREIRA, 2009).

O gene *env* codifica as proteínas externas do envelope (a precursora gp61/68 e sua derivada gp46) e a proteína transmembrana (gp21). Os testes Elisa e Western Blot baseiam-se na detecção destas proteínas (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006; JACOB et al., 2007; 2008).

Na região denominada pX encontram-se as proteínas regulatórias, Tax e Rex. A Tax é uma a proteína indutora da tradução (*translator*, Tax), codifica a proteína p40tax transativadora do segmento LTR (*Long Terminal Repeat*) e de genes da célula eucariótica infectada. Funciona como agente principal no desenvolvimento das diferentes doenças, na capacitação das células infectadas em transpor a barreira hemato-encefálica, ao mesmo tempo em que é o principal alvo da resposta imune. É essencial para a replicação viral e para a transformação celular e estimula a expressão de genes virais na interação com fatores celulares e com a região LTR do genoma proviral, sendo sintetizada nas mesmas taxas que os demais produtos de replicação viral. Quando produzido em níveis elevados, inibe a transcrição de novas fitas de RNA mensageiro (ROMANOS et al., 2002; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

A proteína Rex é reguladora de expressão (*regulator of expression*, rex), que codifica a proteína p27rex, reguladora pós-transcricional da síntese de proteínas estruturais do vírus, 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). A Rex é indispensável para a eficiente multiplicação, infecção e espalhamento viral, regulando a indução das fases latentes e produtivas do ciclo celular do HTLV. O controle da expressão pós-transcricional de proteínas estruturais e enzimas virais seria severamente reprimido na ausência de Rex, levando a ciclos de replicação viral não produtivo (CARNEIRO-

PROIETTI et al., 2006). Os efeitos da Tax e Rex são relevantes na patogênese das doenças associadas ao HTLV-1 e HTLV-2 (FRANCHINI et al., 1995; FERREIRA et al., 1997).

O DNA proviral do HTLV-1 e do HTLV-2 possui 9032 pb (SEIKI et al., 1984) e 8952 pb (SHIMOTOHNO et al., 1985), respectivamente. A homologia genética observada nos genomas provirais de HTLV-1 e HTLV-2 é de aproximadamente 65% (CANN; CHEN, 1996), o que determina a codificação e síntese de produtos gênicos semelhantes. Esse fato justifica a elevada taxa de reações cruzadas, observada com soros de pacientes infectados por um tipo de vírus Linfotrópico de células T humanas (SANTOS, 2005). Muitas das proteínas virais são imunogênicas e anticorpos contra elas são detectados no soro de pessoas infectadas pelo HTLV. Os testes sorológicos de diagnóstico, como o ELISA e o Western Blot são baseados nesta detecção (CONSTANTINE et al., 1993).

2.3 Multiplicação viral

O ciclo de vida do HTLV é similar ao dos demais retrovírus, dependendo da enzima TR (SANTOS; LIMA, 2005; PEREIRA, 2009). A infecção inicia-se quando partículas virais invadem novas células-alvo, os linfócitos CD4+. Geralmente, isso acontece por transmissão viral célula a célula, a partir de outras células infectadas, uma vez que habitualmente não se encontra este retrovírus como partículas virais livres em fluidos biológicos de portadores de infecção (SEGURADO, 2005).

A entrada do vírus na célula-alvo é facilitada pela interação entre glicoproteínas do envelope (gp21 e gp46) e o receptor GLUT-1, procedimento que proporciona a fusão entre a partícula viral e a célula-alvo (WIELGOSZ et al., 2005). Após a penetração na célula (Figura 4), o vírus libera todo o seu conteúdo no citoplasma e a fita simples de RNA viral é transcrita em DNA de dupla fita com o auxílio da transcriptase reversa. A dupla fita de DNA linear então migra para o núcleo e se agrega através da enzima viral denominada integrase, ao genoma do hospedeiro. Uma vez integrado, ocorre a transcrição primária do RNA genômico que, por sua vez, transforma parte do RNA viral, é então transcrito reversamente em um DNA de fita dupla. Durante esse processo o RNA genômico é removido pela RNase H da transcriptase reversa viral. Após a integração ocorre a replicação

genômica, a transcrição dos genes virais, produzindo RNA mensageiro capaz de codificar a síntese das proteínas Tax (p40) e Rex (p23). Sequência das proteínas estruturais do core e do envelope são codificadas propiciando a formação de novas partículas virais. Estas emergem da superfície celular por brotamento carregando consigo parte da membrana celular e infectam novas células (VERONESI e FOCACCIA, 2000; LOUREIRO, 2008).

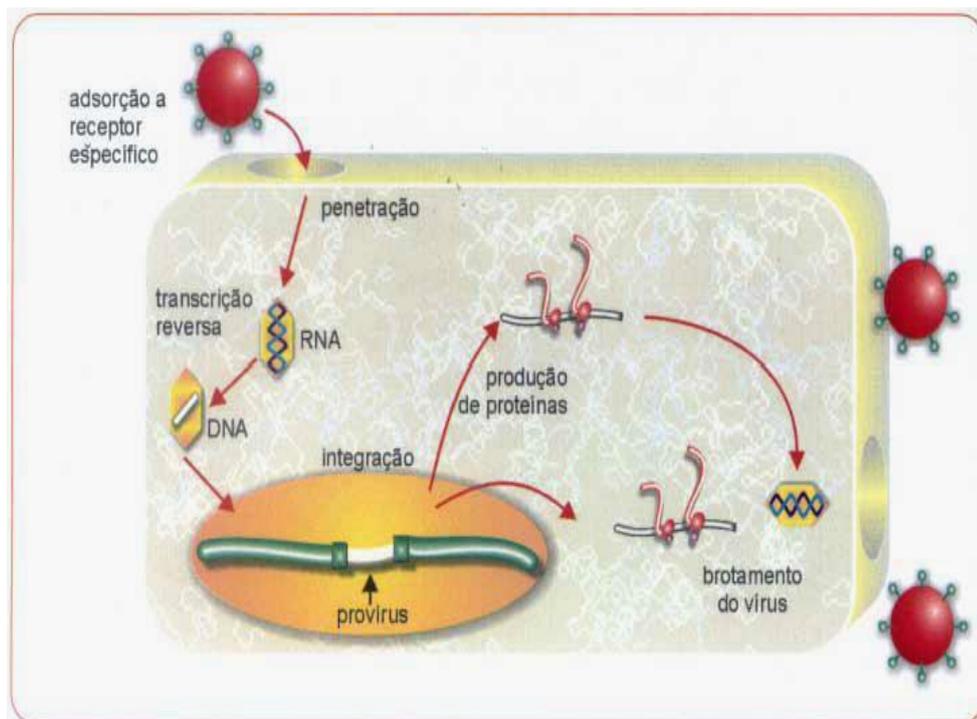


Figura 4 - Ciclo de replicação viral
Fonte: Adaptado do Manual Série TELELAB (BRASIL, 1998)

A forma integrada do genoma viral é chamada provírus. O organismo identifica essas partículas como estranhas e inicia a produção de anticorpos, que poderão ser detectados por testes sorológicos (LOUREIRO, 2008).

O nível de expressão viral, a invasão de células infectadas a outros compartimentos corporais e a efetividade da resposta imune são fatores considerados importantes para determinar o nível de carga proviral e o risco de adoecimento. Estudos sugerem que o desfecho de infecção pelo HTLV-1 com desenvolvimento ou não de doença dependeria da porta de entrada do vírus. Sendo a transmissão viral por via mucosa, a população-alvo seria primeiramente as células apresentadoras de antígenos. Nessas células, a expressão de genes virais ocorreria em baixos níveis, induzindo a fraca resposta imune. Porém se a via for o sangue

periférico a população-alvo seria por células T CD4+ e T CD8+. Essas células permitiriam um alto nível de expressão de genes virais, induzindo assim uma forte resposta imune anti-HTLV (PROIETTI, 2010).

2.4 Transmissão e fatores de risco

Os mecanismos de transmissão para os tipos 1 e 2 são os mesmos e a presença de células infectadas é um fator essencial, pois fluidos biológicos isentos de componentes celulares são incapazes de promover a infecção. Os modos de transmissão conhecidos são: sexual, parenteral – por transfusão de produtos celulares infectados, da mãe para criança por amamentação natural e pelo uso compartilhado de agulhas e seringas (MANNS et al., 1999; ARRUDA, 2007).

Vários comportamentos individuais e exposições têm sido associados com a soropositividade para HTLV-1/2 como sexo sem proteção, múltiplos parceiros, ulcerações genitais e usuários de drogas injetáveis (DOURADO et al., 1999; CATALAN-SOARES et al., 2003). A transmissão entre parceiros sexuais ocorre com maior frequência do homem portador para a mulher – taxa de risco de 61% em 10 anos, enquanto que o contrário é mais raro – taxa de risco de 0,4% em 10 anos (GOTUZZO et al., 2007). Nos Estados Unidos estudos revelam que 25 a 30% dos parceiros sexuais de doadores de sangue HTLV positivo são também positivos.

A transmissão por via transfusional se dá através da recepção de componentes celulares sanguíneos contaminados. A infecção por essa via ocorrerá em 44% a 63% dos receptores (GOTUZZO et al., 2007; LOPES; PROIETTI, 2008). O risco maior está associado à transfusão de concentrados de hemácias e de plaquetas quando comparado ao uso de plasma e aumenta em pacientes imunodeprimidos (MANNS et al., 1992). Estudos de *look-back* realizados nos EUA têm mostrado taxas de transmissão de 13% a 28% em receptores de transfusões de hemácias, fortemente associadas com unidades de sangue nos primeiros 14 dias de conservação. Concentrados de Plaquetas preparados dos mesmos doadores e conservadas por cinco dias a 20°C mostravam taxas de transmissão de 25% a 75% (LOPES; PROIETTI, 2008). A efetividade diminui com a duração de estocagem do produto celular lábil e está relacionada com a perda da habilidade dos linfócitos em se ativar ou proliferar (DONEGAN et al., 1994).

No aleitamento materno a transmissão se dá pela presença de linfócitos contaminados no leite, que passam para a criança. O risco de transmissão encontra-se aumentado quanto maior for o tempo de amamentação, com probabilidade de 18% a 30% (WIKTOR et al., 1997). A prevalência entre crianças amamentadas ao seio foi significativamente mais alta nos que foram amamentados por mais de 3 meses (27%), quando comparadas com o grupo das que foram amamentadas menos de 3 meses (5%). De 78 crianças amamentadas com mamadeiras, cerca de 13% estavam infectadas, sugerindo ser esta a taxa de infecção por via transplacentária (CATALAN-SOARES et al., 2001). A via transplacentária é menos frequente, mas é possível (KOMURO et al., 1983; KINOSHITA et al., 1987; FUJINO et al., 2000). A alta carga proviral, o alto percentual de células mononucleares infectadas presentes no leite materno, aliados aos elevados títulos de anticorpos presentes no soro materno têm sido relacionados à transmissão materno-infantil (LI et al., 2004).

Diferente do HIV existe pouca ou nenhuma partícula do HTLV-1 livre no plasma, de modo que a medida da carga viral na infecção pelo HTLV é chamada carga proviral, que é o número de cópias de DNA proviral por um determinado número de células. A carga proviral é, na maioria das vezes, medida em células mononucleares do sangue periférico, e é caracteristicamente alta quando comparada à infecção por outros vírus. O nível de carga proviral do HTLV é importante na transmissão sexual ou vertical do vírus, além do tempo de exposição ao fator de risco (ROUCOUX et al., 2005; PROIETTI et al., 2006).

O risco de transmissão do HTLV-2 está associado ao uso de drogas intravenosas com variação de 8% (ZUNT et al., 2006). Transmissões por transplantes de órgãos são descritas e estão associadas ao desenvolvimento de HAM/TSP com rápida progressão, possivelmente devido à imunossupressão a que estes pacientes estão submetidos (YARA et al., 2009; ROMANELLI et al., 2010).

Modelos recentes de estudos vêm propondo que o desencadeamento ou não de doença dependeria da porta de entrada do vírus (GRANT et al., 2002). Sendo a transmissão via mucosa, como o aleitamento materno, a população-alvo seria primeiramente as células apresentadoras de antígeno (APC); nessas, a expressão de genes virais ocorreria em baixos níveis. Já se a porta de entrada for o sangue periférico, a população-alvo de infecção será composta pelas células T CD4+ e CD8+. Essas células permitem altos níveis de expressão de genes virais e

uma forte resposta imune. Fatores culturais, ambientais, socioeconômicos, tipo viral e resposta imune do hospedeiro seriam importantes em manter a latência clínica ou desenvolver a infecção hematológica ou de caráter inflamatória (PROIETTI et al., 2006; MATSUOKA e JEANG, 2007).

A Tabela 1 ilustra as principais formas de transmissão e sua relação com a eficácia da transmissão.

Tabela 1 – Formas de transmissão e grau de eficácia da transmissão do HTLV-1 e HTLV-2.

Transmissão	HTLV-1	HTLV-2
Mãe – criança		
Transplacentária	Baixa eficácia	Ignorado
Amamentação	Alta eficácia	Provável
Sexual		
Homem-Mulher	Alta eficácia	Eficaz
Mulher-Homem	Eficaz	Sim, mas não quantificado
Homem-Homem	Eficaz	Sim, mas não quantificado
Parenteral		
Transfusão	Alta eficácia	Alta eficácia
Uso de drogas	Eficaz	Bastante eficaz

Fonte: Rojas (2007)

A dinâmica da infecção pelo HTLV-1 pode diferir entre países e variação nos hábitos sexuais, práticas de amamentação, podendo contribuir para a heterogeneidade nas taxas de prevalência (PROIETTI et al., 2006). A presença de co-fatores ambientais, socioeconômicos, biológicos e culturais pode influenciar a vulnerabilidade individual e coletiva à infecção, que tende a se aglomerar em familiares e comunidades endêmicas (MALONEY et al., 1991; SANCHEZ-PALACIOS et al., 2003). Indicadores de pior condição socioeconômica como educação estão associados à prevalência aumentada para HTLV em área endêmica e não endêmica (MALONEY et al., 1991; CATTALAN-SOARES et al., 2003). A pobreza é sugerida como fator de impacto ao risco de transmissão tanto em países endêmicos quanto não endêmicos. Justamente países endêmicos para HTLV-1 (à exceção do Japão) têm menor renda *per capita* e têm de lidar com o peso da maior prevalência e das doenças associadas ao HTLV-1 com menos recursos que os países mais desenvolvidos (PROIETTI et al., 2006).

2.5 Aspectos epidemiológicos dos vírus HTLV- 1 e 2

Três décadas após a identificação do HTLV, estudos sobre sua características epidemiológicas têm evoluído. A distribuição geográfica está bem definida, embora algumas questões como regiões com alta prevalência e regiões vizinhas apresentando baixa prevalência ainda não estejam plenamente esclarecidas (CATALAN-SOARES, 2005; CARNEIRO-PROIETTI, 2006). Estima-se que o número de pessoas no mundo infectadas pelo vírus HTLV seja de 15 a 20 milhões de pessoas. A prevalência varia de forma significativa com a região geográfica, grupo étnico e/ou racial e a subpopulação de risco (EDLICH et al., 2000).

Pesquisas quanto à origem geográfica sugerem que o vírus tenha se originado a partir de primatas não-humanos, sendo levado ao novo mundo pela migração de população (tráfico de africanos e/ou populações asiáticas – filipinos, japoneses e indianos) nos séculos XVI, XVII e XX (VAN DOOREN et al., 1998; YAMASHITA et al., 1999). É defendida a hipótese da migração de paleomongoloides através do Estreito de Bering: partindo inicialmente do norte da Ásia, passando pela América do Norte, até se espalharem pela América do Sul e se estabeleceram nos Andes e nas regiões Amazônicas. Hoje em dia, as duas vertentes são igualmente aceitas (SANTOS et al., 2005). Alcântara et al. (2003), em estudo do haplótipo da β A globina, em 34 pacientes infectados pelo HTLV-1 em Salvador, Bahia, observaram 29,4% caracterizados como pertencentes ao haplótipo República Africana Central; 45,6% como Benin e 25% foram caracterizados como pertencentes ao grupo Senegal. Esses resultados corroboram a hipótese de múltiplas introduções pós-colombianas de cepas de HTLV-1 da África no novo mundo (SANTOS, 2005).

O vírus HTLV, originalmente descoberto nos Estados Unidos, atualmente tem sido encontrado em muitas outras partes do mundo. A ocorrência endêmica do HTLV-1 (Tabela 2) tem sido registrada em várias regiões do mundo. São consideradas áreas de alta endemicidade para o HTLV-1 o sudoeste do Japão, ilhas do Caribe (Jamaica e Trinidad-Tobago), a América do Sul e a África equatorial. O Japão apresenta uma das mais altas prevalências em todo mundo (YAMAGUCHI, 2000). Estudos realizados em outros países da Ásia (Korea, China) não revelaram áreas endêmicas e os casos encontrados tinham japoneses como ancestrais (CATALAN-SOARES et al., 2001). Taxas menores são encontradas na América do

Norte (sudeste dos EUA) e Europa (PROIETTI et al., 2005; LOPES; PROIETTI, 2008).

Tabela 2 - Prevalência do HTLV-1 no mundo.

Regiões	Países	Prevalência (%)
África	Camarões, Costa do Marfim, Gabão Quênia, Tanzânia, Zaire	1 – 10
Japão	Kyushu, Shikoku e as ilhas da cadeia de Ryukyu	1 – 37
America do Norte	Canadá, Estados Unidos	< 0,1
Ilhas do pacífico	Austrália, Malásia, Taiwan, Vietnã	1,7 – 14
Europa	Espanha, França, Itália, Reino Unido	~ 0,1
America Latina	Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Honduras, Paraguai, Peru, Uruguai, Venezuela Caribe, Barbados, Guadalupe, Haiti, Jamaica, Martinica, Tobago	0,3 – 10 1 – 7

Fonte: Adaptado de Lopes e Proietti (2008)

O vírus HTLV-2 possui características epidemiológicas bem mais particulares. Apresenta menor prevalência na população geral, quando comparado ao HTLV-1; atualmente é endêmico entre grupos específicos de UDIs norte-americanos (LEE et al., 1989); e nos países europeus tais como Itália, França, Espanha, Noruega e Reino Unido (SWITZER et al., 1995) e ainda entre populações indígenas ao longo das Américas, com ocorrência em países como Estados Unidos, Canadá, México, Panamá, Venezuela, Colômbia, Paraguai e Argentina (ISHAK et al., 2003). No Brasil está presente entre os nativos Caiapós e Krahos, habitantes dos Estados do Pará e Goiás (MALONEY et al., 1992; VALLINOTO et al., 2002). Esse achado em população indígena pode indicar a presença do HTLV-2 na espécie humana desde os tempos ancestrais (CARTIER et al., 1993).

As taxas de soroprevalência diferem de acordo com a área geográfica, composição sociodemográfica da população estudada e comportamentos de riscos individuais. A maioria dos dados é de estudos conduzidos em doadores de sangue ou grupos selecionados (PROIETTI, 2010). A Tabela 3 apresenta taxas de prevalência entre doadores de sangue de alguns países.

Tabela 3 – Prevalência do HTLV-1 e HTLV-2 em doadores de sangue em alguns países.

Doadores de Sangue	Taxas de prevalência por 10.000 doadores			Fonte
	HTLV-1	HTLV-2	HTLV*	
América do Sul				
Arequipa, Peru	91,5	0,0	91,5	Quispe, 2009
Bogotá,Colombia	5,6	1,1	6,7	Martinez-Nietto, 2007
Buenos Aires,Argentina	7,0	3,0	10,0	Berini, 2010
Brasil	-	-	48,0	Catalan-Soares, 2005
Ásia				
Coréia do Sul	0,7	0,0	0,7	Kwon, 2008
India	-	-	14	Kumar, 2006
China	1,3	-	-	Wang, 2005
Nagasaki, Japão	128,5	-	-	Iwanaga, 2009
África				
Maputo, Moçambique	89,2	-	89,2	Gudo, 2009
Dakar, Senegal	14,3	2,0	16,3	Diop, 2006
América do Norte				
Estados Unidos			3,99	Wang, 2003
Canadá			0,13	O' Brien, 2007
Europa				
Dinamarca, Finlândia	0,00	0,00	0,00	
França	0,07	0,01	0,08	
Grécia	0,15	0,04	0,19	Laperche, 2009
Holanda	-	-	0,02	
Portugal	-	-	0,06	
Reino Unido	0,074	0,006	0,08	
Oceania				
Austrália	-	-	0,03	Polizzotto, 2008
Oriente Médio				
Irã	76	-	76	
Arábia Saudita	0 a 6	-	0 a 6	
Kuwait	2,2	-	2,2	Bittar, 2009
Libano	0 a 8,5	-	0 a 8,5	
Israel	0,6	-	0,6	Stienlauf, 2009

Fonte: Adaptado de Proietti (2010)

Nos últimos anos, a utilização de análises filogenéticas baseadas no *gene LTR*, classifica o HTLV em diferentes subtipos, nos quais estudos têm demonstrado

uma estreita associação entre o polimorfismo genético dos retrovírus, sua distribuição e origem genética.

O HTLV-1 apresenta seis subtipos (Figura 5), caracterizados a partir da origem geográfica e da análise filogenética da gp21 e da região *LTR*: 1a também denominado Cosmopolita, 1b conhecido como África Central, 1c subtipo Australo-Melanésia, isolado de Papua Nova Guiné e de aborígenes australianos, 1d novo subtipo da África Central isolados de Pigmeus de Camarões, 1e do Gabão, e 1f (Congo). O subtipo 1a é o mais disseminado e encontrado em muitas populações e diversas regiões; compreende cinco grupos moleculares: A) Transcontinental encontrado em todo mundo; B) Japonês, presente no Japão, Peru, Brasil, Chile e Colômbia; C) oeste da África, presente na África, Caribe e Guiana Francesa; D) norte da África, encontrado somente no norte da África e, E) isolado em negros do Peru (VAN DOOREN et al., 2001; PROIETTI et al., 2006).

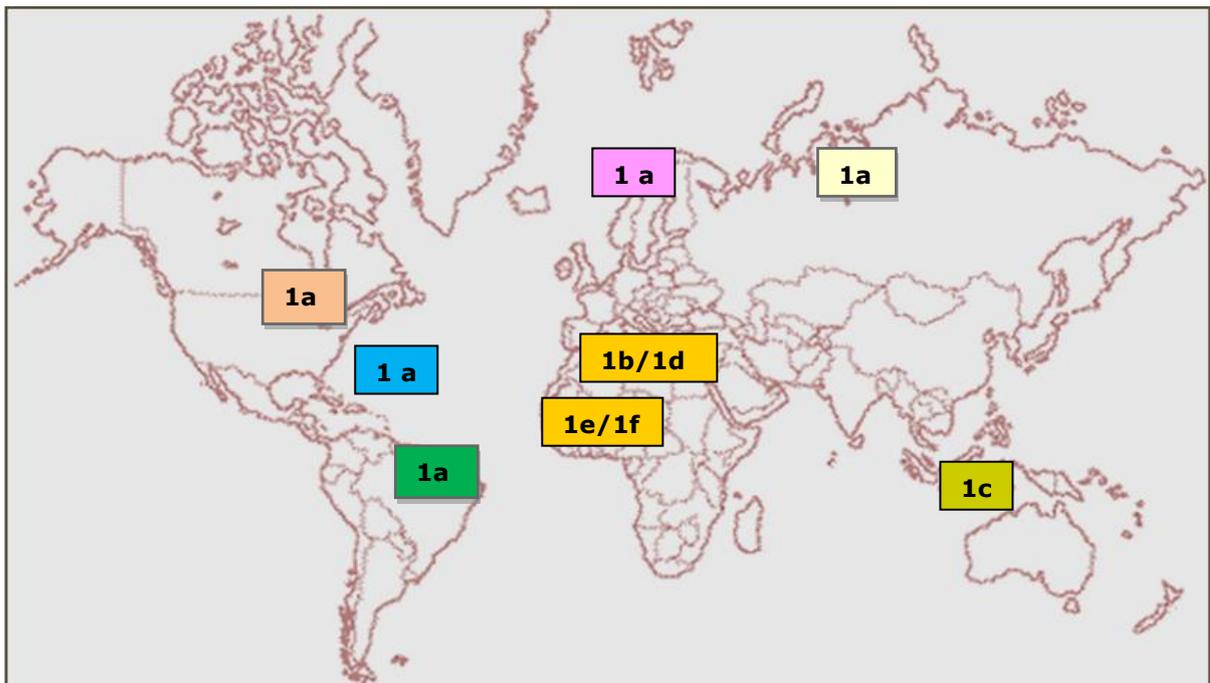


Figura 5 – Distribuição geográfica dos subtipos HTLV-1 no mundo.

Fonte: Adaptado de Lima (2006)

Estudo filogenético realizado na Bahia revelou que as amostras pertenciam ao subgrupo transcontinental, do subtipo cosmopolita A. Estes resultados reforçam a hipótese de que esse subgrupo foi introduzido no sul da África pela população Bantu, vinda da África Central há três mil anos e que posteriormente

chegou ao Brasil durante o tráfico de escravos entre os séculos XVI e XIX (GALVÃO-CASTRO et al., 1995; ALCÂNTARA et al., 2003).

O HTLV-2 é considerado um vírus ancestral nas Américas, já que é endêmico entre grupos indígenas isolados (Figura 6). São conhecidos os subtipos 2a (Estados Unidos, Europa, Ásia, América); 2b (Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Europa, Estados Unidos; 2c (Amazônia brasileira, em tribos Kayapo, Kraho, Kaxuyama e Tiriyo; e 2d (Congo, Pigmeus) (PARDI et al., 1993; EIRAKU et al., 1996; VANDAMME et al., 1998; ISHAK et al., 2003; PROIETTI et al., 2006). O subtipo 2a predomina em usuários de drogas injetáveis venosas da América do Norte, Irlanda e Suécia, enquanto o subtipo 2b aparece mais em ameríndios e em UDIV da Itália e Espanha. Os subtipos 2c e 2d foram isolados de índios da Amazônia Brasileira e na África Central, respectivamente (ROUCOUX; MURPHY, 2004).



Figura 6- Distribuição geográfica dos subtipos HTLV-2 no mundo.

Escala em preto: ameríndios e africanos. Escala em cinza: usuários de droga injetáveis.

Fonte: Adaptado de Roucoux e Murphy (2004)

O HTLV-1 foi inicialmente descrito no Brasil por Kitagawa et al., em 1986, em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande (MS). Relatos posteriores indicam inquéritos soropidemiológicos em diferentes comunidades, como em doadores de sangue, grávidas, portadores de HIV, imigrantes japoneses,

hemodialisados, comunidades negras isoladas, comunidades indígenas. Esses estudos confirmam a presença do HTLV-1 e HTLV-2 em todo o país (VERONESI; FOCACCIA, 2000; CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

No Brasil, os dados epidemiológicos da infecção pelo HTLV são relativamente escassos, restritos quase exclusivamente à descrição da prevalência em populações específicas (Tabela 4), em pacientes com leucemia/linfoma da célula T, em pacientes com Paraparesia Espástica Tropical, em grupos específicos (doadores de sangue, usuários de drogas injetáveis, índios, profissionais do sexo). Baseado em dados de prevalência de doadores estima-se que 2,5 milhões de indivíduos estejam infectados pelo HTLV-1 (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002; CATALAN-SOARES et al., 2005).

Tabela 4 - Estudos do vírus HTLV em grupos específicos.

Grupos	Taxas de Prevalência	Fonte
Gestantes:		
Salvador	0,9%	Bittencourt et al., 2001
Botucatu	1,0%	Olbrich-Neto e Meira, 2004
Mato Grosso do Sul	0,13%	Del Fabbro et al., 2008
Co-infecção HTLV/HIV:		
Santos, São Paulo	6,0%	Etzel et al., 2001
Londrina, PR	6,0%	Morimoto, 2005
São Paulo	14%	Araújo et al., 1994; 1998 Casseb et al., 1997
Presidiários:		
Minas Gerais	1,6%	Catalan-Soares, 2000

Não existe ainda um estudo epidemiológico com base populacional e com metodologia adequada que permita conhecer a real prevalência na população geral para todo o país (SANTOS, 2005). O único estudo de base populacional no Brasil foi realizado em Salvador - Bahia, e demonstrou 1,8% de prevalência, sendo 2% em mulheres e 1,2% em homens, apresentando maior índice em indivíduos acima de 50 anos (DOURADO et al., 2003).

Em doadores de sangue, observa-se uma gradiente de indivíduos infectados, com taxas mais elevadas nas regiões Norte/Nordeste e as mais baixas na região sul (CATALAN-SOARES et al., 2005). A soroprevalência encontrada entre

doadores de sangue no Brasil é cerca de 20 a 100 vezes maior do que a relatada nos Estados Unidos e Europa. A extensão territorial e o tamanho da população indicam que o Brasil possa abrigar o maior número absoluto em indivíduos soropositivos para HTLV-1 e HTLV-2 entre todos os países endêmicos (CARNEIRO-PROIETTI, 2006). A prevalência é heterogênea e mostra taxas mais elevadas na Bahia, Recife, Belém, São Luís e as mais baixas em Florianópolis e Rio Grande do Sul (Figura 7) (CATALAN-SOARES et al., 2005; LOPES e PROIETTI, 2008).

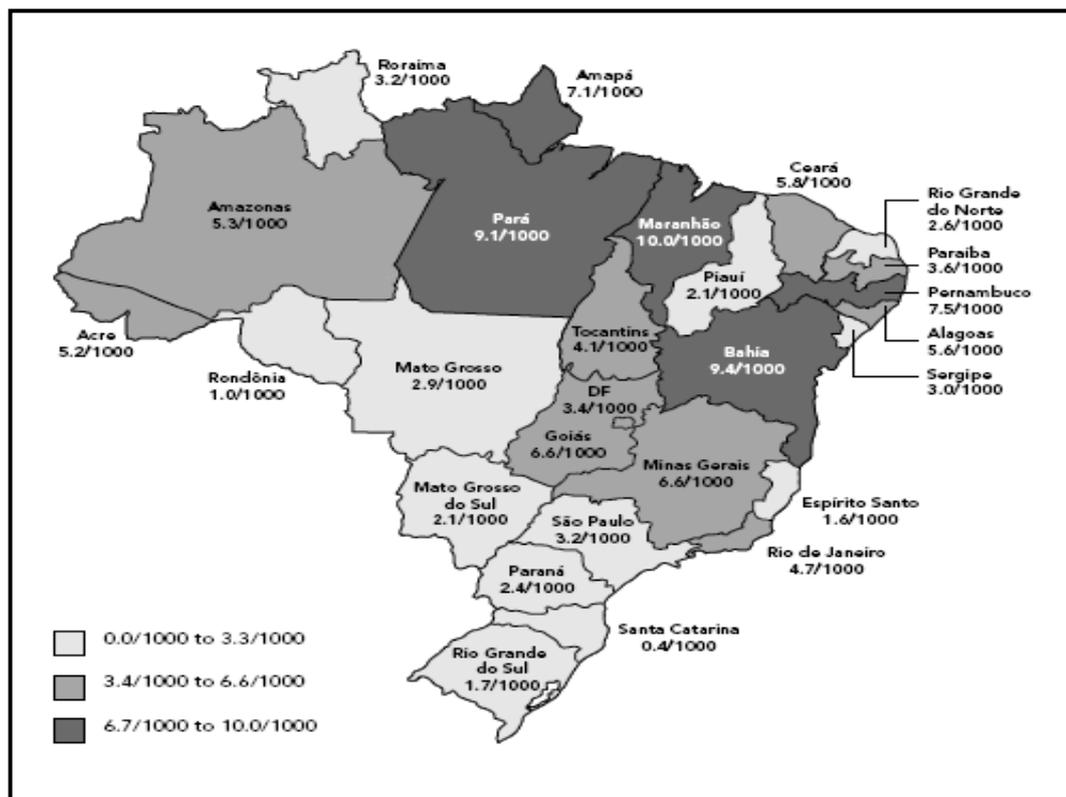


Figura 7 - Prevalência do HTLV em doadores de sangue de 26 Estados brasileiros
Fonte: Catalan-Soares et al. (2005)

Os HTLV-1 e HTLV-2 infectam populações humanas há milhares de anos e, por terem estabilidade genômica elevada, são excelentes marcadores para traçar as migrações destas populações (GESSAIN et al., 1992). A estabilidade genômica elevada dos HTLV possibilitou o estabelecimento da associação entre o polimorfismo genético viral e a origem geográfica (LIU et al., 1994; VAN DOOREN, 1998). Informações genéticas do vírus, combinadas com informações de etnicidade e localização geográfica dos diferentes sorotipos são elementos que podem indicar

as possíveis rotas de disseminação do HTLV no mundo (VERONESI FOCACCIA, 2000).

É provável que o HTLV-1/2 tenha vindo para o Brasil por meio do tráfico de escravos; por imigração japonesa no início do século; já estava presente na população ameríndia nativa vinda da Ásia, ou então por combinação das vias anteriores (Figura 8) (CATALAN-SOARES et al., 2001; SANTOS et al., 2005).

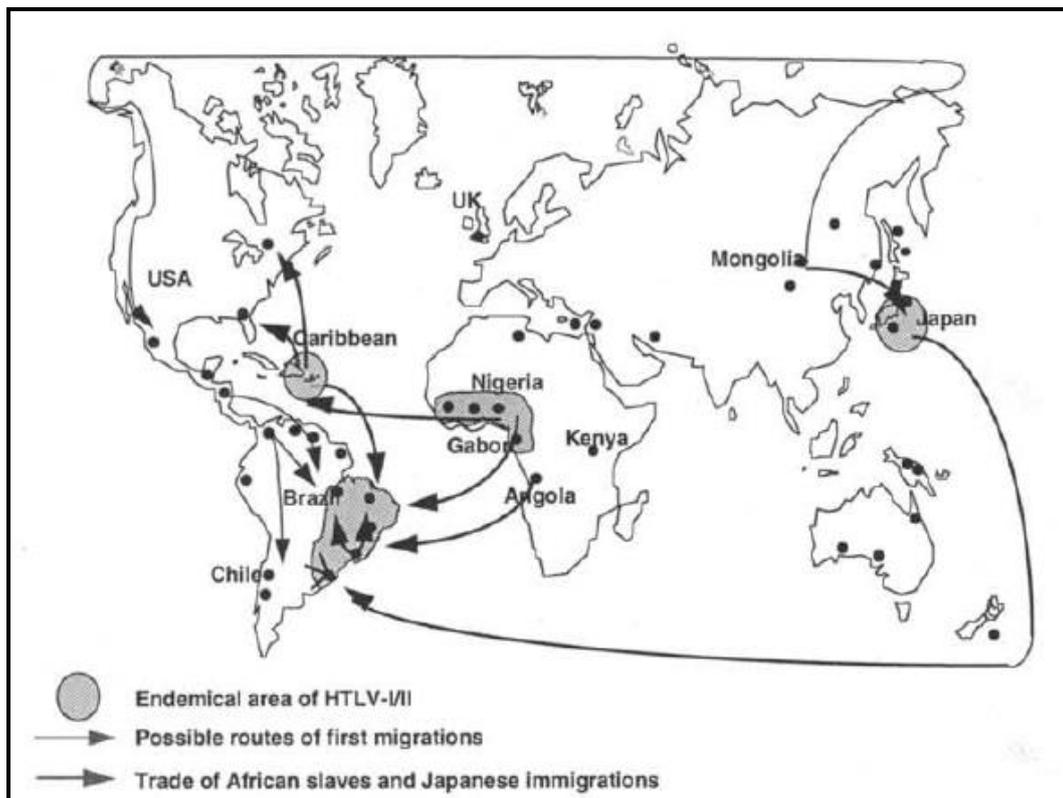


Figura 8 - Hipótese da rota do vírus HTLV-1/2 no Brasil.
 Fonte: Adaptado de Oliveira (1996)

2.6 Aspectos clínicos dos vírus HTLV-I e II

2.6.1 Doenças e síndromes associadas

Cerca de 98% dos indivíduos infectados pelo HTLV permanecem assintomáticos clinicamente (OKOCHI et al., 1984; MAHIEUX et al., 1997). Contudo, embora sem sintomas, são capazes de transmitir o vírus, desde que o genoma proviral esteja integrado na sequência de DNA da célula hospedeira (CATALAN-

SOARES et al., 2001), isto é, dependem da magnitude da resposta imune do hospedeiro e do local onde ocorre a reação inflamatória (SANTOS; LIMA, 2005).

Em torno de 1% a 5% têm chance de desenvolver leucemia de células T durante o curso da infecção. A exposição no início da vida (transmissão vertical) associa-se a risco maior de 5% a 10% de desenvolver outras patologias associadas ao vírus tipo 1, com alterações hematológicas, neurológicas, oculares, pulmonares, cutâneas, articulares, endócrinas e sistêmicas (MORGAN et al., 1989; NISHIKOVA et al., 1989; LA GRENADÉ, 1996; MOCHIZUKI et al., 1996).

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus ligado à doença humana (CARNEIRO-PROIETTI, 2006). Está etiologicamente associado à leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e à Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP), uma mielopatia crônica progressiva, ou mielopatia associada ao HTLV-1 (OSAME et al., 1986; GESSAIN et al., 1992).

A ATLL ocorre geralmente na idade adulta, 20 a 30 anos após a infecção, com homens e mulheres igualmente afetados. Seus sintomas mais frequentes são: linfadenopatia, hipercalcemia, envolvimento da medula óssea, envolvimento cutâneo, lesões líticas e infiltração pulmonar. O prognóstico da forma aguda é ruim. O risco dos infectados desenvolverem Paraparesia Espástica Tropical ou Mielopatia Associada ao HTLV (HAM/TSP) durante a vida ainda não é bem conhecido, já que a maioria das publicações reporta resultados de estudos de prevalência ou relato de casos. Os achados neurológicos incluem: fraqueza e espasticidade de extremidades; hiperreflexia; sinal de Babinsky positivo; incontinência fecal/urinária; impotência sexual; perda sensorial periférica leve. A neuropatia é três vezes mais frequente em mulheres do que em homens e a doença incide predominantemente na quarta e quinta décadas (CATALAN-SOARES et al., 2001).

Em estudos de relatos de casos outras associações do tipo reumáticas e autoimunes são descritas: Mochizuki et al. (1996) associaram a infecção com HTLV-1 à uveíte; Morgan et al. (1989) e Vernant et al. (1994) a relacionaram à polimiosite e La Grenade et al. (1996) à dermatite infectiva. Araújo e Silva (2005) denominaram de complexo neurológico associado ao HTLV-1 ao conjunto de manifestações neurológicas associadas a estes vírus.

Algumas doenças autoimunes têm sido associadas à infecção pelo HTLV-1: polimiosite, síndrome de Sjögren, tireoidite, alveolite e dermatite infecciosa. Essa última foi descrita por La Grenade et al., em 1990, na Jamaica. Vários casos de

afecção dermatológica foram relatados em países endêmicos para o HTLV-1, como Japão, Trinidad-Tobago, Colômbia e Brasil. Geralmente afeta crianças e se manifesta por eczema agudo com lesões eritemato-pápulocrostosas, principalmente no vestíbulo nasal. Outras regiões do corpo que podem ser acometidas são: couro cabeludo, ouvido externo, axilas e regiões retroauricular e paranasal (SEBASTIÃO et al., 2007). O isolamento de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* em culturas de secreção nasal e de lesões de pele é comum (OKI et al., 1992; PROIETTI et al., 2002). A relação entre imunossupressão e dermatite infecciosa é evidenciada pelo predomínio de infecção por bactérias pouco virulentas e recidivas frequentes (PROIETTI et al., 2002).

O primeiro caso de HTLV-2 foi confirmado em um paciente com leucemia de células pilosas, mas rastreamento do vírus em outros casos dessa forma de leucemia não permitiu encontrar associação significativa. Trabalhos relatam uma possível associação entre HTLV-2 e patologias humanas, tipo neuropatias e desordens linfoproliferativas. Casos de sintomas neurológicos semelhantes à TSP/HAM têm sido relatados, bem como do aumento de incidência de infecções bacterianas, como pneumonias e bronquite aguda, além de infecções urinárias e dermatofitoses, quando comparados a indivíduos soronegativos. No entanto, o eventual nexos causal dessas ocorrências com a retrovirose em questão ainda necessita de maior investigação (CATALAN-SOARES et al., 2001; BRASIL, 2004).

2.6.2 HTLV e co-infecção

Estudos de corte transversal têm identificado que pacientes infectados pelo HTLV-1 apresentam mais doenças parasitárias, virais e doenças causadas por bactérias extra e intracelulares que indivíduos soronegativos para esse vírus (GOTUZZO et al., 1999; MURPHY et al., 2004). O tropismo do HTLV-1 para linfócitos T CD4+ pode ocasionar algum grau de disfunção imunitária, o que potencialmente poderia modificar a interação do hospedeiro com outros agentes infecciosos (BEIKE et al., 2004).

Infecções por *Pneumocystis jirovesi*, *Aspergillus sp*, pneumonia por *Citomegalovírus*, *Herpes zoster* disseminado, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium-intracelulare* e síndrome da super-infecção por *Strongyloides stercoralis* são algumas das doenças oportunistas e co-morbidades associadas a

ATL. Têm sido descritos casos graves de escabiose e estrogiloidíase entre portadores de HTLV-1. Além disso, a co-infecção HTLV-1 e *Strongyloides stercoralis* está associada a maior dificuldade em erradicar a parasitose e, conseqüentemente, à menor eficácia ao tratamento da parasitose, não apenas em pacientes com LLcTA, onde essa situação é bem documentada, mas também entre indivíduos sem outras manifestações clínicas de doença por HTLV (BRASIL, 2004; PROIETTI et al., 2006).

Avaliando-se doadores de sangue infectados ou não pelo HTLV-1 e HTLV-2, foi observado que a presença de sintomas de infecções do trato urinário, nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 e HTLV-2 era maior que em indivíduos soronegativos (MURPHY et al., 2004). A urgência miccional e a poliúria são também manifestações de bexiga neurogênica, manifestação frequente em infectados pelo HTLV-1 (CASTRO et al., 2003).

Co-infecções com outros vírus têm sido relatadas em levantamentos epidemiológicos, demonstrando associações com hepatite B, hepatite C e HIV, especialmente quando realizados em populações consideradas de risco como profissionais do sexo, usuários de droga, hemofílicos, presidiários (MORIMOTO et al., 2005; LIMA, 2006). Essas taxas podem ser explicadas por mecanismo de transmissão semelhantes a ocorrência da infecção (ALAVI et al., 2007; MILAGRES et al., 2009).

Inquéritos epidemiológicos conduzidos em populações co-infectadas com HTLV, hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis relatam o uso de drogas, consumo de álcool, relações sexuais sem proteção e múltiplos parceiros como fatores de risco para a infecção (CATALAN-SOARES, 2002; ALAVI et al., 2007). As ocorrências podem ocasionar mudanças significativas no padrão da evolução clínica destas infecções, assim como dificultar a interpretação do quadro apresentado.

A co-infecção HTLV/HIV pode resultar em uma progressão mais rápida para estágios avançados de infecção HIV (BARCELLOS et al., 2006; PROIETTI et al., 2006). O HIV, assim como o HTLV-1, tem tropismo para os linfócitos T CD4+, porém, enquanto o primeiro diminui o número de linfócitos circulantes, o segundo induz a proliferação dessas células (SCHECHTER et al., 1997). No curso clínico da infecção pelo HIV, a associação com HTLV-1 ou HTLV-2 mostra uma maior ocorrência de complicações neurológicas e também maior número de linfócitos T CD4+ (BEIKE et al., 2004).

o valor preditivo positivo pode ser muito baixo sendo necessário o uso de testes confirmatórios que detêm maior especificidade e podem discriminar a presença dos anticorpos contra o HTLV-1 e HTLV-2 (PROIETTI et al., 2006).

2.7.1 Testes de triagem

No ensaio imunoenzimático (EIA) os antígenos específicos são adsorvidos a uma placa de poliestireno e a reação é revelada após a incubação do soro do indivíduo e de um conjugado anti-IgG humana marcado com uma enzima. A reação é definida como positiva por intensidade colorimétrica, medida em densidade ótica (DO), comparada a um valor de corte definido ou “cut-off” (CO). O resultado positivo (“soro reagente”) indica a presença de anticorpos contra o HTLV-1/2; o resultado negativo (“soro não reagente”) indica a ausência desses anticorpos. Resultados inconclusivos podem ser indicativos da presença de anticorpos em baixos níveis, necessitando investigação complementar (FERREIRA, 2001; BRASIL, 2004).

O método de EIA sofreu várias modificações desde o seu desenvolvimento. Os testes iniciais eram baseados em lisado viral de linhagens celulares infectadas por HTLV-1; depois foram substituídos por ensaios que, além do lisado viral, continham proteínas recombinantes. Mais recentemente foram desenvolvidos testes que contêm apenas proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos. Além de mais sensíveis, esses testes têm uma maior especificidade e devem ser preferencialmente usados (CATALAN-SOARES et al., 2002; BRASIL, 2004).

A variação da sensibilidade ocorre de acordo com a base antigênica empregada na reação (COSSEN et al., 1992). Reações imunoenzimáticas que utilizam proteínas recombinantes derivadas do envelope viral e peptídeos sintéticos de HTLV-1 e proteínas específicas do HTLV-II aumentam a sensibilidade e especificidade (COVAS e HADDAD, 2000; FERREIRA, 2001; JACOB et al., 2008). O EIA é um teste simples e de escolha na triagem de doadores de sangue, embora não seja capaz de diferenciar a infecção por tipo em virtude da homologia existente nas proteínas estruturais nos dois vírus (PROIETTI et al., 2006).

A sensibilidade de um teste sorológico é a sua capacidade de obter resultados verdadeiramente positivos em indivíduos infectados. A especificidade revela a capacidade do teste em identificar corretamente verdadeiros negativos (MEDRONHO et al., 2009). Além da sensibilidade e especificidade, a metodologia

EIA requer ainda valor preditivo positivo como indicador de probabilidade de um indivíduo com teste positivo ter a infecção, e quando negativo, a probabilidade de um indivíduo com teste negativo não ter a infecção (TAMEGÃO, 2007).

Os ensaios imunoenzimáticos, por serem altamente sensíveis, podem apresentar reações falso-positivas, e, dependendo do teste EIA, o índice de resultados indeterminados pode ser alto e a maioria pode não estar infectada (ZEHENDER et al., 1997; CATERINO-DE-ARAÚJO et al., 1998; POIESZ et al., 2000). Indivíduos infectados que não possuem resposta completa necessitam de testes confirmatórios como, WB ou PCR. Estes podem estar em situação de imunossupressão ou infectados pelo HTLV-2, em soroconversão ou com presença de cepas virais divergentes (PROIETTI et al., 2006).

2.7.2 Testes confirmatórios

2.7.2.1 Western Blot

Para confirmação e diferenciação do tipo viral, é utilizado o Western Blot (WB), embora não seja o padrão-ouro. Como os vírus possuem grande homologia entre si, é necessário enriquecer os testes com antígenos recombinantes específicos de cada vírus (PROIETTI et al., 2002).

O WB utiliza antígenos obtidos a partir de culturas de células infectadas, que são submetidas a uma eletroforese em gel de poliacrilamida, que permite a separação das proteínas virais de acordo com seu peso molecular; estas são transferidas para um papel de nitrocelulose. O Western Blot tem uma reação semelhante ao teste EIA, pois a amostra é incubada juntamente com as tiras de papel de nitrocelulose que contém as frações protéicas; em seguida é adicionado um conjugado anti-IgG humano, ligado a uma enzima, que agirá sobre o substrato precipitando-o; no final a reação é visualizadas em bandas sobre a tira de nitrocelulose. O uso de proteínas recombinantes permite a diferenciação entre HTLV 1 e 2 (GENELABS 2.4). Em alguns casos, mesmo os testes sorológicos discriminatórios não são capazes de identificar o tipo de HTLV responsável pela infecção, dificultando, assim, o correto aconselhamento do indivíduo (SEGURADO apud FERREIRA; ÁVILA, 2001; SANTOS et al., 2003). Isso acontece em indivíduos

imunossuprimidos, em soroconversão ou em presença de cepas virais divergentes (PROIETTI et al., 2006).

Na Tabela 4 e na Tabela 5 estão descritos os perfis de bandas normalmente visualizadas no Western Blot e os critérios adotados para interpretação dos resultados de WB anti-HTLV, segundo a reatividade encontrada aos diferentes Ag virais.

Tabela 5 - Perfis de bandas normalmente visualizadas no Western Blot.

Proteínas Virais	Genes	Características
gp46	<i>Env</i>	Proteína de superfície do envelope do vírus
rgp46	<i>Env</i>	Proteína recombinante derivada da gp46
gp21	<i>Env</i>	Proteína transmembrana do envelope viral
gd21	<i>Pol</i>	Proteína recombinante contendo o epítipo imunodominante da gp21
p24	<i>Gag</i>	Proteína do capsídeo viral
p19	<i>Gag</i>	Proteína da matriz viral

Fonte: Guia de Manejo Clínico do Paciente HTLV (BRASIL, 2003)

Tabela 6 - Proteínas do HTLV usadas no critério de interpretação do teste de Western Blot.

Critérios de interpretação do Western Blot anti-HTLV	Bandas encontradas*
Positivo para HTLV-I	p19 e/ou p24 + gd 21 + rgp 46 I
Positivo para HTLV-II	P19 e/ou p24 + gd21 + rgp 46 II
Positivo para HTLV-I e HTLV-II*	P19 e/ou p24 + gd 21 + rgp 46-I + rgp 46-II
Positivo para HTLV (não tipado)	P19 e/ou p24 + gd 21 ou gp46 (nativa ou recombinante)
Indeterminado	Qualquer combinação de bandas que não descritas acima
Negativo	Nenhuma reatividade

*gp46, rgp46 e gp21: proteínas do Env, gd21: proteína pol, p24 e p19: proteína do gag.

Fonte: Guia de Manejo Clínico do Paciente HTLV (BRASIL, 2003)

2.7.2.2 Testes moleculares

Em alguns casos, nem a confirmação nem a discriminação é possível através do Western Blot. Utilizam-se então os testes moleculares (CONSTANTINE, 1993) que detectam a presença de ácidos nucleicos ou ribonucleicos do vírus,

através da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). Uma importante diferenciação desse teste em relação aos testes sorológicos está em não depender da produção de anticorpos contra o vírus, uma vez que detecta diretamente o material genético do mesmo (DNA proviral). Essa característica faz da PCR o método de escolha para avaliação da transmissão neonatal. Por sua alta sensibilidade e especificidade, a PCR é um método capaz de esclarecer estados sorológicos indeterminados, além de ser utilizado na distinção entre uma infecção pelo tipo 1 ou pelo tipo 2 do HTLV, ou definição dos subtipos virais (PROIETTI et al., 2002).

Os testes moleculares fundamentam-se primariamente na detecção do ácido nucléico viral na forma de DNA proviral denominado DNA alvo, empregando-se técnicas de amplificação de segmentos genômicos por meio da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) (SANTOS; LIMA, 2005). A técnica tem se tornado o método de referência para determinar o *status* de infecção e distinguir HTLV-1 do HTLV-2. É valiosa na caracterização de amostras não tipadas por sorologia e na resolução de casos indeterminados nos testes Western Blot. É útil no diagnóstico precoce da transmissão mãe-filho, em crianças até dois anos, uma vez que os testes sorológicos não podem ser indicativos de infecção por causa da transferência passiva de anticorpos maternos. É também usada para detectar a infecção durante o período entre a exposição e a soroconversão (PROIETTI et al., 2006). Dentre as técnicas de PCR foi desenvolvida a PCR em tempo real, que não somente detecta, mas também pode determinar a carga viral e o *status* da doença (MILLER et al., 2000; LEE et al., 2004), destacando-se como uma técnica que permite o acompanhamento contínuo da amplificação e com menor risco de contaminação que a PCR simples ou *nested* PCR (MACHAY et al., 2002).

A PCR tem se tornado o método de referência em amostras não tipadas por sorologia, resolução de casos indeterminados, no diagnóstico precoce antes do aparecimento de qualquer sinal ou sintoma e para detectar a infecção durante o período compreendido entre a exposição e a soroconversão (CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

2.8 HTLV e os doadores de sangue

A hemoterapia no Brasil e no mundo tem se caracterizado pelo desenvolvimento e adoção de novas tecnologias, objetivando minimizar os riscos transfusionais, especialmente quanto à prevenção da disseminação de agentes infecto-contagiosos, visando ainda um menor risco aos doadores e receptores de sangue (CHAMONE et al., 2001; CARRAZONE et al., 2004).

A seleção clínica e epidemiológica dos doadores de sangue é a fase inicial e mais importante nos serviços de hemoterapia. As normas brasileiras determinam que toda doação deva ser precedida de triagem clínica-epidemiológica criteriosa, visando a observação de sinais e sintomas de enfermidades no candidato à doação que possam causar risco para si próprio ou para o receptor (LANGHI et al., 1998; BRASIL, 2004).

Doadores com infecções crônicas ou assintomáticas dificilmente são excluídos na triagem clínica (RACHED et al., 1992). Entretanto, análise clínico-epidemiológica na triagem possibilita identificar omissão de fatores considerados íntimos, comportamentos e hábitos, como uso de drogas ilícitas e múltiplos parceiros. Além disso, como medida adicional de segurança é oferecida na triagem clínica ao candidato, considerado apto, a oportunidade de autoexclusão, caso este ache que a bolsa de sangue coletada não deva ser transfundida (BRASIL, 2003). Aliado a essas formas de segurança na hemotransfusão, tem-se também a triagem sorológica.

Apesar de todo o avanço tecnológico e o investimento em segurança transfusional, uma transfusão sanguínea envolve risco sanitário, mesmo se realizada dentro das normas técnicas preconizadas, bem indicadas e corretamente administradas. O processo de se liberar uma transfusão para um paciente que dela necessite fornece uma oportunidade adicional de risco que compreende desde o risco de transfusão grupo ABO incompatível, por erros na identificação de amostras de doador/receptor até o risco residual de infecções (CARRAZONE et al., 2004; LOPES; PROIETTI, 2008).

Dentre os riscos de transmissão viral por transfusão sanguínea destacam-se quatro fatores: doadores de sangue em período de janela imunológica da infecção; doadores infectados por variantes antigênicas, como é o caso do HTLV-2 ou HIV grupo O, que podem não ser detectados pelos testes de triagem, pois tais

testes são baseados em linhagens virais predominantes; indivíduos com resposta imunológica incompleta a infecções virais típicas, conhecidas por infecções imunossilenciosas e erros de procedimentos durante os testes de triagem; erros de pipetagem, reagentes de baixa qualidade, equipamentos com mau funcionamento (BUSCH et al., 2000).

O vírus HTLV-1/2 destaca-se por sua assintomatologia e transmissão por componentes sanguíneos, como transfusão de concentrado de hemácias e plaquetas, constituindo uma das vias mais eficazes e de maior risco. O risco de soroconversão após uma transfusão com sangue contaminado varia de 40% a 60%, com intervalo de tempo de 51 dias (OKOCHI et al., 1984; MANNS et al., 1992).

A pesquisa de anticorpos anti-HTLV em Bancos de Sangue tornou-se obrigatória no Japão, em 1986, e em 1988 nos Estados Unidos. No Brasil, a Portaria nº 1376 do Ministério da Saúde determinou a obrigatoriedade em Bancos de Sangue, em 19 de novembro de 1993 (CARNEIRO-PROIETTI, 2006). Desde então a triagem sorológica obrigatória em doadores de sangue tem favorecido a identificação de uma parcela significativa de portadores assintomáticos desses retrovírus em nosso meio (SEGURADO apud FERREIRA; ÁVILA, 2001). Embora a maioria dos portadores permaneça assintomática, essa infecção apresenta-se como uma condição clínica crônica; esse fato por si só representa um grande impacto em suas vidas, pois sempre há a possibilidade de desenvolvimento de alguma doença (ORGE et al., 2009).

Os hemocentros, embora não tenham a obrigatoriedade de confirmar os resultados, devem possuir uma rede de referência para todas as patologias possíveis de serem detectadas em seus atendimentos, adequadas à realidade do seu município. Os indivíduos comprovadamente infectados pelo HTLV-1 devem ser informados sobre as formas de transmissão da doença e a possibilidade de desenvolver alguma doença relacionada ao vírus. De modo geral, indivíduos que apresentarem sorologia positiva ou indeterminada para infecção por HTLV-1/2 devem ser orientados sobre o significado da soropositividade, apoio emocional, orientação sobre transmissão e eventual tratamento, e sobre o potencial evolutivo desta infecção (SANTOS; LIMA, 2005; CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

Os hemocentros desenvolvem suas atividades através de estratégias para alcance de resposta social através de práticas de vigilância em saúde, incluindo

vigilância epidemiológica. No Brasil, a Lei nº 8.080 que instituiu em 1990 o Sistema Único de Saúde (SUS) define vigilância epidemiológica como

[...] o conjunto de ações que proporciona o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle de doenças ou agravos.

Em resumo, pode-se dizer que a vigilância epidemiológica consiste em informação para ação (MEDRONHO et al., 2009).

Existem poucos estudos sobre a infecção por HTLV na população em geral, e pouco conhecimento sobre o vírus por parte de alguns profissionais de saúde e pela sociedade. Observa-se confusão do HTLV com o vírus HIV, mesmo passadas mais de duas décadas da descoberta de ambos (PROIETTI, 2006; LOUREIRO, 2008).

Diante da necessidade de se estruturar a informação sobre a doença para melhor orientação dos infectados, suas formas de prevenção, dificuldade de tratamento e gravidade das manifestações, os levantamentos epidemiológicos regionais, através de fontes complementares, mais fundamentais, na obtenção de dados demográficos, socioeconômicos, diagnósticos garantem a adoção de medidas e controle de agravos deste vírus.

2.9 Tratamento e prevenção

O impacto das doenças associadas ao HTLV para o indivíduo e para seus familiares é frequentemente desastroso. Não existe vacina preventiva e as medidas terapêuticas são dirigidas quando há doença associada. No caso da HAM/TSP, até o presente momento, não há terapêutica específica comprovadamente eficaz, sendo, portanto, sintomático no alívio das dores, associado à fisioterapia e outros procedimentos de reabilitação; na ATL o tratamento tem sido insatisfatório. A quimioterapia tem sido associada ao agravamento da imunodeficiência celular com consequente aumento de doenças oportunistas. Portadores assintomáticos devem fazer reavaliação periódica a cada dois anos, caso não haja outra indicação, em casos específicos (PROIETTI et al., 2006).

Com a ausência de medidas terapêuticas preventivas e de tratamentos comprovadamente eficazes, torna-se imperiosa a implantação de medidas de

prevenção da transmissão. Merece destaque a obrigatoriedade da pesquisa de anticorpos HTLV-1/2 em hemocentros adotados em vários países. Recomendações de não amamentar requerem discussões particularizadas de cada região antes de implantar tal medida. Entretanto, intervenção no pré-natal previne infecções de gerações futuras quando as gestantes soropositivas evitam o aleitamento (YAMAGUCHI, 2000; PROIETTI et al., 2006).

Galvão-Castro (1995), em um plano de vigilância epidemiológica propõe estratégias de prevenção que devem ser aprimoradas com o avanço do conhecimento científico na área e destaca algumas diretrizes: promoção de mudanças de comportamento mediante disponibilização de informação qualificada sobre os meios de transmissão, prevenção e percepção de risco; estabelecimento de modelos de intervenção que permitam considerar os diversos grupos populacionais quanto à tomada de consciência em relação à sua situação de vulnerabilidade e risco, considerando os aspectos culturais, contextos sociais e valores relativos aos grupos envolvidos; distribuição de insumos de prevenção (preservativos masculinos e femininos, gel lubrificante, agulhas e seringas) e programas de redução de danos: substituição do leite materno por leite artificial para as crianças, filhas(os) de mães portadoras do HTLV (risco de transmissão vertical).

3 JUSTIFICATIVA

Para Leavell e Clark a doença não representa uma unidade estática, mas um processo com início antes mesmo que o ser humano apresente manifestações da doença/agravo. É um processo que se inicia com a exposição a fatores capazes de causar um processo patogênico e o seu desenvolvimento (caso não haja intervenção) resultará na recuperação, na incapacidade ou morte. O tempo de evolução varia de pessoa para pessoa com períodos de fase subclínica ou inaparente, chamado período de incubação. Para doenças crônicas, essa fase é chamada de período de latência (BRASIL, 2004).

Durante a realização deste estudo muitos trabalhos foram levantados a fim de ampliar conhecimentos sobre o vírus HTLV e relacionar os dados que pudesse adquirir. Entre os trabalhos na leitura de alguns chamou a atenção duas frases:

“Infelizmente consideramos o HTLV-I/II um vírus órfão [...]”
(CATALAN-SOARES, 2003)

e,

“HTLV é uma infecção-doença de caráter invisível e desconhecida” (ZIHLMAN, 2009).

Por que “órfão e desconhecido”? Talvez pela escassez de material de informação e divulgação. Seria o caráter de orfandade, consequência do fato da infecção atingir prioritariamente agregações cujo aspecto socioambiental e econômico se aproxima do baixo nível de vida? A malária e dengue são doenças da pobreza.

Por que infecção – doença invisível? Pela sua assintomatologia!? A doença de Chagas, a Hepatite C também são infecções assintomáticas, com manifestações tardias.

De acordo com a literatura, 5% a 10% dos portadores do vírus HTLV adoecem e são predestinados à perda da qualidade de vida; alguns precisarão usar de cadeira de rodas ou perdem a própria vida quando acometidos pela leucemia de células T do adulto, em sua forma aguda. Sendo infecção-doença e com essas particularidades, ainda assim seria invisível?

O invisível – desconhecido, seria consequência de que seu poder de mortalidade não atinge níveis alarmantes? Mas sabe-se que sua associação com outros agentes como o HIV aponta para maiores ocorrências de complicações neurológicas e quando associada à Hepatite C os indivíduos não respondem adequadamente ao tratamento com interferon. E, graças a estes, a invisibilidade do HTLV vai de carona, nas campanhas de prevenção, pois a rota de transmissão é a mesma.

A presença do vírus HTLV e das doenças a ele relacionadas têm sido amplamente demonstradas no mundo desde 1980. No Brasil, desde 1986. A partir dos estudos pioneiros de Kitagawa, Castro Costa e Pombo de Oliveira muito já se conhece sobre a presença do HTLV no Brasil. Há evidências de que o vírus continua sendo transmitido em diferentes populações no país, com sua disseminação favorecida pelo escasso conhecimento sobre ele, falta de medidas de saúde pública, rápida mobilização populacional, deterioração de hábitos e costumes, práticas sexuais e pelo fato da grande maioria dos portadores permanecer assintomática. Estudos recentes, baseados em dados populacionais em doadores de sangue levam a crer que o Brasil pode ter o maior número absoluto de indivíduos infectados pelo HTLV.

Os serviços de hemoterapia têm mostrado importância relevante na prevenção de transmissão de doenças por meio de cuidados na seleção clínica e sorológica dos doadores de sangue. Do ponto de vista epidemiológico podemos observar que o “screening” utilizado constitui fonte de dados para evidenciar morbidades ou agravos que supostamente não deveriam ser detectados, uma vez que doadores de sangue são considerados como uma parcela saudável de uma população. E, nessa parcela, é possível “ver” o HTLV. Estudos realizados em grupos específicos, como em gestantes, em alguns Estados já mobilizaram órgãos públicos, e os testes para detecção do vírus HTLV já fazem parte do protocolo dos exames pré-natais. A lei orgânica do SUS defende que resultados de estudos podem e devem impactar políticas de saúde e gerarem medidas que possam beneficiar a população.

Levando em consideração a gravidade do HTLV, como infecção crônica, assintomática, acredita-se na importância de estudos como este para tornar evidente que os mecanismos de evolução desse retrovírus são motivos para medidas de intervenção, controle e tratamento.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Caracterizar epidemiologicamente os doadores de sangue com sorologia positiva para HTLV-1/2 atendidos pelo Centro de Hemoterapia e Hematologia do Maranhão - HEMOMAR.

4.2 Específicos

- Caracterizar o perfil socioeconômico e demográfico dos doadores de sangue segundo as variáveis idades, sexo, raça/cor, estado civil, escolaridade e procedência - capital e interior do Estado.
- Verificar a distribuição temporal das infecções.
- Identificar a distribuição espacial, por área de procedência, do HTLV entre os doadores de sangue no Estado do Maranhão.
- Identificar a prevalência de co-infecção com outros marcadores sorológicos.
- Relacionar o perfil sorológico dos doadores nos testes de triagem (EIA) com o perfil encontrado no Western Blot.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, com delineamento de ocorrências de infecção pelo vírus HTLV e caracterização dos tipos de HTLV em doadores de sangue do Estado do Maranhão.

5.2 Características da área de estudo

O Estado do Maranhão está situado na região Nordeste do Brasil, com uma superfície de 331.935,507 Km², limitando-se a norte com o Oceano Atlântico, a leste com o Piauí, a sul e sudoeste com o Tocantins e a noroeste com o Pará. É considerado o segundo maior Estado em extensão da região Nordeste; sua população é de 6.569.683 dos quais 1.011.943 habitantes residem na capital, São Luís. Cerca de 70% da população maranhense vive em áreas urbanas, sendo a densidade populacional de 18,43 habitantes por km²; apresenta um índice de desenvolvimento humano com média de 0,683, expectativa de vida de 67 anos e 29% da população não é alfabetizada (IBGE, 2010). É um dos Estados mais miscigenados do país, o que pode ser demonstrado pelo número de 75,1% de pardos auto-declarados (IBGE, 2010).

O Estado abrange cinco mesorregiões geográficas: Norte, Oeste, Centro, Leste e Sul Maranhense (Anexo F), que se encontram subdivididas em 21 microrregiões geográficas, compreendendo um total de 217 municípios; entre esses se encontram as unidades do Hemomar, responsável pela cobertura de 100% do sangue transfundido em toda rede pública e privada do Estado do Maranhão (Figura 10).

A cobertura dos serviços de Hemoterapia e Hematologia de forma hierarquizada e regionalizada, de acordo com o nível de complexidade das funções que desempenham e área de abrangência, é chamada de Hemorrede, podendo então ser constituída por Hemocentro Coordenador (HC), que é entidade de âmbito central, de natureza pública, referência do Estado na área de Hemoterapia e Hematologia com a finalidade de prestar assistência e apoio hemoterápico e

hematológico à rede de serviços de saúde; Hemocentro Regional (HR) que é de natureza pública, centro de referência em Hematologia e Hemoterapia para uma macro-região do Estado; Hemonúcleos (NH) de âmbito local ou regional, de natureza pública ou privada, para atuação na micro-regional na área de Hemoterapia e/ou Hematologia; a Unidade de Coleta e Transfusão (UCT), é de âmbito local, de natureza pública ou privada, que realiza coleta de sangue total e transfusão, localizada em hospitais ou pequenos municípios, Unidade de Coleta (UC) é de âmbito local, que realiza coleta de sangue total, podendo ser móvel ou fixa e Agência Transfusional (AT) que é uma unidade de localização preferencialmente intra-hospitalar, pública ou privada, com a função de armazenar, realizar testes de compatibilidade entre doador e receptor e transfundir os hemocomponentes liberados. O suprimento de sangue a essas agências realizar-se pelos Serviços de Hemoterapia de maior complexidade (RDC 151/2001).

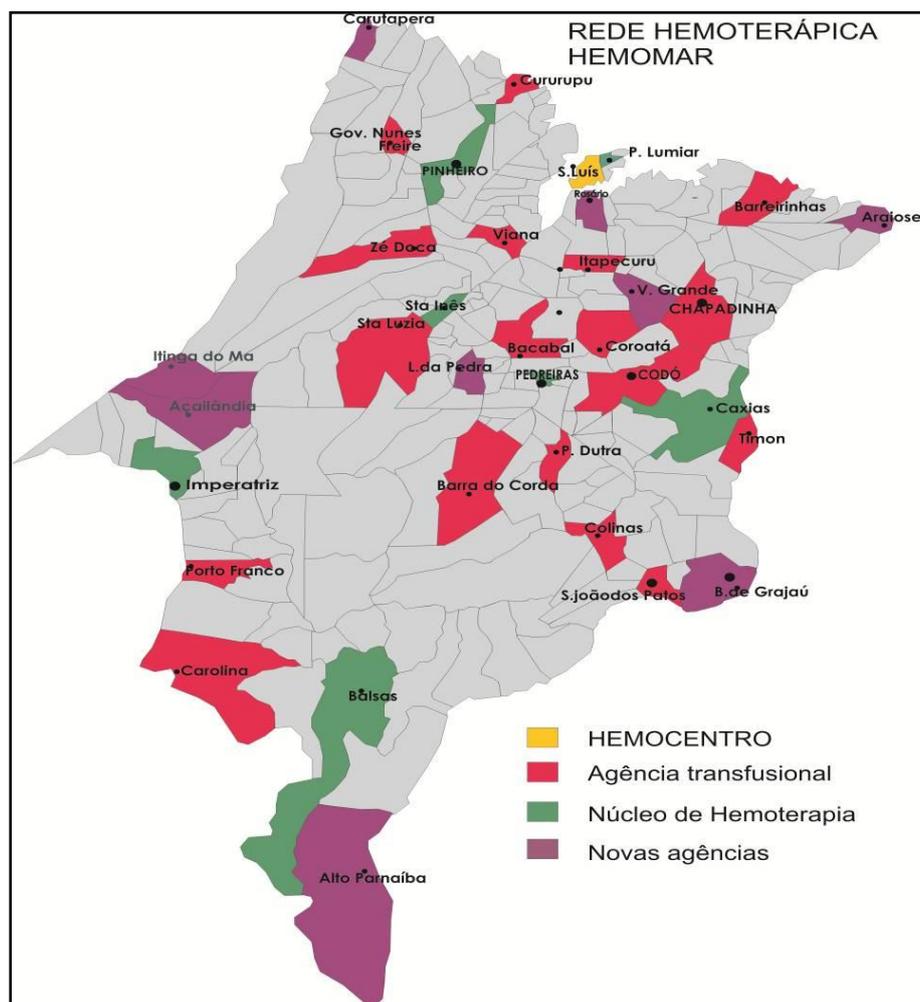


Figura 10 - Distribuição das unidades hemoterápicas do Hemomar.
 Fonte: Setor de Interiorização/Hemomar (2010)

O Hemomar tem uma Hemorrede constituída por: 01 (hum) Hemocentro Coordenador (HC) localizado na capital, São Luís, responsável por captação de doadores, coleta de sangue, triagem imunohematológica, triagem soroepidemiológica, além de atendimento a pacientes hematológicos; 31 Agências Transfusionais (AT) em 30 municípios do Estado para atendimento hemoterápico; e por Núcleos de Hemoterapia (NH) em 06 (seis) municípios com localização estratégica para serviços de captação de doadores e coleta de sangue e triagem imunohematológica (Tabela 7).

Tabela 7 - Unidades Hemoterápicas do Estado do Maranhão.

UNIDADE HEMOTERÁPICA	LOCALIZAÇÃO		
Hemocentro Coordenador	SÃO LUÍS		
Hemonúcleos	Balsas Pedreiras	Caxias Pinheiro	Imperatriz Santa Inês
Agências transfusionais	Açailândia Bacabal Barreirinhas Coelho Neto Coroatá Gov. Nunes Freire Itinga Porto Franco Santa Luzia Viana	Alto Parnaíba Barão de Grajaú Carolina Codó Carutapera Hospital Municipal Clementino Moura Lago da Pedra Presid. Dutra S João dos Patos Vargem Grande	Araioses Barra do Corda Chapadinha Colinas Cururupu Itapecuru Paço do Lumiar Rosário Timon Zé Doca

Fonte: Setor de Interiorização/Hemomar (2010)

No Hemomar o ciclo do sangue é constituído pelo cadastro do doador, triagem clínica, coleta de sangue, fracionamento, exames sorológicos, hematológicos e imunohematológicos, rotulagem, controle de qualidade, teste de compatibilidade e distribuição do sangue (Anexo A).

Durante a doação de sangue uma amostra do sangue é coletada e segue um algoritmo de testagem obrigatória (Anexo B), sendo submetida a exames através de pesquisa de anticorpos e/ou antígenos, dos quais destacam-se o exame de triagem sorológica para as doenças transmissíveis pelo sangue, exigido pelo RDC Nº 1353/2010: HIV (dois testes anti-HIV I/II, Hepatite C (anti-HCV), Hepatite B (HbsAg e anti-HBC), HTLV (anti-HTLV-1/2), Chagas e Sífilis. De rotina, todas as amostras do sangue doado, inclusive as do interior do Estado, são examinadas no

Hemocentro Coordenador - São Luís. Amostras inicialmente reativas para qualquer um dos marcadores, são repetidas em duplicata, e, de acordo com os critérios de interpretação, permanecendo reativas em ambas as duplicatas ou em uma delas, a bolsa de sangue doada é descartada e o doador é convocado, por carta, para retornar à unidade hemoterápica, sendo atendido por médicos da unidade onde foi realizada a doação de sangue, e estes prestam orientações e solicitam coleta de nova amostra, a fim de confirmar ou não a reatividade inicial.

Em relação à presença do HTLV, a conduta adotada é a mesma, e a nova amostra é submetida ao mesmo teste. Permanecendo sorologia ELISA HTLV positiva ou indeterminada, é feito o teste confirmatório. O doador com teste confirmatório negativo é liberado para futuras doações e, sendo reativo, é considerado inapto permanente para doações de sangue no hemocentro. Nesse caso, é encaminhado a centros de referência da rede pública do Estado. O HEMOMAR deixou de realizar testes confirmatórios para HTLV-1/2 em 2007, e a conduta de liberar o doador de sangue como negativo, ou considerar inapto é feita apenas com o resultado do teste EIA.

5.3 Período e população de estudo

No período de janeiro 2002 a dezembro 2009 foram cadastrados no Hemomar 398.363 doadores de sangue em todo o Estado do Maranhão.

5.3.1 Critérios de seleção

Foi realizado um levantamento das fichas cadastrais dos doadores de sangue de todas as unidades hemoterápicas do Estado do Maranhão (Anexo C), no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2009, com o seguinte perfil:

- a) apresentarem sorologia positiva ou indeterminada para HTLV em teste de triagem sorológica;
- b) ambos os sexos;
- c) idade entre 18 e 65 anos (critério para doação de sangue);
- d) com ou sem marcadores para Hepatite B (anti-HBC e HbsAg), Hepatite C, anti-HIV I/II, Sífilis e Doença de Chagas (testes realizados na triagem de doadores de sangue).

5.3.2 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos neste estudo doadores de sangue em quem não se tenha detectado a presença de anticorpos específicos para HTLV-1/2 por testes de triagem.

5.4 Desenvolvimento do estudo

O estudo foi caracterizado por uma amostragem não probabilística, composta por doadores de sangue que apresentaram sorologia com resultados repetidamente positiva ou indeterminada para os testes de triagem por EIA para HTLV-1/2 no Laboratório de Sorologia do Hemocentro do Maranhão (Hemomar), no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2009.

Para identificação dos casos foram avaliados os resultados dos exames laboratoriais, bem como as fichas cadastrais dos doadores, obtidos por consulta no banco de dados do Hemomar – Sistema Hemovida, nos terminais do laboratório de sorologia, dos setores de informática e triagem de doadores.

5.4.1 Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Sorologia da Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão – Hemomar, situado na cidade de São Luís, conforme documento de aceite (Anexo D), local onde é realizada a triagem sorológica de todas as doações de sangue do Estado do Maranhão.

5.4.2 Descrição das variáveis

As variáveis consideradas no estudo foram as seguintes:

- Resultados do teste de EIA em soro (reagente não reagente e indeterminado).
- Resultados do teste de Western Blotting (negativo, indeterminado, positivo HTLV-1, positivo HTLV-2 e positivo HTLV-1/2).
- Idade (18 a 65 anos).
- Raça (Branco, Pardo, Negro, Índio)

- Sexo (masculino e feminino).
- Estado civil (solteiro, casado, outros)
- Escolaridade (menor ou igual que 8 anos e maior ou igual que 8 anos).
- Presença de co-infecção (Hepatite B, Hepatite C, HIV, Sífilis e Doença de Chagas): co-infecção única e dupla co-infecção.

5.5 Realização dos testes

5.5.1 Teste Elisa

Para este estudo foram utilizadas análises dos resultados dos testes de triagem Murex HTLV-1 + 2, na triagem de doador e na repetição de segunda amostra. Seguindo o Manual de Procedimento Operacional, esses testes utilizam antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos e apresentam especificidade estimada em 99,94% em doadores de sangue presumidamente negativos (Abbott Murex Biotech Ltd, UK, 2008).

Os procedimentos dos testes Elisa foram realizados em automação e obedecendo às orientações técnicas do fabricante (Abbott Murex Biotech Ltd, UK, 2008), conforme constatado no procedimento operacional padrão do laboratório.

No procedimento, as amostras do soro ou plasma e soro controle são adicionados a microcavidades revestidas com peptídeos sintéticos, representando regiões imunodominantes de proteínas do envelope do HTLV-1 e HTLV- 2 e uma proteína transmembrânica recombinante do HTLV- 2, e são incubadas sob condições de temperatura e tempo (37°C +/- 1, 1h).

Em uma segunda etapa é adicionado um reagente/conjugado, que é uma mistura dos mesmos peptídeos de antígenos e da proteína transmembrânica recombinante do HTLV-1, ambos marcados com peroxidase de rábano, seguidos de incubação sob condições ideais de temperatura e tempo (37°C +/- 1, 1h). Se os anticorpos específicos anti-HTLV-1 / 2 estiverem presentes na amostra, estes se ligam aos antígenos nas microcavidades e qualquer excesso de amostra e antígenos, conjugados não ligados são removidos por lavagem. Uma solução reveladora contendo 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) e peróxido de hidrogênio é

adicionada às microcavidades, submetendo em seguida à incubação em temperatura ambiente (18 a 30°C), sob abrigo da luz por 25 a 30 minutos.

As cavidades com conjugado ligado desenvolvem uma coloração intensa, que é convertida quando a reação é interrompida com adição de ácido sulfúrico 1N. A coloração nas cavidades é diretamente relacionada à concentração de anticorpos contra HTLV presentes na amostra e pode ser lida espectrofotometricamente em 450nm. A interpretação do teste é dada pelas densidades óticas das amostras em relação a um valor de corte (Cut Off).

Para a interpretação dos testes ELISA, obedecemos aos critérios adotados pelo laboratório de sorologia do Hemomar. Na interpretação o grau de reatividade é dado pela razão absorvância (DO) e Cut Off (CO):

- Negativo: valor da razão DO/CO menor que 0,8
- Indeterminado: valores da razão DO/CO entre 0,8 e 1,2
- Reativo: valor da razão DO/CO maior que 1,2

Para as amostras inicialmente reativas ou indeterminadas o critério de interpretação utilizado na repetição em duplicata foi:

- Negativo: resultado não reativo em ambas as duplicatas.
- Indeterminado: resultado indeterminado em ambas ou em pelo menos uma das duplicatas.
- Reativo: resultado positivo em ambas ou em pelo menos uma das duplicatas.

5.5.2 Western Blot

Para o estudo foi considerado o “kit Western Blot 2.4” da Genelabs Diagnostics, utilizado pelo Hemomar. De acordo com algoritmo seguido pelo Hemomar, as amostras repetidamente reativas ou indeterminadas no teste Elisa em nova amostra foram em seguida confirmadas e tipificadas usando-se um ensaio de Western Blot.

O teste utilizado pelo Hemomar apresenta 92,5% de especificidade e 96,9% a 97,1% de sensibilidade. A sensibilidade e especificidade aprimoradas tanto

para confirmar como para diferenciar as sororreatividades para HTLV- 1 e para HTLV-2 são obtidas pela incorporação de MTA-1, uma proteína recombinante exclusiva do envelope do HTLV-1 (rgp46-I), de K55, uma proteína recombinante exclusiva do envelope de HTLV-2 (rgp46-II), e de GD21, uma proteína recombinante de epítopo de envelopes que, embora comum ao HTLV-1 e HTLV- 2, é específica do HTLV-1.

O ensaio usa fitas de nitrocelulose incorporadas com proteínas virais do HTLV-1 derivadas de partículas virais rompidas inativadas e proteínas obtidas por engenharia genética. As fitas individuais de nitrocelulose são incubadas com amostras de soro ou plasma diluídos e com controles. Os anticorpos específicos contra o HTLV-1/2, caso presentes na amostra, fixam-se às proteínas do vírus aderidas nas fitas, que são lavadas para remover o material não fixado. Os anticorpos que se fixam especificamente às proteínas do HTLV podem ser visualizados por uma série de reações mediante o uso de anticorpo caprino anti-IgG humano conjugado à fosfatase alcalina e do substrato BCIP/NBT. Cada fita inclui também um controle interno de adição de amostra para minimizar o risco de falso-negativos provocados por erros operacionais (Genelabs Diagnostics). A interpretação do teste seguiu orientação do fabricante.

Para a interpretação dos testes seguiu-se os critérios adotados pelo Laboratório de Sorologia do Hemomar: HTLV-1 positivo: reatividade GAG (p19 com ou sem p24) e duas bandas ENV (GD21 e rgp46-I), HTLV-II positivo: reatividade GAG (p24 com ou sem p19) e duas bandas ENV (GD21 e rgp46-II), HTLV-positivo: reatividade GAG (p19 e p24) e ENV (GD21), Indeterminada: detecção de bandas específicas, sem cumprir os critérios de positividade para HTLV-1/2 e HTLV Negativo: sem reatividade para qualquer banda específica HTLV.

5.6 Análises estatísticas

Os dados coletados foram tabulados em planilhas eletrônicas (Word e Excel) para editar textos, tabelas e gráficos. Os dados foram avaliados pelo programa BioEstat 5.0 (AYRES et al., 2007). Inicialmente foram feitas as análises estatísticas descritivas, ou seja, através de gráficos e tabelas de frequência das variáveis analisadas, estimativa de média, desvio-padrão, máximo e mínimo das variáveis numéricas. Posteriormente, para se fazer a associação das variáveis

classificatórias com a presença ou não do HTLV utilizou-se o teste não paramétrico Qui-quadrado de independência (χ^2). O nível de significância para se rejeitar a hipótese de nulidade foi de 5%, ou seja, considerou-se como estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

5.7 Aspectos éticos

Os dados foram coletados durante um período de 12 meses, a partir da aprovação do estudo pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Maranhão sob o protocolo de número 23115005081/2010-16 (Anexo E).

6 RESULTADOS

6.1 População estudada

Entre janeiro de 2002 a dezembro de 2009 o Hemomar teve uma cobertura de coleta de sangue em 27 municípios do Estado de Maranhão. Desses, além da cidade de São Luís, 07 foram municípios onde estão localizados os hemonúcleos e 19 foram municípios atendidos pelo programa de gestão de coleta externa do Hemocentro Coordenador, em São Luís.

Nesse período foram registrados 398.362 doadores de sangue, sendo que 250.666 (63%) eram da capital São Luís e 147.700 (37%) eram das cidades do interior do Estado do Maranhão. Alguns doadores tinham várias doações durante o período avaliado, mas o estudo considerou número de doadores de modo que as duplicidades foram excluídas. Do total de 398.362 doadores de sangue registrados, 22,6% foram do sexo feminino e 77,4% foram do sexo masculino; 47,13% tinham idade de 18 a 29 anos e 52,87% com idade de 30 anos a 65 anos.

Foram analisados 924 indivíduos que apresentaram reatividade em teste EIA e Western Blot para anti-HTLV- 1/2, destacando-se o perfil sorológico, as características sociodemográficas e co-infecção com outros marcadores associadas ao HTLV- 1/2. Estes determinaram um índice de descarte na triagem sorológica para HTLV-1/2 de 0,24% (924/398.362), cujo perfil de reatividade em teste EIA foi 0,20% (n = 784) como positivo, e 0,03% (n = 140) indeterminado, conforme demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Perfil de reatividade para anti-HTLV-1/2, por EIE, em doadores de sangue do Hemocentro do Maranhão - Hemomar, no período de 2002 a 2009.

Ano	nº doações	Frequência			%
		Positivo	Indeterminado	Total	
2002	33.634	107 (0,32%)	25 (0,07%)	132	0,39%
2003	43.889	109 (0,24%)	16 (0,04%)	125	0,28%
2004	45.559	83 (0,20%)	31 (0,07%)	114	0,25%
2005	51.523	103 (0,20%)	7 (0,01%)	110	0,21%
2006	48.722	79 (0,16%)	10 (0,02%)	89	0,18%
2007	54.051	93 (0,17%)	7 (0,01%)	100	0,18%
2008	60.526	104 (0,17%)	11 (0,02%)	115	0,19%
2009	60.558	107 (0,18%)	32 (0,05%)	139	0,23%
Total	398.362	784 (0,20%)	140 (0,03%)	924	0,24%

Fonte: Setor de Estatística (Sistema Hemovida – HEMOMAR, 2010)

O comportamento sorológico ao longo do período, demonstrou pelo EIA maior ocorrência em 2002, 2003 e 2009, com taxa maior em 2002, quando 0,39% dos doadores apresentaram-se reativos. Nos anos subsequentes houve queda gradativa, mantendo-se relativamente estável de 2006 a 2008 (Figura 11).

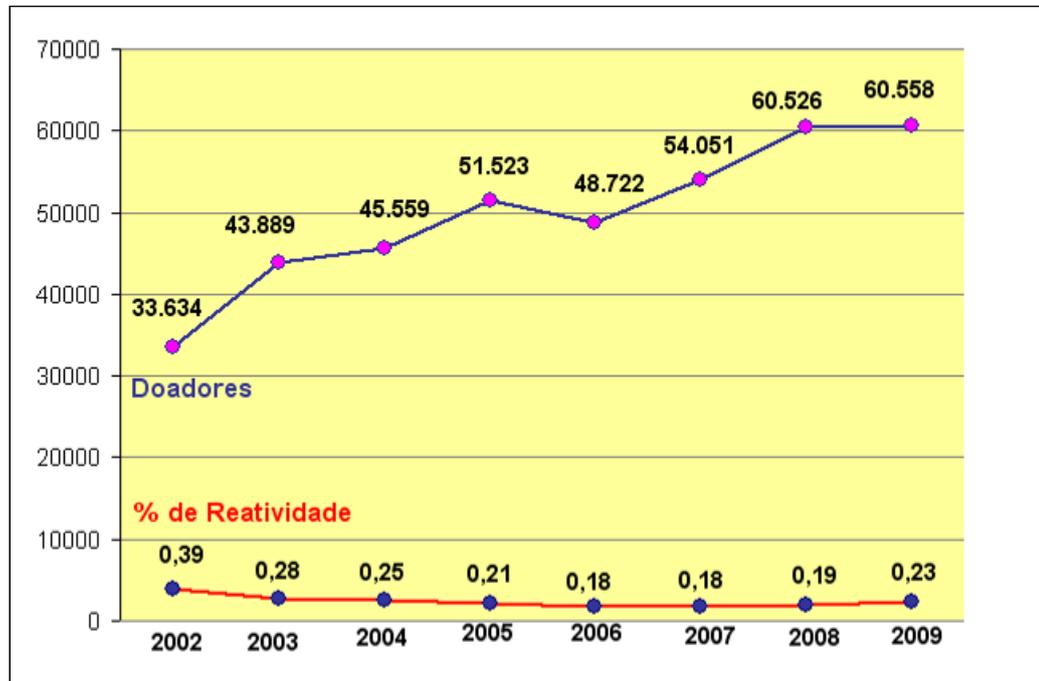


Figura 11 - Frequência de sororreatividade anual por EIA-HTLV-1/2, em 924 doadores de sangue do Hemocentro do Maranhão - Hemomar, no período de 2002 a 2009.

6.2 Variáveis sociodemográficas

Foi realizada a análise das características demográficas da população de doadores de sangue reativos para anti-HTLV-1/2 no período de oito anos (924 doadores). Observou-se que a frequência do sexo feminino foi de 44,3% e do sexo masculino foi de 55,7%. A ocorrência de solteiros e casados entre as informações obtidas foi 35,6% e 29,61%, respectivamente. Verificou-se também um aumento de reatividade em indivíduos com idade de 30 a 59 anos, representando 73,9% dos doadores de sangue positivos para anti-HTLV-1/2. Em relação à escolaridade 32,2% dos indivíduos reativos apresentaram nível de escolaridade abaixo de 8 anos, e 36,7% tinham escolaridade acima de 8 anos (Tabela 9).

Tabela 9 - Frequência de doadores de sangue anti-HTLV-1/2 reativo, quanto ao sexo, estado civil, idade, e escolaridade, no período de 2002 a 2009.

VARIÁVEIS	n	%
Sexo		
Feminino	410	44,3
Masculino	514	55,7
Estado civil		
Solteiro	329	35,6
Casado	274	29,6
Outros	33	3,7
Não informado	288	31,1
Idade		
18 a 20	13	1,4
20 a 29	175	18,9
30 a 39	241	26,1
40 a 49	237	25,6
50 a 59	205	22,2
60 a 65	53	5,7
Escolaridade		
< 8 anos	298	32,2
> 8 anos	339	36,7
Não informados	287	31,1
Total	924	100,0

Durante a coleta de dados observou-se que uma frequência de 31,1% dos indivíduos não continha informação para as variáveis, estado civil, escolaridade e cor. Esses representam os casos do interior do Estado, cujas informações não são lançadas no sistema de cadastro informatizado – Hemovida. Porém, esses dados estão registrados em fichas que são devolvidas ao local onde foi realizada a coleta, após a realização do cadastro e realização da triagem sorológica.

Quando se avaliou a variável raça/cor foi possível identificar que o Hemomar adota critério diferente do preconizado pelo IBGE, utilizando o item caucasiano brasileiro e mestiço para referenciar-se ao branco e pardo respectivamente e dessa forma considerou-se nesta pesquisa. Na Figura 12 observa-se a frequência dos casos quanto ao requisito raça/cor no qual foi possível

observar entre os informados que 61,3% (n = 566) dos doadores eram mestiços e negros.

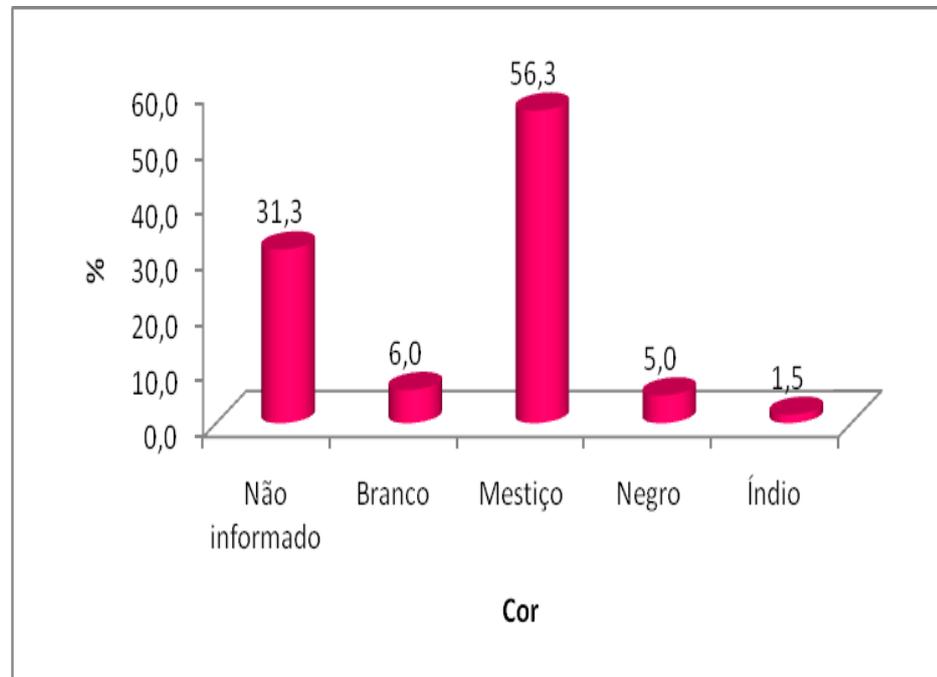


Figura 12 – Frequência de indivíduos Elisa sororreativo para anti-HTLV-1/2, segundo a cor, no período de 2002 a 2009.

Quanto à procedência, 62,7% eram residentes na capital do Estado; 30% eram procedentes dos municípios onde estão localizados os hemonúcleos e 7,3% foram agrupados como não informados, mas foram procedentes de municípios do Estado do Maranhão atendidos pela equipe de captação de doadores em campanhas externas (Tabela 10).

Tabela 10 - Frequência de indivíduos com reatividade EIE para anti-HTLV-1/2, segundo a procedência, no período de 2002 a 2009.

PROCEDÊNCIA	n	%
Capital	580	62,7
Interior	277	30,0
Não informaram	67	7,3

Em análise de 2002 a 2009, evidenciou-se que o Hemomar realizou uma cobertura de coleta de sangue em 27 municípios do Estado do Maranhão (Figura 13).

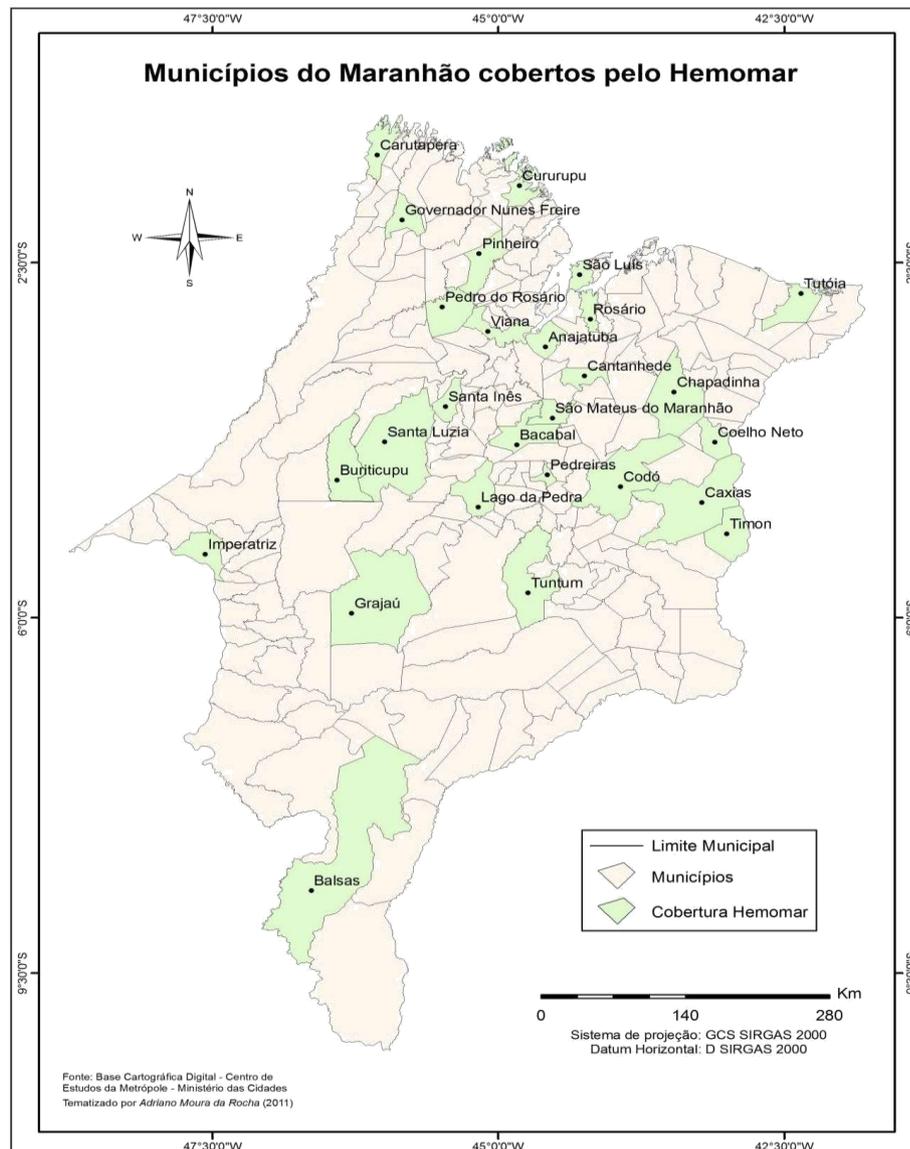


Figura 13 - Áreas de abrangência de coleta de sangue em doadores do Hemomar nos anos de 2002 a 2009.

Na Tabela 11 observa-se que a proporção das amostras reativas variou de 0,13% a 0,48%.

Tabela 11 - Prevalência de HTLV-1/2 quanto ao número de doadores do Hemocentro e dos Hemonúcleos.

MUNICÍPIOS	Nº de doadores	Nº de amostras positivas	%
São Luís	277.267*	688	0,25
Imperatriz	63.595	83	0,13
Balsas	23.457	53	0,22
Santa Inês	13.232	44	0,33
Caxias	10.096	30	0,30
Pinheiro	2.655	13	0,48
Bacabal	4.288	8	0,20
Pedreiras	3.772	5	0,13
Total	398.362	924	0,25

* Incluindo os doadores de outros 19 municípios

Os municípios de Pinheiro, Santa Inês e Caxias apresentam as maiores taxas quando analisamos os casos quanto ao número de doadores por unidade hemoterápica de maior complexidade, assim como, a capital do Estado, São Luis, apresenta prevalência de 0,25%, conforme demonstrado na Figura 14.

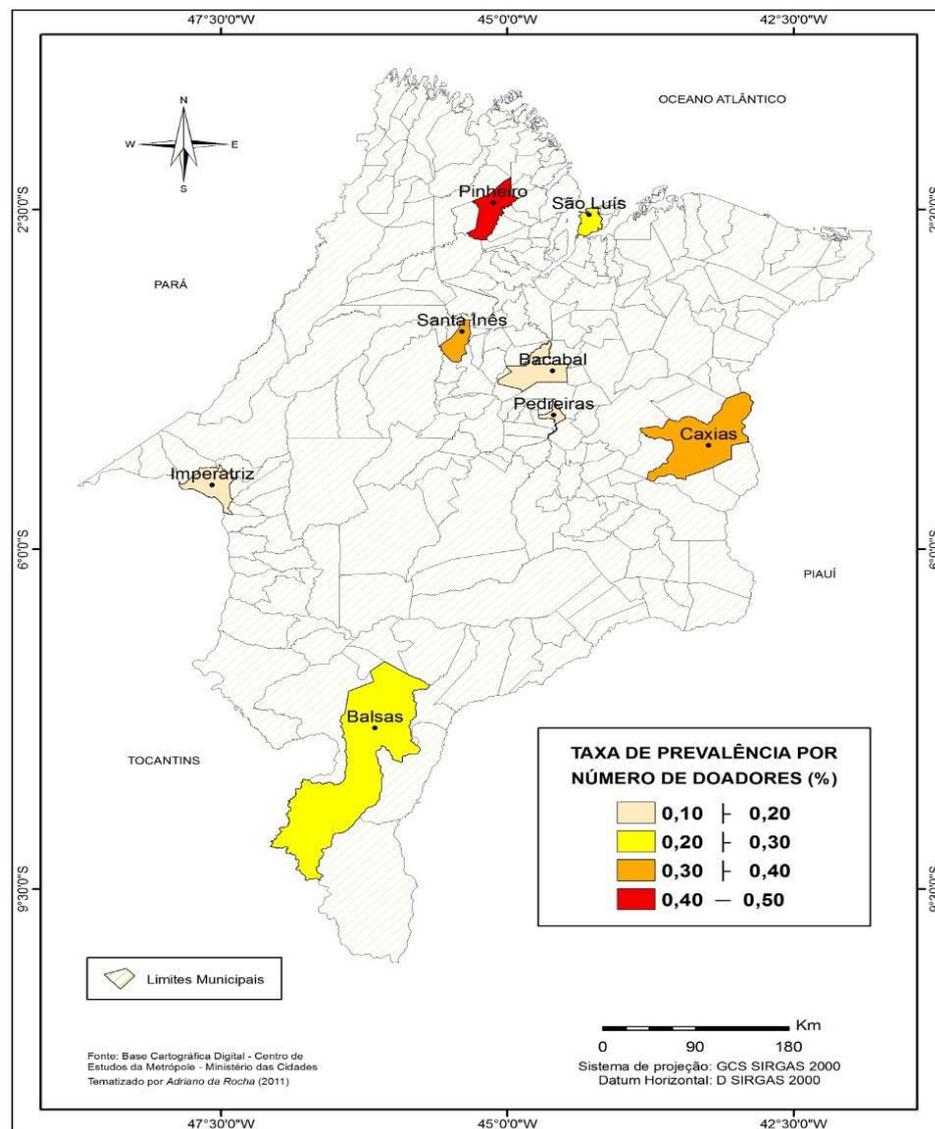


Figura 14 - Distribuição espacial da prevalência anual de anti-HTLV-1/2 Elisa reativo, segundo o número de doadores de sangue, no Hemocentro Coordenador e nos Hemonúcleos, no período de 2002 a 2009.

Foi possível observar neste intervalo de oito anos a presença de casos nos municípios com cobertura de coleta pelo Hemomar. Na Tabela 12 demonstra-se a proporção de doadores de sangue com anti-HTLV-1/2, reativo em teste EIA em todos os municípios.

Tabela 12 - Distribuição da frequência de doadores de sangue anti-HTLV-1/2 positivo e indeterminado por município, no período de 2002 a 2009.

Municípios	Total de doadores	Frequência (%)
São Luis	636	69,3
Imperatriz	83	9,0
Balsas	53	5,7
Caxias	30	3,2
Santa Inês	44	4,8
Bacabal	8	0,9
Pedreiras	6	0,6
Pinheiro	13	1,4
Timon	7	0,7
Cururupu	7	0,7
Coelho neto	5	0,5
Rosário	4	0,4
Chapadinha	3	0,3
Lago da pedra	3	0,3
Santa Luzia do Tide	3	0,3
Anajatuba	2	0,2
Cantanhede	2	0,2
Gov. Nunes Freire	2	0,2
São Mateus	2	0,2
Tuntum	2	0,2
Grajau	2	0,2
São Pedro do Rosario	2	0,2
Buriticupu	1	0,1
Tutoia	1	0,1
Viana	1	0,1
Codó	1	0,1
Carutapera	1	0,1
TOTAL	924	100

Embora a distribuição espacial dos resultados não tenha sido georreferenciada pelo endereço exato dos doadores, mas pelo local/município onde ocorreu a coleta de sangue, os resultados demonstram uma distribuição heterogênea, com maiores concentrações em São Luís, Imperatriz, Balsas, Caxias, Santa Inês e Pinheiro (Figura 15).

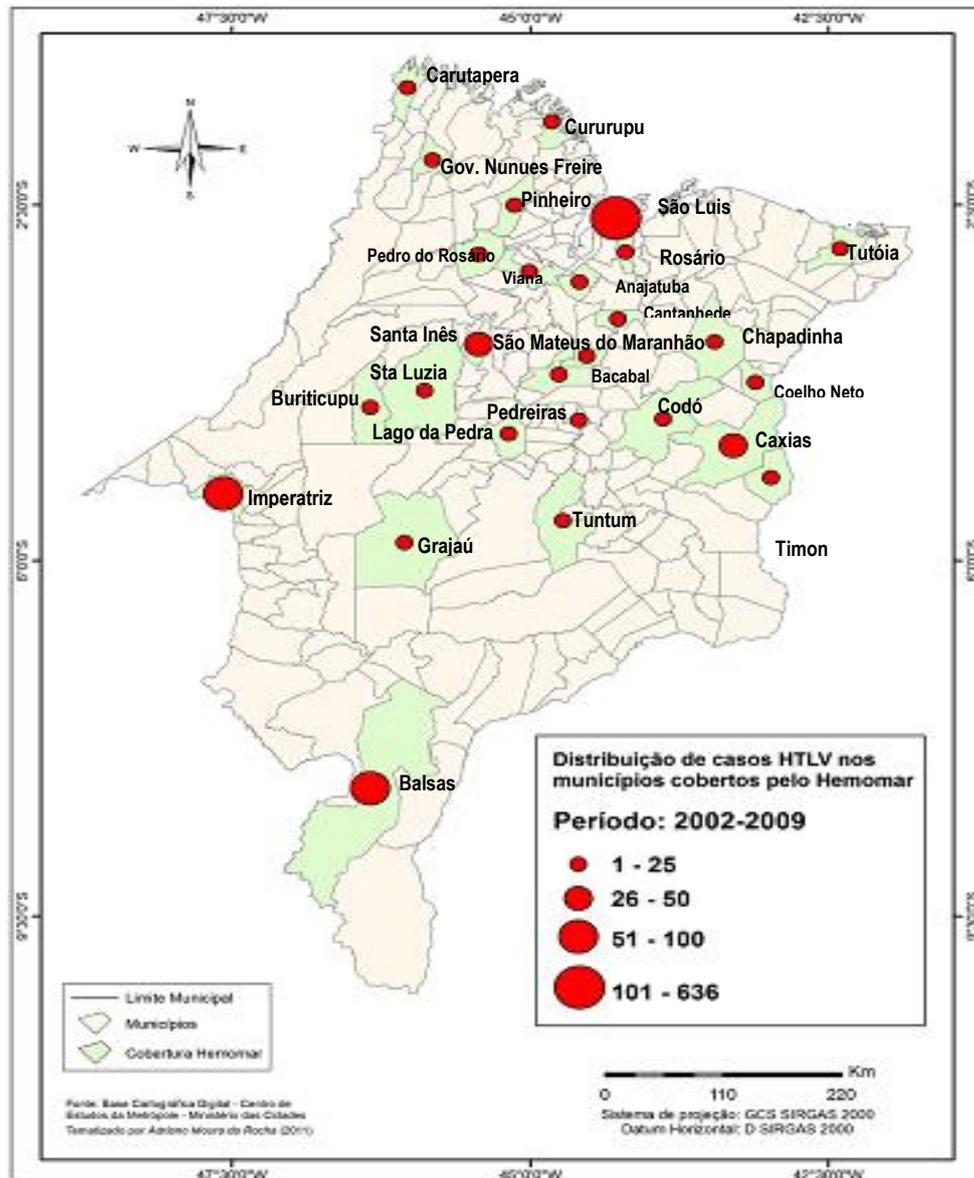


Figura 15 – Distribuição dos casos Elisa anti-HTLV-1/2, por municípios com cobertura de coleta de sangue pelo Hemocentro do Maranhão nos anos de 2002 a 2009.

Para as análises descritivas das variáveis sociodemográficas e econômicas dos doadores foi considerada a hipótese da idade, sexo e cor como fatores dependentes para detecção da infecção por HTLV-1/2, conforme descrito na literatura (CATALAN, 2005; PROIETTI et al., 2006). As características sociodemográficas estratificadas ao ano estão descritas na Tabela 13. Quando comparados observa-se que o sexo, a idade e a cor foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$). Comparativamente, os dados de estado civil e escolaridade não houve correlação estatística.

Tabela 13 - Associação das características sociodemográficas dos doadores de sangue com reatividade para anti-HTLV-1/2 (ELISA), em relação a ano.

VARIÁVEIS	ANO								Total	χ^2	p*
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009			
Sexo											
Feminino	54	55	36	45	45	49	53	73	410	15.04	0.0355
Masculino	78	70	78	65	44	51	62	66	514		
	132	125	114	110	89	100	115	139	924		
Estado civil											
Não informado	43	41	36	37	35	30	22	44	288	34.36	0.1891
Solteiro	41	43	41	38	25	46	46	49	329		
Casado	44	38	35	32	23	20	38	44	274		
Divorciado	1	1	2	1	1	0	4	1	11		
Viúvo	0	1	0	2	2	2	4	1	12		
Outro	3	1	0	0	3	2	1	0	10		
	132	125	114	110	89	100	115	139	924		
Idade											
18 a 29	20	18	21	18	13	25	30	44	188	60.76	0.0006
30 a 39	29	34	42	28	22	22	29	35	241		
40 a 49	39	36	29	25	24	22	29	32	236		
50 a 59	37	22	21	30	23	27	22	23	205		
60 a 65	7	15	1	9	7	4	5	5	53		
	132	125	114	110	89	100	115	139	924		
Cor											
Não informado	42	41	36	36	35	30	23	46	289	40.43	0.0066
Branco	13	9	8	7	5	5	6	2	55		
Mestiço	62	69	65	56	46	58	77	87	520		
Negro	15	5	5	7	1	5	5	3	46		
Indio	0	1	0	4	2	2	4	1	14		
	132	125	114	110	89	100	115	139	924		
Escolaridade											
< 8	49	39	43	34	24	38	39	32	298	13.04	0.0712
> 8	41	45	35	40	30	32	54	62	339		

*Teste de Qui quadrado IC 95% p < 0,05

** Não considerados os não informados

Os dados demográficos foram estratificados quanto ao sexo, conforme demonstrado na Tabela 14. Não houve diferença estatística em relação à cor e escolaridade. Quando comparados idade e sexo, houve maior número de infectados

na faixa de 40 a 59 anos entre mulheres, enquanto a frequência na faixa de 30 a 49 anos foi mais elevada entre os homens. Na comparação em relação a sexo e estado civil, casados e solteiros foram mais frequentes entre os homens.

Tabela 14 – Dados sociodemográficos dos doadores de sangue sororreativos para anti-HTLV-1/2 (ELISA) quanto ao sexo.

VARIÁVEIS	Sexo		Total	χ^2	p*
	Feminino (n=409)	Masculino (n=515)			
Idade					
18 a 29	55	134	189	42.06	< 0.0001
30 a 39	97	144	241		
40 a 49	106	130	236		
50 a 59	124	81	205		
60 a 65	27	26	53		
	409	515			
Cor					
Não definido	121	168	289	6.55	0.0878
Branco	26	29	55		
Índio	2	12	14		
Mestiço	242	278	520		
Negro	18	28	46		
	409	515			
Estado civil					
Não informado	122	165	288	15.44	0.0039
Casado	112	162	274		
Divorciado	6	5	11		
Outro	7	3	10		
Solteiro	151	179	330		
Viúvo	11	1	12		
	409	515	924		
Escolaridade					
Ignorado	121	165	286	0.401	0.5266
< 8	131	168	299		
> 8	157	182	339		
Total	288	350	924		

*Teste de Qui quadrado IC 95% p < 0,05

Na Tabela 15 observa-se uma significância estatística ao avaliar as ocorrências quanto a procedência e o ano em que foram realizadas as coletas.

Tabela 15 - Associação da procedência de sororeatividade para anti-HTLV-1/2 (ELISA) e do local de coleta, em relação ao ano.

Procedência	ANO								Total	χ^2	p*
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009			
Interior	40	39	34	36	34	28	22	44	277	51.82	< 0.0001
Capital	88	83	75	70	54	58	72	80	580		
Não informado	3	3	5	4	1	14	21	16	67		
Local											
São Luís	103	87	72	71	57	60	71	73	594	190.04	< 0.0001
C. Externa**	8	5	6	10	3	13	26	23	94		
Imperatriz	7	15	16	5	7	8	6	19	83		
Balsas	1	7	8	13	7	5	4	8	53		
Santa Inês	10	6	5	2	5	10	3	3	44		
Caxias	1	1	1	6	3	3	3	12	30		
Pinheiro	0	4	3	1	3	0	2	0	13		
Bacabal	1	0	2	1	4	0	0	0	8		
Pedreiras	0	0	1	1	0	1	0	2	5		
Total	131	125	114	110	89	100	115	140	924		

*Teste de Qui quadrado IC 95% p < 0,05

** Coleta externa realizada pelo Hemocentro da capital em 19 municípios.

6.3 Caracterização do perfil sorológico

6.3.1 Triagem Elisa, Western Blot

Ao analisar-se o perfil sorológico dos 924 doadores de sangue nos testes Elisa e Western Blot, observou-se que na primeira amostra no teste EIE, 85% dos casos foram anti-HTLV-1/2 Elisa reativo (ponto de corte dado pela *DO/Cut Off* maior que 1,5) e 15% Elisa Indeterminado (ponto de corte dado pela *DO/Cut Off* entre 0,8 a 1,5).

Observou-se que o Hemomar tem como protocolo a convocação dos casos reativos em triagem para realização da repetição do teste elisa em coleta de sangue de segunda amostra; entre estes somente 53,2% (n = 492/924) compareceram. Entre os que repetiram EIA com segunda amostra, 16,06% (n = 79/492) tiveram resultado EIA negativo e tornaram-se aptos a novas doações; 76,83% (378/492) tiveram teste EIA repetidamente reativo e 7,11% (35/492) EIA indeterminados (Tabela 16).

Tabela 16 - Perfil sorológico pelos testes Elisa e *Western Blot* dos 398.362 doadores do Hemomar no período de 2002 a 2009.

Amostra	Teste	Resultado	Nº doadores	% Amostra	% Total
Primeira	EIA	Reagente	784	0,20%	0,20%
		Indeterminado	140	0,03%	0,03%
		Não Reagente	397.438	99,77%	99,77%
		Total	398.362	100,00%	100,00%
Segunda	EIA	Reagente	378	76,83%	0,09%
		Indeterminado	35	7,11%	0,01%
		Não reagente	79	16,06%	0,02%
		Total	492	100,0%	0,12%
	Western Blot*	Reagente HTLV-1	89	70,63%	0,02%
		Reagente HTLV-2	03	2,40%	0,002%
		Indeterminado	13	10,31%	0,003%
		Não reagente	21	16,66%	0,005%
		Total	126	100,00%	0,03%

Fonte: Banco de dados/Hemovida - Hemomar

*Para a segunda amostra do teste Elisa compareceram somente 492 dos 924 doadores reagentes na primeira amostra;

**Para a primeira e única amostra do teste *Western Blot* foram considerados os 126 doadores reagentes na segunda amostra do teste Elisa.

]

Das 413 amostras com perfil EIA positivo e indeterminado, apenas 126 (30,5%) amostras foram testadas por *Western Blot*. No segundo semestre do ano de 2007 o Hemomar deixou de realizar esse teste.

O perfil sorológico dos indivíduos analisados por *Western Blot* é demonstrado na Figura 16. Observa-se um perfil de 70,6% (n = 89/126) para HTLV-1 positivo; 2,4% (n = 3/126) para HTLV-2 positivo, 10,3% (n=13/126) HTLV indeterminado, e 17% (n = 21/126) foram negativas. Dos resultados indeterminados o perfil encontrado foi o produto do env Gd21 e produto do gag p24 ou p19. O *Western Blot* confirmou a soropositividade para HTLV-1/2 em 83,3% dos casos (105/126). Comparando o teste EIA, tendo como padrão o WB, detectou-se 16,7% dos casos reativos no EIA como falso positivo e o valor preditivo positivo (VPP) foi 83,3% (VPP= VP/FP+VP).

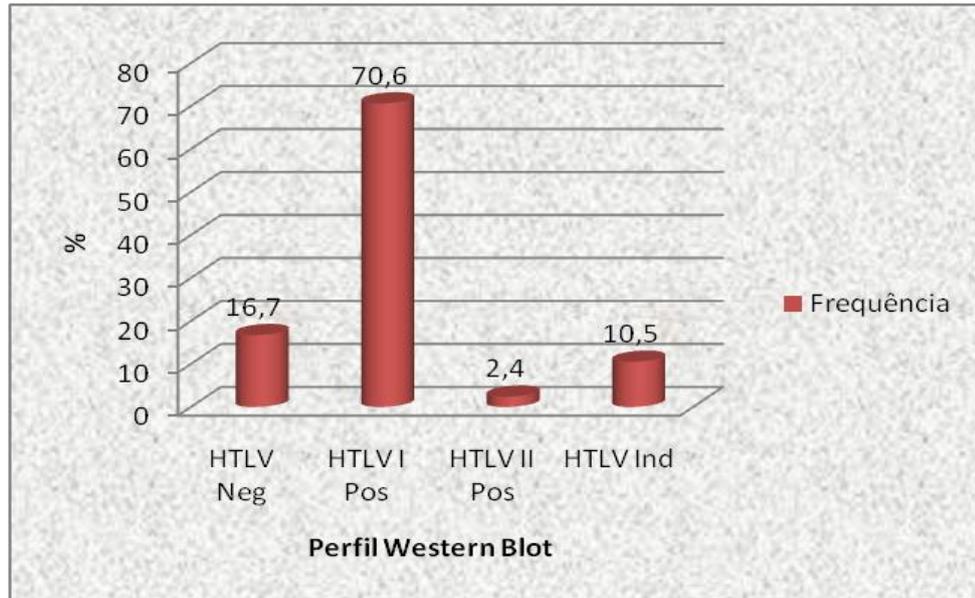


Figura 16 - Distribuição do perfil do teste Western Blot HTLV-1/2.

Em análise, a prevalência ajustada da reatividade do HTLV-1/2 com nova amostra no EIA e no Western Blot foram 0,1% a 0,02% respectivamente. Na Tabela 17, foram comparados os resultados do 2º Elisa e do Western Blot em relação ao 1º Elisa, sendo analisados para esta condição os 924 doadores de sangue. Foi possível observar que as variáveis apresentaram uma relação significativa ($p < 0,05$).

Tabela 17 - Correlação dos resultados dos testes segunda amostra Elisa e Western Blot com Elisa em primeira amostra.

Testes	Elisa em 1ª amostra			χ^2	P*
	Indeterminado	Positivo	Total		
Elisa em 2ª amostra					
Indeterminado	27	8	35	343.69	< 0.0001
Negativo*	54	25	79		
Positivo	3	375	378		
Não retornou	55	377	432		
Western Blot					
Não retornaram	55	377	432	78.76	< 0.0001
Não Testado	15	272	287		
	54	25	79*		
Negativo	11	10	21		
Positivo	0	92	92		
Indeterminado	4	9	13		
Total	139	785	924		

* Teste de Qui quadrado IC 95% $p < 0,05$

Obs: Entre as segundas amostras não testadas no WB, de acordo com algoritmo para HTLV, 79 foram EIA negativo.

Entre os casos positivos no EIA de primeira amostra, 47,8% apresentaram o mesmo perfil no EIA de segunda amostra (Figura 17). Porém, 3,2% foram considerados falso-positivo no EIA de primeira amostra, pois apresentaram-se negativos na segunda amostra Elisa. Entre os indeterminados, 38,8% negativaram e 19,4% permaneceram com o perfil Elisa indeterminado; entretanto 1% apresentou-se positivo.

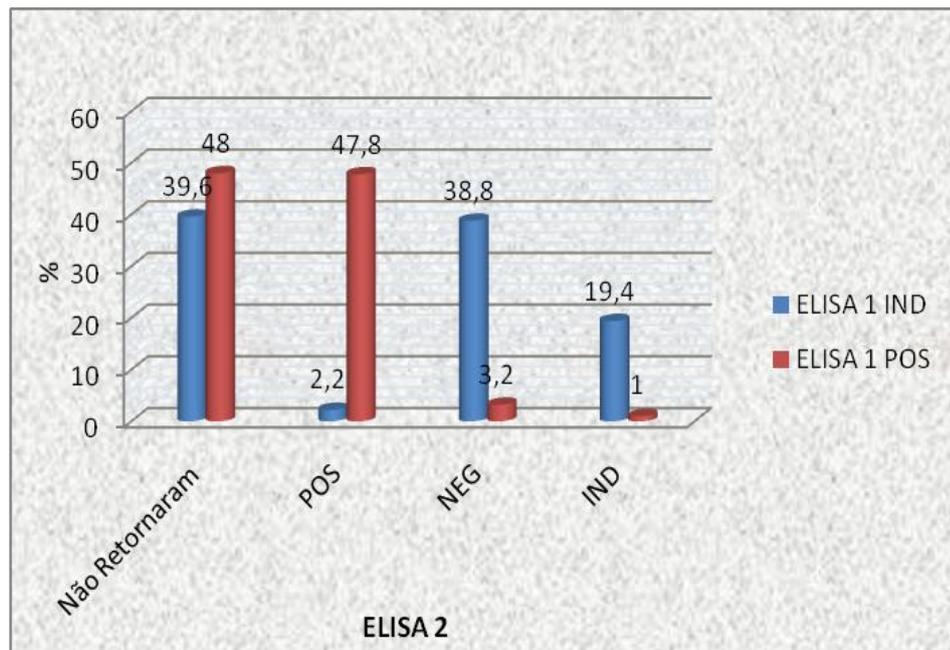


Figura 17 - Concordância dos resultados do Elisa de primeira amostra em relação ao Elisa de segunda amostra.

Comparando-se os 126 casos testados por WB em relação ao teste EIA na primeira amostra (Figura 18), 11,7% ($n = 92/785$) dos casos WB positivo foram também positivo no primeiro teste EIA. Constatou-se ainda que 7,9% ($n=11/139$) e 1,3% ($n=10/785$) dos casos EIA indeterminado e positivo respectivamente foram WB negativos; 1,1% ($n=9/785$) casos positivos no EIA foram indeterminado no WB, e 2,9% ($n=4/139$) dos indeterminados no EIA permaneceram indeterminados no WB. Um número significativo de casos não retornaram, e entre os não testados 79 casos foram EIA negativo em segunda amostra, portanto não precisariam ser testados no W Blot, mas os que foram EIA positivo e indeterminado em segunda amostra, 34,7% ($n=272/785$) e 10,8% ($n=15/139$), respectivamente, não foram testados no WB em virtude da falta de kit/reagente, que deixou de ser usado como rotina confirmatória no hemocentro a partir de 2007.

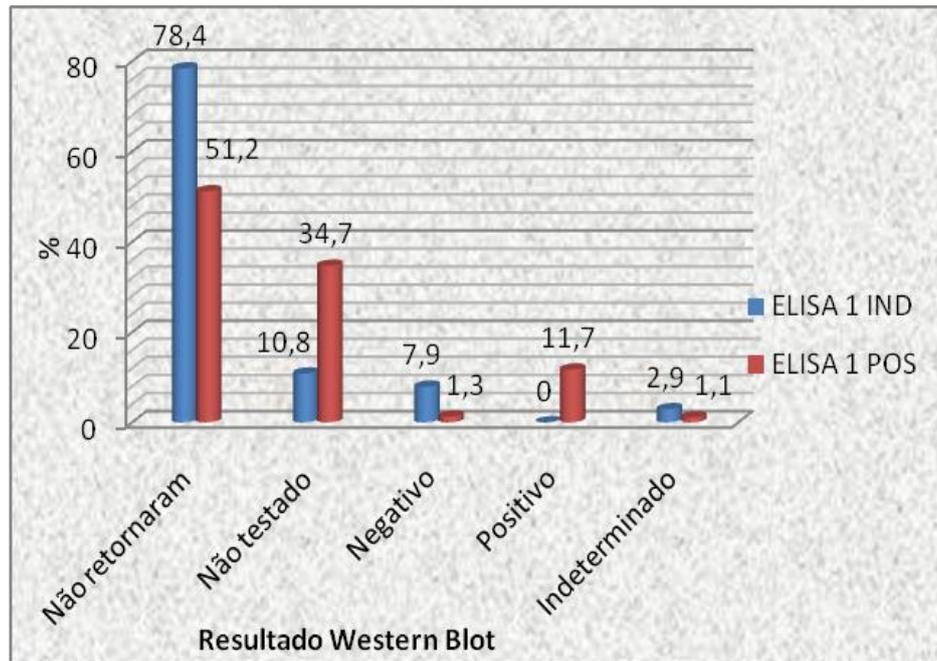


Figura 18 - Concordância dos resultados do Elisa em primeira amostra em relação ao Western Blot.

6.4 HTLV e co-infecção

Dos 924 casos de doadores sororreativos em primeira amostra para anti-HTLV-1/2, 35,6% (329/924) estava associado a outros marcadores de infecção, conforme demonstramos na Tabela 18, com destaque para os marcadores da Hepatite B, Sífilis, Hepatite C e HIV.

Tabela 18 - Frequência de co-infecção associadas ao HTLV, em doadores de sangue do Hemomar.

CO-INFECÇÕES	n	%	% dos casos
Hepatite B (anti-HBc e HBsAg)	242	26,1	73,6
SIFILIS (anti- <i>Treponema pallidum</i>)	47	5,1	14,3
Hepatite C (anti-HCV)	27	3,0	8,2
HIV (anti-HIV 1 / 2)	12	1,3	3,6
Doença de CHAGAS (anti- <i>Trypanosoma cruzi</i>)	1	0,1	0,3
TOTAL	329	35,6	100

Na Tabela 19 observa-se a comparação entre os resultados dos testes EIE para HTLV-1/2 quanto a presença de outros marcadores de infecção. Dentre os indivíduos com possíveis co-infecções 24,3% apresentaram uma outra infecção além do HTLV-1/2 e 11,3% apresentaram duas ou mais infecções além do HTLV-1/2, sendo as mais frequentes Hepatite B e Sífilis. A presença de co-infecção dupla ou tripla foi estatisticamente significativa, e entre os casos Elisa HTLV-1/2 positivo 6,6% tinham co-infecção dupla ou tripla associada e uma delas era Hepatite B; 3,4% tinham também sífilis; 1,3% tinha hepatite C e 0,5% apresentava HIV.

Tabela 19 - Correlação do resultado do teste Elisa com a presença de co-infecção associada ao HTLV-1/2.

CO-INFECÇÃO	1º ELISA		Total	χ^2	P*
	Indeterminado	Positivo			
Única Co-infecção					
Sem co-infecção	119 (85,7%)	580 (74,0%)	699	11.807	0.16
Hepatite B	17 (12,2%)	168 (21,4%)	185		
Sífilis	1 (0,7%)	19 (2,4%)	20		
Hepatite C	1 (0,7%)	13 (1,6%)	14		
HIV	1 (0,7%)	5 (0,6%)	6		
Co-infecção dupla ou tripla					
Negativo	129 (92,8%)	691 (88,0%)	820	22.309	0.0022
Hepatite B	6 (4,3%)	52 (6,6%)	58		
Sífilis	0 (0,0%)	27 (3,4%)	27		
Hepatite C	3 (2,1%)	10 (1,3%)	13		
Hiv	1 (0,7%)	4 (0,5%)	5		
Doença de CHAGAS	0 (0,0%)	1 (0,1%)	1		
Total	139	785	924		

*Teste de Qui quadrado IC 95% $p < 0,05$

Os doadores de sangue HTLV-1/2 sororreativos foram estratificados quanto ao sexo e comparados em relação à presença de co-infecção, dado pela presença de anticorpos ou antígeno indicativos de infecção sorológica, conforme descrito na Tabela 20. Observa-se que a correlação de co-infecção associada ao sexo não foi estatisticamente significativa, entretanto a frequência de anti-HBc e Sífilis foi maior entre mulheres, e anti-HBc e anti-HCV foi maior entre os homens.

Tabela 20 - Associação de co-infecção de acordo com o sexo.

Co-infecção	Sexo		Total	%	% dos casos	χ^2	p
	Feminino	Masculino					
Anti HBC + Sífilis	25	16	41	50.6	4.4	10.45	0.0633
Anti HBC + HCV	6	13	19	23.5	2.1		
Anti HBC + HBsAg	6	10	16	19.8	1.7		
Anti HBC + CHAGAS	1	0	1	1,2	0.1		
Anti HBC + Sífilis + Anti HCV	0	2	2	2.5	0.2		
Anti HBC + Sífilis + Anti HIV	0	2	2	2,5	0.2		
Total	38	43	81	100.0	8.8		

*Teste de Qui quadrado IC 95% p < 0,05

Na análise da presença de co-infecção dupla ou tripla associada ao HTLV-1/2, determinada pela presença de anticorpo ou de antígenos marcadores sorológicos de outras infecções nos doadores de sangue, observa-se que 23,5% dos indivíduos apresentaram Hepatite B (anti-HBc) mais Hepatite C (anti-HCV) e 2,5% além de Hepatite B e C tinham também Sífilis; a infecção por HIV representou 2,5% dos indivíduos que também apresentaram Sífilis além de Hepatite B (anti-HBC), sendo estas ocorrências maiores no sexo masculino Figura 19.

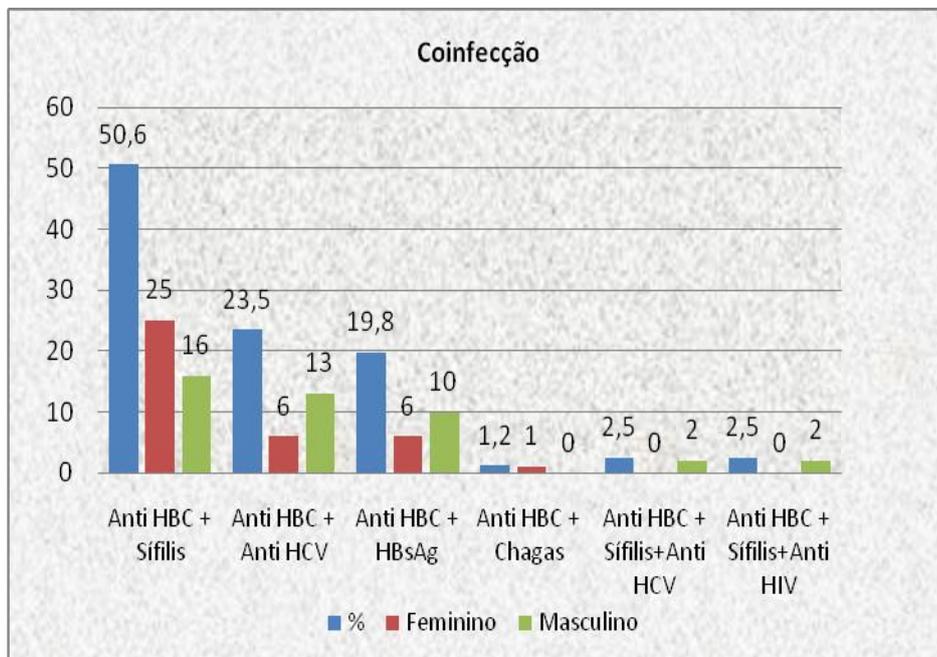


Figura 19 - Frequência de indivíduos HTLV-I/II reativos (Elisa) com co-infecção dupla e tripla. Hepatite B (anti-HBc e HBsAg), Hepatite C (anti-HCV), HIV ½ (anti-HIV), D. de Chagas (Chagas).

7 DISCUSSÃO

No Brasil não existe um estudo de base populacional sobre o vírus HTLV-1/2, sendo a identificação de indivíduos infectados feita primordialmente no momento da doação de sangue, utilizando testes sorológicos de triagem pelo método EIA.

Catalan-Soares et al. (2005) realizaram um estudo observacional, descrevendo a distribuição geográfica dos resultados de triagem sorológica para infecção por HTLV-1 e por HTLV-2, em bancos de sangue públicos, no qual participaram vinte e sete bancos de sangue, durante o período de janeiro de 1995 a dezembro de 2000. Como resultado, foi observada uma grande heterogeneidade entre as taxas de prevalência dos testes sorológicos para HTLV, variando de 0,4/1.000 em Santa Catarina a 10/1.000 no Maranhão.

O presente estudo identificou que 924 doadores de sangue no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2009, apresentaram perfil reativo para anticorpos HTLV-1/2, caracterizando uma prevalência de 0,24% e motivo de descarte de bolsas de sangue. Para Sales et al. (2003), a prevalência de uma determinada infecção na população de doadores de sangue não deve ser representada pela taxa de descarte sorológico, mas deve refletir um conjunto de variáveis que têm extrema importância para a qualidade do sangue.

A qualidade do sangue deve refletir na segurança transfusional, entendendo-se por segurança transfusional o conjunto de medidas quantitativas e qualitativas adotadas que visem um menor risco aos doadores e receptores de sangue, além da garantia de estoques estratégicos de sangue capazes de atender à demanda transfusional. A fase inicial, e provavelmente a mais importante, da segurança transfusional está na seleção clínica e epidemiológica de doadores de sangue (CARRAZZONE et al., 2004).

A taxa de descarte sorológico nos hemocentros no Brasil varia de 10% a 20%. Esse índice é mais alto do que nos países desenvolvidos principalmente devido à alta porcentagem de pessoas que doam sangue pela primeira vez e estas apresentam uma prevalência de infecção próxima à da população em geral. O índice encontrado em triagem sorológica dos doadores de sangue sugere a taxa de descarte de sangue em decorrência de resultados positivos para uma infecção-doença, presente em uma população supostamente sadia (SALLES et al., 2003).

Em importância da triagem sorológica de doadores de sangue como indicador indireto da presença de infecção-doença, Andrade et al. (1999) relatam que as informações obtidas em rastreamento ou “screening” são vistas como segurança transfusional e, quando analisadas do ponto de vista epidemiológico, constituem fonte de dados para o sistema de registro de morbidade.

A média nacional de doadores de sangue que apresentam sorologia positiva para o HTLV é 0,5% (PROIETTI et al., 2005). Sousa et al., (2006) em levantamento realizado de 2001 a 2003, na mesma população encontrou média de 0,31%. No presente estudo, mais ampliado em tempo e número, foi encontrada taxa de 0,24%; ambas foram relativamente baixas em relação à média nacional, porém, encontra-se acima das taxas encontradas no sul do país, corroborando estudos de Catalan-Soares et al., (2005) sobre distribuição do HTLV-1/2 no Brasil, onde destacam que os índices de soroprevalência são maiores nos Estados do Norte e Nordeste, diminuindo no Sul.

Estudos recentes indicam taxas de descarte de 0,37% em Sergipe (SANTOS et al., 2008); 0,37% em Recife (BEZERRA et al., 2006); 0,66% em Rio Branco (COLIN et al., 2003); 0,10% no Rio Grande do Sul (GARCIA, 2010); 0,067% no Hemocentro de Maringá (VEIT et al., 2006). A Bahia tem maior prevalência, embora em Salvador esta prevalência tenha diminuído de 1,35% para 0,48% em uma década (MOTA et al., 2006).

Obedecendo à legislação de hemoterapia, RDC nº 153/2004 e mais recentemente a RDC nº 1353/2011, a triagem clínica deve ser criteriosa na seleção de doadores de sangue com preocupação epidemiológica, evitando doações que possam estar sob risco de infecção por agentes passivos de transmissão pelo sangue.

Em análise de soroprevalência em teste EIA para anti-HTLV-1/2, ano a ano neste estudo, observou-se uma variação de 0,17% a 0,4%. As variações de frequência observadas ao longo dos anos nos leva a acreditar que vários fatores tenham concorrido para que tal fato acontecesse como a adoção dos critérios determinados pela regulamentação do sangue no Brasil. Dentre estes, a inaptidão de indivíduos com maior exposição de risco como usuários de droga, promiscuidade sexual, oriundos de ambientes carcerários e outros, o incentivo à fidelização ou doadores de repetição cujo histórico de não exposição a risco é conhecido, diminui, assim, sensivelmente a possibilidade de resultados positivos; o uso de testes

sorológicos contendo proteínas recombinantes que aumenta a especificidade, principalmente os mais contemporâneos, conseqüentemente diminui o descarte e desperdício da doação (SALLES et al., 2003; PROIETTI et al., 2006).

Apesar de vários fatores contribuírem para diminuição verifica-se que no local do estudo a taxa é maior que as detectadas em países como a Venezuela 0,11% (LEÓN et al., 2003), na Colômbia 0,07,% (MARTINEZ-NIETO et al., 2007), na França 0,004% (COUROUCÉ et al., 1993), na Itália 0,007% (MANNELLA et al.,1993), na Holanda 0,002% (ZAAIJER et al., 1994) e na Dinamarca 0,003% (CHRISTIANSEN et al.,1995).

Catalan-Soares et al. (2001) destacam que condições socioepidemiológicas, diferenças nas populações estudadas, desigualdades de amostras, podem ser responsáveis pelas diferentes taxas encontradas em diversos estudos.

Ao analisar os aspectos sociodemográficos das ocorrências, observou-se que entre os indivíduos estudados, 44,3% eram do sexo feminino e 55,7% eram do sexo masculino. Apesar de o estudo ser uma análise em população de doadores de sangue em geral, é notável a influência do sexo masculino neste processo, como avaliado por Colin et al. (2003), que observaram a predominância de homens como candidatos à doação de sangue; estes, correspondendo a 79,4% da amostra estudada; situação semelhante foi encontrada em nosso estudo. Este fato é ressaltado também por Lima et al. (2010), embora tenham encontrado em seu estudo, igual taxa de portadores HTLV-1/2, entre homens e mulheres. A análise da distribuição dos casos em função do sexo, em estudo realizado por Veit et al. (2006), mostrou um maior percentual de positividade no sexo feminino (52,63%) do que no masculino (47,36%) e a média de idade foi de 43 anos.

A taxa encontrada neste estudo apresenta uma diferença mínima entre homens e mulheres. Considerando a forte influência masculina entre candidatos à doação, esses dados confirmam achados da literatura que demonstram uma tendência de soropositividade em mulheres onde a infecção atinge níveis importantes (MURPHY et al., 1991; CATALAN-SOARES et al., 2001; DOURADO et al., 2003).

A faixa etária predominante no estudo foi de 30 a 50 anos (51,7%); semelhante ao perfil da literatura que destaca a prevalência de infecção fortemente associada à idade, aumentando nos indivíduos mais velhos, principalmente entre mulheres (ANDRADE-FILHO et al., 1996; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006). Tal fato poderia ser explicado pelo aumento progressivo no título de anticorpos com o tempo;

efeito coorte, onde grupos mais velhos refletem a prevalência mais alta, devido ao maior tempo de exposição e/ou ter contraído a infecção no passado (visto que a infecção pelo HTLV-1 estaria em declínio); soroconversão tardia (*status* soronegativo no início da infecção) e ainda, a fatores hormonais, como em estudo no Japão associando maior transmissão do HTLV-1 no período pós-menopausa e em idade mais avançada (KAJIYAMA et al., 1986; CATALAN-SOARES et al., 2001).

A infecção pelo HTLV-1/2 é endêmica em várias partes do mundo e há pelo menos duas hipóteses para explicar a sua origem e disseminação, a migração de populações e o tráfico de escravos (SANTOS et al., 2005). A análise sociodemográfica quanto à raça/cor foi estatisticamente significativa, com predominância entre pardo-negros (61,3%). Entretanto, seria temerário concluir tal correlação, uma vez que há uma forte influência da afrodescendência decorrente do histórico de colonização do Estado do Maranhão desempenhado pelo importante apoio de um dos portos na rota do tráfico de escravos trazidos da região do Golfo de Benin, Nigéria, Angola em meados do século XVII até século XIX (ALBUQUERQUE et al., 2006). Fato semelhante é observado em Salvador com cerca de 80% da população constituída por indivíduos que se autodenominam como negros-pardos (PEREIRA, 2009).

Considerando ainda a situação histórica, o Brasil abriga a segunda maior população negra do mundo, concentrando atualmente quase 50% da sua população autoclassificada como afro-descendente (pardos ou pretos), em virtude do processo histórico da escravatura iniciado a partir do século XVI (CUNHA, 2008). A população brasileira é uma das mais heterogêneas, mais miscigenada por um processo recente e recorrente (CALLEGARI-JACQUES et al., 2003), há relatos de que seja constituída por mais da metade de descendentes europeus (58%), 40% de afrodescendentes e 2% de asiáticos, predominantemente japoneses (CALLEGARI-JACQUES e SALZANO, 1999). A miscigenação varia nas regiões geográficas onde se estima que no Norte e Nordeste esteja concentrado o maior número de negros-pardos; a maior concentração de brancos é observada no sul e sudeste. Por fim, a maior concentração de indígenas encontra-se no Norte.

Outro fato importante a ser analisado é a questão da autorreferência, que ainda gera muita confusão quando se deseja definir quesito raça e cor. Observou-se que neste quesito durante o cadastro do candidato à doação de sangue o Hemocentro não atende ainda em sua totalidade a autorreferência, ficando a

definição por parte do funcionário do cadastro, pelas características subjetivas aferidas por este, diante da indecisão do candidato à doação. Foi possível identificar que neste item existem as opções, caucasiano brasileiro para indicar branco, e mestiço para indicar o pardo.

Um levantamento retrospectivo em banco de dados, mesmo em sistema informatizado definido e preenchido de forma adequada, na maioria das vezes, tem limitações e leva a algumas perdas na pesquisa. A fragilidade encontrada na informação para as variáveis escolaridade, estado civil, cor e para os casos procedentes do interior do Estado constituem um viés no estudo. O estudo identificou que 30%, não tinham informação para estas variáveis ou tinham informação incompleta em consequência da configuração do sistema eletrônico.

Ao correlacionarmos o estado civil (35,6% e 29,6% para solteiros e casados, respectivamente) e a escolaridade (menos de oito anos 32,2%, mais de oito anos 36,7%), com os casos encontrados, estes não foram estatisticamente significantes. De acordo com Catalan-Soares et al. (2001) e Proietti, et al. (2005), indicadores de pior condição socioeconômica como a educação formal e fatores ambientais associados à pobreza estão relacionados com maiores taxas de infecção pelo HTLV em áreas endêmicas e não endêmicas. Vários comportamentos individuais e exposições de risco que têm sido associados com a soropositividade para HTLV e assim como outras infecções sexualmente transmissíveis, a soropositividade para o HTLV está associada com sexo sem proteção, múltiplos parceiros sexuais (CATALAN-SOARES et al., 2003).

Comparativamente, Mota et al. (2006), em estudo com doadores de sangue na Bahia, encontraram resultados associados entre a infecção pelo HTLV – 1/2 com baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade e considerou interessante o fato de que os indivíduos solteiros tinham menor risco para a infecção pelo HTLV quando comparado a indivíduos de outras situação conjugal, isto porque eram mais jovens, com idade média de 27,4 anos, tinham nível superior com média de 11,3 anos e relataram o uso frequente de preservativos. Em nosso estudo a menor taxa foi entre os casados, não menos importante quanto ao risco. Santos et al. (2005) destacam que aos indivíduos infectados pelo HTLV em relação monogâmica deve ser recomendado que sua(seu) parceira(o) seja testada(o). Caso o resultado seja positivo, nenhuma recomendação específica precisa ser dada. Contudo, se for

negativo, o casal deve ser aconselhado a utilizar preservativos de látex com o objetivo de prevenir a transmissão (SANTOS; LIMA, 2005).

Em estudos sobre determinantes associados à soropositividade por HTLV-1/2 em doadores de sangue, Catalan-Soares et al. (2003) sugerem existir uma subnotificação dos casos, considerando que 3% a 16% da população de regiões endêmicas podem estar soropositivas. Esse estudo, através de uma análise do comportamento espacial das ocorrências permitiu identificar áreas com maior e menor número de doadores de sangue soropositivo e distribuído em todos os locais de cobertura do Hemomar. São Luís, a capital do Estado, foi a cidade que apresentou maior número, seguida por Imperatriz, Balsas, Santa Inês e Caxias, em valores absolutos, entretanto estas cidades destacam-se pelo maior contingente populacional e em importância econômica. Em análise de valores relativos quanto ao número de doadores às ocorrências destacam as cidades de Pinheiro, Santa Inês e Caxias. Portanto algumas áreas podem ter valor superestimado ou subestimado em consequência do tamanho populacional.

A prevalência da presença do vírus quanto à procedência foi avaliada, porém um ponto deve ser abordado, os dados relativos apresentados podem superestimar as ocorrências, não refletindo o verdadeiro *status* da população destes municípios, uma vez que há heterogeneidade no número de doadores de cada município, em virtude de situações peculiares, a exemplo, a estrutura física ou localização da unidade hemoterápica, número da população do município, ausência de campanhas de doação de sangue.

Resultados encontrados em diferentes localidades do Estado do Maranhão, reforçam as observações de Britto et al. (1998), onde cidades de contingente populacional menor, provavelmente os fatores associados à exposição ao vírus HTLV-1/2 são menos frequentes e, conseqüentemente, a transmissão é também menos frequente. Portanto a situação epidemiológica dessas cidades poderia ser investigada com objetivo de esclarecer quais fatores estariam envolvidos.

De acordo com Caram et al. (2010), a análise de pontos de ocorrência, apesar de muito útil, não representa a densidade populacional, o que pode levar a inferências equivocadas quanto a real concentração de eventos.

Devemos questionar se a concentração não seria apenas um reflexo da concentração da população na região onde foi detectado, ou ainda, se a

baixa concentração de eventos em determinada região não seria apenas o reflexo de - quase – ausência de população.

Em epidemiologia, como citam Medronho et al. (2009), análise espacial descreve processos de difusão de doenças e gera conhecimentos sobre a etiologia da doença visando sua predição e controle. Citam ainda que os procedimentos utilizados para execução não se resumem simplesmente a mapeamento, mas deve refletir os processos sociais, históricos, geográficos e ambientais.

O uso de mapas e de análise espacial no entendimento de ocorrências relacionadas à saúde tem sido observados em muitos estudos no campo da saúde pública; muitos desses estudos trabalham com eventos na forma de processos, outros na forma de taxas. O uso destas técnicas permite melhor entendimento da dinâmica das ocorrências no espaço, auxiliando na elaboração de políticas e programas de saúde (MONTEIRO-DE-CASTRO et al., 2001; CARAM et al., 2010).

A análise espacial demonstrada em nosso estudo identifica o local e a frequência do agravo, sem, portanto identificar fatores associados aos locais ou atribuir às ocorrências fatores demográficos, genéticos, ambientais ou socioculturais. Mesmo assim considera-se de suma importância que tais informações sejam consideradas para novos encaminhamentos de prioridade na saúde pública dos Municípios e do Estado.

Desde 1967 várias leis foram publicadas estabelecendo princípios para doação de sangue (BRASIL, 2004). A partir de então, indivíduos têm sido identificados como portadores de infecções no momento da doação de sangue, e sendo estes uma parcela importante na rede assistencial de saúde, os hemocentros passaram a constituir uma fonte de dados de suma importância.

A acessibilidade e conhecimento dos dados do perfil do portador do vírus HTLV tem uma repercussão para o entendimento e seguimento das possíveis consequências a ele atribuídas. Em análise, evidenciou-se que 35,6% dos indivíduos reativos pelo HTLV- 1/2 tinham co-infecção associada, sendo a maioria com Hepatite B (73,6%), Hepatite C (8,5%), Sífilis (14,1%) e HIV (3,6%). Esses dados sustentam relatos obtidos de outros trabalhos que vêm demonstrando ocorrências significativas de co-infecções em portadores de HTLV-1/2, principalmente os vírus da Hepatite B, Hepatite C e HIV (CATALAN-SOARES et al., 2000; GARCIA, 2010). Esses agentes apresentam características biológicas distintas, embora compartilhem

aspectos epidemiológicos, como as vias de transmissão e maior prevalência em determinadas localizações geográficas (EDLICH et al., 2000; BRITES, 2006).

Como já citado anteriormente, é possível haver mudanças na história das infecções quando da interação HTLV/HCV, HTLV/HIV, devido ao papel da imunidade celular ou dano na resposta imune em indivíduos infectados, podendo resultar em uma progressão mais rápida de uma ou em ambas as infecções e uma redução da sobrevida (BEIKE et al., 2004; MILAGRES, 2009).

Em estudo realizado em doadores no Rio Grande do Sul (GARCIA, 2010), foi evidenciado maior taxa para Hepatite C. Inquéritos epidemiológicos conduzidos em populações com HTLV co-infectadas por HIV, HBC e HCV relatam uso de drogas, consumo de álcool e múltiplos parceiros como fatores de riscos.

Quando comparados por sexo e co-infecção, não houve significância estatística, entretanto houve prevalência significativamente maior de Hepatite C e HIV entre os homens. Esse fato pode ser explicado pela vulnerabilidade ao risco no uso de drogas na população masculina (SEGURADO et al., 2004). Cardoso (2008), em estudo com pacientes co-infectados por HTLV, HCV e HIV, encontrou como principal fator de risco o uso de drogas injetáveis e parceria sexual sem preservativos.

No Brasil, a soroprevalência para HTLV-1/2 em indivíduos co-infectados por HIV-1 é, em média, 6,3%, sendo no Rio de Janeiro registrada uma prevalência de 8,6% em usuários de drogas HIV positivos (GUIMARÃES et al., 2001). Estudo realizado em grupo de portadores de HIV nas cidades de Ribeirão Preto e São Paulo, capital, conduzido por Kleine Neto et al. (2009), revela taxa de 10,7% e 4,7% respectivamente e relaciona o fato de que, na amostragem oriunda de Ribeirão Preto, exista um número maior de indivíduos usuários de drogas intravenosas (UDIV), em comparação àqueles atendidos na capital.

Em estudo realizado na Bahia, Estado com maior prevalência da infecção pelo HTLV-1, a taxa de co-infectados foi de 16% em pacientes atendidos no Hospital Universitário Professor Edgard Santos, tendo como principal fator de risco o uso de drogas injetáveis (BRITES et al., 1997). Moxoto et al. (2007), em estudo comportamental em mulheres infectadas pelo HTLV associaram a iniciação sexual precoce e número de parceiros como fatores de risco para aquisição HTLV e também de Doenças Sexualmente Transmissíveis, destacando a Sífilis. Observou-se

uma elevada frequência de Hepatite B e Sífilis entre as mulheres infectadas pelo HTLV no grupo estudado.

Indivíduos infectados por HTLV -1/2 têm sido identificados na doação de sangue desde 1993 (BRASIL, 1993). Os testes sorológicos a serem utilizados para a triagem das unidades coletadas devem ter alta sensibilidade e, quando possível, alta especificidade (CARRAZONE et al., 2004). O teste ELISA é o mais utilizado para triagem sorológica para o HTLV-1/2 e, embora de alta sensibilidade, apresenta baixo valor preditivo positivo, principalmente em populações com menor prevalência (SALLES et al., 2003), ocorrendo então frequentes reações falso positivas (CATERINO-DE-ARAÚJO et al., 1998) e o imunodiagnóstico deste retrovírus depende de confirmação da sororeatividade por meio de Western Blot ou da PCR (POIESZ et al., 2000).

Foi evidenciado em nosso estudo que a prevalência de infecção identificada pelo Elisa foi reduzida quando a pesquisa de anticorpos foi feita por *Western Blot*, sendo esta metodologia reconhecida como padrão-ouro para a confirmação sorológica deste retrovírus (SABINO; CARVALHO, 2006). Neste sentido, outros estudos demonstram prevalência de infecção pelo HTLV confirmada pela técnica do WB como, 0,07% em Maringá (VEIT et al., 2006); 0,48% em Salvador (MOTA et al., 2006); 0,02% em Uberaba, Minas Gerais (LIMA et al., 2010); 0,15% Fortaleza (SANTOS et al., 2003).

Estudos realizados por Bezerra et al. (2006), de 2002 a 2003, verificaram um percentual médio de 0,08% de positivos confirmados no Western Blot entre aqueles que retornaram para segunda amostra. Entretanto, observaram percentual elevado de doadores de retorno sem realização do teste confirmatório, bem como de doadores que não retornaram. Tal fato também foi identificado em nosso estudo.

Na análise sorológica dos casos reativos para HTLV-1/2, observou-se também que houve significância estatística na correlação do resultado de reatividade no teste EIA de 1ª amostra, com EIA de 2ª amostra, com Western Blot, em acordo com estudos conduzidos por Loureiro (2008), ao demonstrar resultados concordantes do teste EIA com alta sensibilidade (98,8%) em relação ao Western Blot, e por Arruda (2007) onde a sensibilidade de testes confirmatórios em relação a sorologia Elisa foi de 87,9% (IC 95%:70,1-95,0%) e a especificidade foi de 100% (IC 95%:86,7-100). A correlação encontrada reflete a forte reprodutibilidade dos ensaios de diagnósticos utilizado no Hemomar e que o uso do algoritmo de repetição dos

ensaios com nova amostra e da confirmação com métodos diagnósticos específicos é importante e necessária para definir um resultado e melhor instruir o indivíduo infectado.

O conhecimento do real *status* de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 é importante para direcionar a conduta clínica e terapêutica do paciente (CASSEB et al., 2000). No presente estudo evidenciou-se que indivíduos com teste EIE positivo apresentaram Western Blot com *status* HTLV-1, 70,6%; HTLV-2 (2,4%) e HTLV indeterminado (10,3%). Indivíduos que apresentam resultado Western Blot indeterminado podem ser devido aos seguintes fatores: a resposta imune ainda pode estar se desenvolvendo e os anticorpos específicos nem sempre estão presentes, infecção recente, indivíduos infectados pelo HTLV-2, soroconversão ou presença de cepas virais divergentes (SANTOS et al., 2005; SABINO; CARVALHO, 2006).

O número de falso-positivo foi relativamente elevado no presente estudo, em que das 126 amostras repetidamente positiva, 21 não foram confirmadas como positivas, através do Western Blot. Resultados falso-positivos pelo Elisa têm sido relatados, com vários testes disponíveis comercialmente e de diferentes fabricantes. O que poderia explicar de resultados falso-positivos é a reatividade com a proteína recombinante (rp21E), derivada da proteína transmembrana, secundária a reação de anticorpos contra antígenos bacterianos (de contaminantes das amostras séricas), já que para a produção desta proteína por tecnologia recombinante são usadas bactérias (CATERINO-DE-ARAUJO et al., 1998; POIESZ et al., 2000).

Em nosso estudo, embora a maioria fosse Western Blot HTLV-1 destaca-se a presença do HTLV-2 (0,007%) na população estudada. O HTLV-1 tem uma distribuição mundial e vários fatores de riscos estão associados à transmissão deste tipo; o HTLV-2 ocorre em grupos populacionais distintos (PROIETTI et al., 2005). A literatura faz referência ao HTLV-2, como que este teria sido introduzido em áreas urbanas das Américas, Europa e Ásia, circulando principalmente entre usuários de drogas, transmitido principalmente por exposição ao sangue contaminado, resultante do compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas (CATALAN; PROIETTI, 2006). Entre populações ameríndias da América do Sul a infecção por HTLV-2 era tida como endêmica (SWITZER et al., 1995; ISHAK et al., 2003).

Em análise filogenética do HTLV- 2 estudos têm demonstrado a infecção pelo subtipo HTLV-IIc o qual tem se disseminado para população não indígena do Norte do Brasil. A Amazônia brasileira é a maior área endêmica do HTLV-2c e a ocorrência desse tipo na população brasileira é atribuída a eventos migratórios humanos, povoamento por ancestrais ameríndios, disseminando-se para áreas urbanas por miscigenação inter-etnica (VALLINOTO et al., 2002; ISHAK et al., 2003).

Dados deste estudo podem não refletir taxas de prevalência geral, uma vez que doadores de sangue representam grupo de baixa vulnerabilidade, mas confirmam a presença do HTLV em 17% dos municípios do Estado do Maranhão. Resultados de estudo de revisão da literatura sugerem que, na América do Sul e Caribe, estudos como este são adequados para estimar a prevalência do HTLV-1 nessas regiões (HJELLE, 2009).

Os indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil, vem mostrando mudanças no perfil epidemiológico e no perfil de mortalidade, caracterizado por enfermidades complexas e mais onerosas, próprias das faixas etárias mais avançadas, e vem ocorrendo de forma desigual associado às diferentes condições sociais, sexo, idade, educação e renda, além da desigualdade nos acesso de serviços de saúde e distribuição de recursos (IBGE, 2009).

As informações obtidas neste estudo são de fundamental importância para o planejamento de intervenções no controle da disseminação do vírus, através de campanhas educativas de esclarecimento disponibilidade de testes diagnósticos, implantação de estruturação de suporte clínico, laboratorial, terapêutico e psicológico para aqueles que se veem diante de uma patologia com particularidades que deixam os portadores com incertezas e dúvidas. Entretanto, vê-se ainda, como necessário a realização de estudos com amostra populacional representativa, com avaliação de fatores que expliquem a maior frequência de portadores de anticorpos anti-HTLV-1/2 em cidade do Estado do Maranhão.

8 CONCLUSÃO

De acordo com a metodologia empregada pode-se concluir que a prevalência de anti-HTLV-I/II na população estudada foi de 0,24% e quando ajustada por método confirmatório tivemos uma taxa de 0,02%, sendo estatisticamente significativa em relação à idade e sexo. Foi encontrada uma alta prevalência para o HTLV tipo 1. Entretanto, chama-nos atenção da circulação do HTLV tipo 2 na população estudada, sendo então necessários estudos mais amplos que possam caracterizar a presença de subtipos e assim nortear ações de prevenção.

Ao relacionarmos o teste Elisa com o teste Western Blot, identificou-se a efetividade do processo de *screening* em doadores de sangue, quando o Western Blot apresentou sensibilidade e especificidade dentro do exigido na prática de identificar o verdadeiro *status* do tipo viral.

Identificou-se ocorrências de reatividade em todos os municípios maranhenses cobertos pelo Hemomar. A distribuição foi heterogênea, porém não houve caracterização dos fatores causais, sendo necessários, portanto estudos mais amplos.

Este estudo foi consistente ao identificar altos índices de co-infecção entre os doadores portadores do vírus HTLV, destacando marcadores da Hepatite B, Hepatite C, HIV e Sífilis. Alguns casos apresentaram dupla co-infecção e o anti-HBc foi a maioria, revelando exposição a fatores de risco. Esta evidência sugere a existência de fatores riscos para a transmissão da infecção.

Os resultados mostram claramente a importância epidemiológica de estudos contínuos de investigação em novas áreas geográficas, principalmente quando se considera que o Maranhão faz parte da Amazônia Brasileira, ou de estudos mais amplos que possam contribuir para ações de prevenção, controle e tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALAVI, S.M.; ETEMADI, A. HIV/HBV, HIV/HCV, and HIV/HTLV co-infections among injecting drug users patients hospitalized at the infections disease ward of a training hospital in Iran. **Pak. J. Med. Sci.**, Karachi, v. 23, n. 4, p. 510-13, Jul.-Sept., 2007.
- ALBUQUERQUE, R.W.; FRAGA FILHO, W.F. **Uma história do negro no Brasil**. Centro de Estudos Afro-Orientais. Brasília: Fundação Cultural Palmares, 2006.
- ALCÂNTARA, L.C.J.; VAN DOREN, S.; GONÇALVES, M.; KASHIMA, S.; COSTA, M.C.R.; SANTOS, F.L.N. Globin haplotypes of human T-cell lymphotropic virus type 1-infected individuals in Salvador, Bahia, Brazil, suggest a post-Columbian African origin of this virus. **J. Acquir. Imm. Defic. Syndr.** v. 33, n. 4, p. 536-42, 2003.
- ANDRADE-FILHO, A.S.; BRITES, C.; DOS-SANTOS, S.R.; HARRINGTON JÚNIOR, W.; REINHARDT, I.C.; FREITAS, F.M.; SILVA, M.C.; BADARÓ, R. HTLV I/II as a common etiology of myelopathies in Bahia. **Rev. Bras. Pesq. Méd. e Biol.**, v. 29, n. 6, p. 757-61, 1996.
- ANDRADE, A.L.S.S.; MARTELLI, C.M.T.; PINHEIRO, E.D.; SANTANA, C.L.; BORGES, F.P.; ZICKER, F. Rastreamento sorológico para doenças infecciosas em Banco de Sangue como indicador de morbidade populacional. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 20-5, 1999.
- ARAÚJO, A.; SILVA, M.T.T. Neurologic manifestations of HTLV- 1 infection. In: **Principles of Neurologic Infectious Diseases**, New York, p. 137-49, 2005.
- ARAÚJO, A.C.; CASSEB, J.; NEITZERT, E.; DE SOUZA, M.L.; MAMMANO, F.; DEL MISTRO, A.; DE ROSSI, A.; CHIECO-BIANCHI, L. HTLV-1 and HTLV-2 infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, **Brazil. J. Epidemiol.**, v. 10, p. 166-71, 1994.
- ARAÚJO, A.C.; SANTOS-FORTUNA, E.; MELEIRO, M.C.Z.; SULEIMAN, J.; CALABRO, M.L.; FAVERO, A.A.; DE ROSSI, A.; CHIECO-BIANCHI, L. Sensitivity of two enzyme-linked immunosorbent assay tests in relation to Western Blot in detecting human T-cell lymphotropic virus type I and II infection among HIV-1 infected from São Paulo, Brazil. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 30, p.173-82, 1998.
- ARRUDA, B.C. **Avaliação da técnica de PCR em tempo real no diagnóstico da infecção pelo HTLV-1**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz, Recife, 2007.
- AYRES, M.; AYRES JR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. **BioStat Versão 5.0**. Sociedade Civil Mimirauá, MCT-CNPq, Belém, Pará, Brasil, 2007.
- BARCELLOS, N.T.; FUCHS, S.C.; MONDINI, L.G.; MURPHY, E.L. Human T lymphotropic virus type I/II infection: prevalence and risk factors in individuals testing

for HIV in counseling centers from Southern Brazil. **Sexually Transmitted Diseases**, n. 33, p. 302-30, 2006.

BEIKE, M.A.; THEALL, K.P.; O'BRIEN, M.; CLAYTON, J.L.; BENJAMIN, S.M.; WINSOR, E.L.; KISSINGER, P.J. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T-Lymphotropic virus type I and II. **Clin. Infect. Dis**, n. 39, p.259-63, 2004.

BEZERRA, A.C.S.; ANJOS, E.B.V.; QUEIROZ, N.M.O.B.; SAMPAIO, I.M.D.; LIMA, M.M.S. Análise de resultados reagentes ou inconclusivos para HTLV-I/II na triagem sorológica de doadores de sangue do Hemocentro de Recife. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 39, Supl. II, 2006.

BITTENCOURT, A.L.; DOURADO, I.; B. FILHO, P.; SANTOS, M.; VALADÃO, E.; ALCÂNTARA, L.C.; GALVÃO-CASTRO, B. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 26, p. 490-94, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1376, de 19 de novembro de 1993**. Aprova normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados. Brasília, DF, dez., 1993.

_____. **HTLV-I/II: triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. 1998. II (Série TELELAB).

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa DST e AIDS. **Guia do Manejo Clínico do HTLV**. Brasília, 52 p., 2003.

_____. Ministério da Saúde. ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada nº 151, de 21 de agosto de 2001**. Aprova o Regulamento Técnico sobre Níveis de Complexidade dos Serviços de Hemoterapia Nacional, 2001.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue**. Brasília, 108 p., 2004.

_____. Ministério da Saúde. ANVISA. **RDC nº 1353, de 16 de dezembro de 2010**. Determina o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea. 2011.

BRITES, C. Co-infecção por HIV no paciente infectado por HTLV. **Cad. Hemominas**, v. XIII, p. 220-21, 2006.

BRITES, C.; HARRINGTON JR, W.; PEDROSO, C.; MARTINS NETTO, E.; BADARO, R. Epidemiological characteristics of HTLV-I and II co-Infection in Brazilian subjects Infected by HIV-I. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.1, p. 42-47, 1997.

BRITTO, A.C.R.; GALVÃO-CASTRO, B.; STRAATMANN, A.; SANTOS-TORRES, S.; TAVARES-NETO, J. Infecção pelo HTLV-I/II no Estado da Bahia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, n. 31, v. 1, p. 35-41, jan.-fev., 1998.

BUSCH, M.P.; WATANABE, K.K.; SMITH, J.W.; HERMANSEN, S.W.; THOMSON, R.A. False-negative testing errors in routine viral marker screening of blood donors. **Transfusion**, v. 40, p. 585-9, 2000.

CALATTINI, S.; CHEVALIER, S.A.; DUPREZ, R.S.; BASSOT, FROMENT, A.; MAHIEUX, R. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central África. **Retrovirology**, v. 2, p. 30-4, 2005.

CALLEGARI-JACQUES, S.M.; SALZANO, F.M. Brazilian Indian/non-Indian interactions and their effects. **Ciênc. Cult.**, n. 51, p. 166-74, maio-ago., 1999.

CALLEGARI-JACQUES, S.M.; GRATTAPAGLIA, D.; SALZANO, F.M.; SALAMONI, S.P.; CROSSETTI, S.G.; FERREIRA, M.E.; HUTZ, M.H. Historical genetics: spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. **Am. J. Hum. Biol.**, v.15, n. 6, p. 824-34, Nov.-Dec, 2003.

CANN, A.J.; CHEN, S.Y. Human T-cell leukemia virus type I and II. In: FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M.; HOWLEY, P.M et al. In: **Fields virology**, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott - Raven Publishers, 1849-1880, 1996.

CARDOSO, D.F. **Influência da infecção pelo vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) em parâmetros laboratoriais de pacientes com hepatite C crônica**. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências). Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; RIBAS, J.G.R.; CATALAN-SOARES, B.C.; MARTINS, M.L.; BRITO-MELO, G.E.A.; MARTINS-FILHO, O.A. Infecção e doença pelos vírus linfotrópico humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 5, p. 499-508, 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; CATALAN-SOARES, B.C.; CASTRO-COSTA, C.M.; MURPHY, E.L.; SABINO, E.C.; HISADA, M.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCÂNTARA, L.C.; REMONDEGUI, C.; VERDONCK, K.; PROIETTI, F.A. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. **Rev. Panam. Salud Publica / Pan. Am. J. Public Health**, v. 19, n. 1, p. 44-56, 2006.

CARRAZONE, C.F.V.; BRITO, A.M.; GOMES, Y.M. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. **Rev. Bras. Hemat. e Hemot.**, v. 26, n. 2, p. 93-8, 2004.

CARAM, C.; MONTEIRO-DE-CASTRO, M.S.; CAIAFFA, W.T.; OLIVEIRA, C.L. Distribuição espaço-temporal dos candidatos à doação de sangue da Fundação Hemominas, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, nos anos de 1994 e 2004. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 229-39, fev., 2010.

CARTIER, L.; ARYA, F.; CASTLLO, J.L. Southern most carriers of HTLV-I/II in the world. **Jap. J. Cancer Res.**, v. 84, p. 1-3, 1993.

CASKEY, M.F.; MORGAN, D.J.; PORTO, A.F.; GIOZZA, S.P.; MUNIZ, A.L.; ORGE, G.; TRAVASSOS, M.J.; BARRÓN, Y.; CARVALHO, E.M.; GLESBY, M.J. Clinical manifestation associated with HTLV-1 infection: a cross-sectional study. **Aids Res. Hum. Retroviruses**, v. 23, p. 365-71, 2007.

CASSEB, J.; SALOMÃO, S.; HONG, M.A.; CATERINO-ARAÚJO, A.; DUARTE, A.J.S.; Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 antibodies among HIV-1 asymptomatic patients in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Tropical de São Paulo**, v. 39, p. 213-15, 1997.

CASSEB, J.; PENALVA-DE-OLIVEIRA, A.C. The pathogenesis of tropical spastic paraparesis/human T-cell leukemia type I-associated myelopathy. **Braz J. Med. Biol. Res.**, v. 33, p. 1395-1401, 2000.

CASTRO, N.; RODRIGUES, J.; MUNIZ, A.; LUZ, G.O.; PORTO, A.F.; MACHADO, A. CARVALHO, E.M. Neurogenic bladder as the first manifestation of HTLV-I infection. **Ciência e Saúde**, n. 3, p. 66-9, 2003.

CATALAN-SOARES, B.C. HTLV infection in public Brazilian blood Center and intravenous drug users (UDI): considerations about prevention. Sociedade Brasileira de Virology, 2002. **Virus Rev. Res.**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 456, 2002.

_____. **Núcleos familiares infectados pelo vírus linfotrópico de células T humanas**: determinantes epidemiológicos e genéticos, Belo Horizonte 1997-2005. Belo Horizonte: Escola de Medicina / UFMG, 2006.

CATALAN-SOARES, B.C.; PROIETTI, F.A. HTLV. **Cad. Hemominas**, v. XIII, 4. ed., p. 70-72, Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia de Minas Gerais, 2006.

CATALAN-SOARES, B.C.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; PROIETTI, F.A. HTLV-I/II and blood donors: determinants associated with seropositivity in a low risk population. **Rev. Saúde Pública**, v. 37, n. 37, p. 470-76, 2003.

CATALAN-SOARES, B.C.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.; PROIETTI, F.A. Heterogeneous geographic distribution of human T cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 926-31, 2005.

CATALAN-SOARES, B.C.; PROIETTI, F.A.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): aspectos epidemiológicos. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 4, n. 2, 2001.

CATALAN-SOARES, B.C.; ALMEIDA, R.T.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. Prevalence of HIV-I/II, HTLV-I/II, Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Munhuaçu. Minas Gerais State Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Tropical**. Rio de Janeiro, v. 33, n.1, p. 27-30, jan./fev., 2000.

CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E.; MELEIRO, M.C.J.; SULEIMAN, J.; CALABRO, M.L.; FAVERO, A.; DE ROSSI, A.; CHIECO-BIANCHI, L. Sensivity of two enzymelinked immunosorbent assay tests in relation to Western blot in detecting human T-cell lymphotropic virus types I and II infections among HIV-1 infected patients from São Paulo, Brazil. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 30, n. 3, p. 173-82, 1998.

CHAMONE, D.A.F.; DORLHIAC-LLACER, P.E.; NOVARETTI, M. **Manual de Transfusão Sanguínea**. Editora ROCA, p. 227-56, 2001.

CHRISTIANSEN, C.B. Experience with one year of blood donor screening for HTLV I/II in Denmark. [abstract]. **J. Aids Res. Hum. Retroviruses**, v. 10, p. 251, 1995.

COLIN, D.D.; ALCÂNTARA, L.C.J.; SANTOS, F.L.N.; UCHÔA, R.; TAVARES NETO, J. 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). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 6, p. 677-83, 2003.

CONSTANTINE, N. Serological tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. **Aids**, n. 7, p. 1-13, 1993.

COSSEN, C.; HAGENS, S.; FUKUCHI, R.; FORGHANI, B.; GALLO, D.; ASCHER, M. Comparison of six commercial human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) enzyme immunoassay kits for detection of antibodies to HTLV-I and HTLV-2. **J. Clin. Microbiol.**, v. 30, n. 3, p. 724-5, 1992.

COUROUCÉ, A.; PILLONEL, J.; LEMAIRE J. Seroepidemiology of HTLV I/II in universal screening of blood donation in France. **Aids**, v. 7, p. 841-7, 1993.

COVAS, D.T.; HADDAD, S.K. HIV. In: **Hemoterapia: Fundamentos e prática**. Editores: BORDIN, J.O.; L. JÚNIOR, D.M.; COVAS, D.T. São Paulo: Atheneu, p. 487-99, 2000.

CUNHA, E.G.P. **São Paulo em Perspectiva**, v. 22, n. 1, p. 79-91, jan./jun., 2008.

DAL FABRO, M.M.; CUNHA, R.V.; BÓIA, M.N.; PORTELA, P.; BOTELHO, C.A.; FREITAS, G.M.; SOARES, J.; FERRI, J.; LUPION, J. HTLV I/II infection: prenatal performance as a disease control strategy in State of Mato Grosso do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, n. 41, p. 148-51, 2008.

DONEGAN, E.; LEE, H.; OPERSKALSKI, E. A. Transfusion transmission of retroviruses: human T-lymphotropic virus types I and II compared with human immunodeficiency virus type 1. **Transfusion**, v. 34, n. 6, p. 478-83, 1994.

DOURADO, I.; ANDRADE, T.; CARPENTER, C.L.; GALVÃO-CASTRO, B. Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type I among Injecting Drug Users in Northeast Brazil: Possibly Greater Efficiency of Male to Female Transmission. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 1, p. 13-8, 1999.

DOURADO, I.; ALCANTARA, L.C.; 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. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 34, p. 527-31, 2003.

EDLICH, R.F.; ARNETTE, J.A.; WILLIAMS, F.M. Global epidemic of Human the – cell Lymphotropic virus type I (HTLV 1). **Journal of Emergency Medicine**, n. 18, p.109-19, 2000.

EIRAKU, N.; NOVOA, P.; FERREIRA, M.C.; MONKEN, C.; ISHAK, K. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of HTLV-II. **J. Virology**, v. 70, p. 1481-92, 1996.

ETZEL, A.; SHIBATA, G.Y.; ROZMAN, M.; DAMAS, C.D.; SEGURADO, A.A. HTLV-I and HTLV-II infection in HIV infected individuals from Santos - Brazil: seroprevalence and risk factors. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 26, n. 2, Feb. 1, p. 185-190, 2001.

FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S.L.M. Sorologia: importância e parâmetros. In: **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1-8, 2001.

FERREIRA, O.C.; ROSENBLAT, J.D.; PLANELLES, V. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology and pathogenesis. **Blood**, n. 11, p.91-104, 1997.

FRANCHINI, G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. **Blood**, n. 86, p. 3619-39, 1995.

FUJINO, T.; NAGATA, Y. HTLV-1 associated transmission from mother to child. **J. Reprod. Immunol.**, v. 47, p. 197-206, 2000.

GALVÃO-CASTRO, B.; PROIETTI, F.; RODRIGUES, L.; FRANCO, F.; SANTANA, A.; LOURES, L. HTLV-I/II differential geographic distribution in Brazil. **Tenth International Conference on AIDS**, 1995.

GARCIA, C.A. **Estudo epidemiológico do perfil sociodemográfico de doadores de sangue soropositivos para o vírus T Linfotrópico Humano Tipos 1 e 2 do Serviço de Hemoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

GESSAIN, A.; GALLO, R.C.; FRANCHINI, G. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. **J. Virol.**, n. 66, p. 2288-95, 1992.

GOTUZZO, E.; TERASHIMA, A.; ALVAREZ, H.; TELLO, R.; INFANTE, R.; *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T-cell Lymphotropic virus type1 infection in Peru. **Am. J. Trop. Med. and Hyg.**, Baltimore, v. 60, n. 1, p.146-49, 1999.

GOTUZZO, E.; MOODY, J.; VERDONCK, K.; CABADA, M.M.; GONZÁLEZ, E.; DOOREN, S.V. Frequent HTLV-I infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. **Rev. Panam. Salud Pública**, n. 22, p. 223-30, 2007.

GRANT, C.; BARMAK, K.; ALEFANTS, T.; YAO, J.; JACOBSON, S.; WIGDAHL, B. Human T-cell leukemia virus type I and neurologic disease: events in bone marrow, peripheral blood, and central nervous system during normal immune surveillance and neuroinflammation. **J. Cell Physiol.**, n. 190, p. 133-59, 2002.

GUIMARAES, M.L.; BASTOS, F.I.; TELLES, P.R.; GALVÃO-CASTRO, B.; DIAZ, R.S.; BONGERTZ, V.; MORGADO, M.G. Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. **J. Clin. Virol.**, n. 21, p. 143-51, 2001.

ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C.; AZEVEDO, V.N. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, n. 19, p. 109-18, 2003.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil**. Rio de Janeiro, 2009.

_____. **Censo 2010**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 30 nov. 2010.

JACOB, F.; SANTOS-FORTUNA, E.; AZEVEDO, R.S.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. Performances of HTLV serological tests in diagnostics HTLV infection in high-risk population of São Paulo, Brazil. **R. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 49, n. 6, p. 361-64, nov./dez., 2007.

JACOB, F.; SANTOS, A.; FORTUNA, E.; CATERINO-DE-ARAUJO, A. Algoritmo de testes sorológicos de triagem para infecção por HTLV I e II usado no Instituto Adolfo Lutz. **Bol. Epidemiol. Paul.**, São Paulo, v. 5, n. 49, 2008.

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

KEHN, K.; BERRO, R.; DE LA FUENTE, C.; STROUSS, K.; GHEDIN, E.; DADGAR, S.; BOTTAZZI, M.; PUMFERY, A.; KASHANCHI, F. Mechanisms of HTLV-1 transformation frontiers in bioscience 9, 2347-72. **Frontiers in Bioscience** 9, 2347-72, Sept. 1, 2004.

KINOSHITA, K.; AMAGASKI, T.; HINO, S.; YAMANOUCH, K. Milk-borne transmission of HTLV-1 from carrier mothers to their children. **Jpn J Cancer Research**, n. 78, p. 674-80, 1987.

KLEINE-NETO, W.; 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

ciudades de Ribeirão Preto e São Paulo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 42, n. 3, p. 264-70, maio-jun., 2009.

KOMURO, A.; HAYAMI, M.; FUJI, M.; MIYAHARA S.; HIRAYAMA, M. Vertical transmission of adult T-cell leukemia virus. **Lancet**, n. 1, p. 240, 1983.

LA GRENADE, L. HTLV-I-associated infective dermatitis: past, present and future. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 13, n. 1, p. S46-9, 1996.

LA GRENADE, L.; HANCHARD, B.; FLETCHER, V. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. **Lancet**, n. 336, p. 1345-7, 1990.

LANGHI, D.L.; FUGIMOTO, D.E.; RIBEIRO, M.C.S.A. Caracterização subjetiva, através da triagem epidemiológica, de grupos de doadores de sangue de alto risco (AR) para positividade sorológica. **Bol. Soc. Hematol. e Hemoter.**, v. XX, p. 78, 1998.

LEE, H.; SWANSON, P.; SHORTY, V.S.; ZACK, J.A.; ROSENBLATT, J.D.; CHEN, I.S. High rate of HTLV-II infection in seropositive IV drug abusers in New Orleans. **Science**, n. 244, p. 471-5, 1989.

LEE, T.H.; CHAFETS, D.M.; BUSCH, M.P.; MURPHY, E.L. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. **J Clin Virol.**, Dec, v. 31, n. 4, p. 275-82, 2004.

LEÓN, G.; QUIRÓS, A.M.; LÓPEZ, J.L.; HUNG, M.; DÍAZ, A.M.; GONÇALVES, J.; COSTA, O.; HERNÁNDEZ, T.; CHIRINOS, M.; GÓMEZ, R. Seropositividad al virus linfotrópico de células T humanas tipos I y II en donantes de sangre de Caracas. **Rev. Panam. Salud Publica/Pan. Am. J. Public. Health**, v. 13, n. 2/3, 2003.

LI, H.C.; BIGGAR, R.J.; MILEY, W.J.; MALONEY, E.M.; CRANSTON, B.; HANCHARD, B. Carga pró-vírus no leite materno e os riscos da transmissão de mãe para filho de transmissão de vírus linfotrópico T humano tipo I. **J. Infect. Dis.** Oct., v. 190, n. 7, p. 1275-8, 2004 [Medline].

LIMA, T.V.R. **Caracterização sorológica e detecção molecular do HTLV em amostras e pacientes com distúrbios neurológicos no Estado do Pará, Brasil (1996 – 2005)**. Dissertação (Mestrado em Patologia das Doenças Tropicais). Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, 2006.

LIMA, G.M.; EUSTÁQUIO, J.M.J.; MARTINS, R.A.; JOSAHKIAN, J.A.; PEREIRA, G.A.; MORAES-SOUZA, H. Decline in the prevalence of HTLV-I/II among blood donors at the Regional Blood Center of the City of Uberaba, State of Minas Gerais, from 1995 to 2008. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Jul-Aug; v. 43, n. 4, p. 421-4, 2010.

LIU, H.F.; VANDAMME, A.M.; KAZADI, K.; CARTON, H.; DESMYTER, J.; GOUBAU, P. Familial transmission and minimal sequence variability of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) in Zaire. **Aids Res. Hum. Retroviruses**, n.10, p. 1135-42, 1994.

LOPES, M.S.S.N.; PROIETTI, A.B.F.C. HTLV-I/II transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. Transfusion-transmitted HTLV-I/II and hemovigilance: the contribution of look-back studies. **Rev. Bras. Hematol. e Hemoter.** São José do Rio Preto, v. 30, n. 3, 2008.

LOUREIRO, P. **Infecção pelo HTLV-I:** diagnóstico e determinação da carga viral em indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas em serviço de referencia no nordeste. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Centro de Pesquisa Ageu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz. Recife, 2008.

MACHAY, I. M.; ARDEN, K. E.; NITSCHKE, A. Real-time PCR in Virology. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 30, n. 6, p.1292-1305, 2002.

MAHIEUX, R.; PECON-SLATTERY, J.; GESSAIN, A. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) strains: identification of a new distinct HTLV-I molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. **J. Virol.**, v. 71, n. 2, p. 1317-33, 1997.

MALONEY, E.M.; MURPHY, E.L.; FIGUEROA, J.P.; GIBBS, W.N.; CRANSTON, B.; HANCHARD, B.; HOLDING-COBHAM, M. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) Seroprevalence in Jamaica. Geographic and ecological determinants. **J. Epidemiol.**, n. 133, p. 1125-34, 1991.

MALONEY, E.M.; BIGGAR, R.J.; NEEL, J.V.; TAYLOR, M.E.; HANH, B.H.; SHAW, G.M.; BLATTNER, W.A. Endemic human T-cell lymphotropic virus type 2 infection among isolated Brazilian Ameridians. **J. Infect. Diseases**, n. 166, p. 100-7, 1992.

MANNELLA, E.; MICELLI, M.; DI LORENZO, A. Prevalenza della infezioni da HTLV I e II in donatori di sangue. **Giornal Ital Aids**, n. 4, p. 219-23. 1993.

MANNS, A.; WILKS, R.J.; MURPHY, E.L. Um estudo prospectivo de transmissão por transfusão de HTLV-1 de risco e fatores associados à soroconversão. **Inst. J. Cancer.**, v. 6, n. 51, p. 886-91, 1992. [Medline].

MANNS, A.; MILEY, J.W.; WILKS, J.R.; MORGAN, O.C.; HANCHARD, B.; WARFE, G.; CRANSTON, B.; MALONEY, E.; WELES, L.S.; BLATNER, A.W.; WATERS, D. Quantitative Proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-1 infection. **J. Infect. Diseases**, n. 180, p. 1487-93, 1999.

MARTINEZ-NIETO, O.; ISAZA-RUGET, M.; RANGEL-ESPINOSA, N.; MORALES-REYES, O.L. Seroprevalencia de anticuerpos para virus linfotrópicos humanos (HTLV I/II) en donantes de sangre de una Clínica de Bogotá, Colombia. 1999-2004. **Rev. Salud Pública**, v. 9, n. 2, p. 253-61, 2007.

MATSUOKA, M.; JEANG, K. T. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nat. Rev. Cancer**, London, v. 7, n. 4, p. 270-80, 2007.

MEDRONHO, R.A.; BLOCH, K.V.; LUIZ, R.R; WERNECK, G.L. **Epidemiologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

MILAGRES, F.A.P.; DUARTE, M.I.S.; VISO, A.T.; SEGURADO, A.C. Hepatitis C vírus and human T-lymphotropic vírus coinfection: epidemiological clinical, laboratory and histopathological features. **Rev. Soc. Bras. Med Tropical**. Rio de Janeiro, v. 42, n. 4, p.363-68, jul./ago., 2009.

MILLER, W.J.; SURYANARAYANA, K.; MANNS, A.; KUBOTA, R.; JACOBSON, S.; WATERS, D. Real-time polimerase chain reaction assay for cell-associated HTLV type I DNA viral load. **Aids Res. Hum. Retroviruses**, v.1, n. 7, p. 665-75, 2000.

MOCHIZUKI, M.; ONO, A.; IKEDA, E.; IKITA, N.; WANATABE, T.; YAMAGUCHI, K.; YOSHIMURA, K.; SAGAWA, K.; ITO, K. HTLV-I uveitis. **J. Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 13, n. 1, p. S50-6, 1996.

MONTEIRO-DE-CASTRO, M.S.; ASSUNÇÃO, R.M.; PROIETTI, F.A. Spatial distribution of the human T-lymphotropic vírus types 1 and 2 infection among blood donors of Hemominas Foundation, Belo Horizonte, Minas Gerais State Brazil. 1994 – 1996. **Cad. Saúde Pública**, n. 17, p. 1219-30, 2001.

MORGAN, O. S.; RODGERS-JOHNSON, P.; MORA, C.; CHAR, G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. **Lancet**, v. 2, n. 8673, p. 1184-7, 1989.

MORIMOTO, H.K.A.; CATERINO DE ARAÚJO, A. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic vírus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency vírus infected patients attending Aids referral Center units in Londrina and other communities in Paraná, Brazil. **Aids Res. Hum. Retroviruses**, v. 21, n. 4, Apr., p.256-62, 2005.

MOTA, A.; NUNES, C.; MELO, A.; ROMEO, M.; BOASORTE, N.; DOURADO, I. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil - associated risk factors and trend towards declining prevalence. **Rev. Bras. Hematol. e Hemot.**, n. 28, p. 120-6, 2006.

MOXOTO, I.; NUNES, C.; MOTA, A.; BOASORTE, N.; DOURADO, I.; GALVÃO-CASTRO, B. Perfil sociodemográfico, epidemiológico e comportamental de mulheres infectadas pelo HTLV-I em Salvador-Bahia: uma área endêmica para o HTLV. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 40, n. 1, p. 37-41, 2007.

MURPHY, E.L.; FIGUEROA, J.P.; GIBBS, W.N.; HOLDING-COLBAN, M.; CRANSTON, B.; MALLEY, K.; BODNER, A.J.; ALEXANDER, S.S.; BLATNER, W.A. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV I) Seroprevalence in Jamaica. Demographic determinants. **Am. J. Epidemiol.**, n. 133, p. 1114-24, 1991.

MURPHY, E.L. The clinical epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV II). **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 13, Suppl. 1, p. 216-9, 1996.

MURPHY, E.L.; WANG, B.; SACHER, R.A.; FRIDEY, J.; SMITH, J.W.; NASS, C.C.; NEWMAN, B.; OWNBY, H.E.; GARRATTY, G.; HUTCHING, S.T.; SCHREIBER, G.B. Respiratory and urinary tract infection, arthritis, and asthma, associated with HTLV-I and HTLV-II infection. **Emerg Infect. Dis.**, v. 10, n. 1, p.109-16, 2004.

OLBRICH-NETO, J.; MEIRA, D.A. Soroprevalência de vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu – São Paulo – Brasil. Fatores de risco para vírus linfotrópico de células T humanas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, n. 37, p. 28-32, 2004.

OLIVEIRA, M.S.P.; HAMERSCHLAK, N.; CHIAITONE, C.; LOUREIRO, P. HTLV-1 infection and Adult T-cell leukemia in Brazil: an overview Sao Paulo **Medical Journal/RPM**, v. 114, n. 3, p. 1177-85, 1996.

OSAME, M.; USUKU, K.; IZUMO, S.; IJICHI, M.; AMITANI, H.; IGATA, A.; MATSUMOTO, M.; TARA, M. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet**, v. 1, n. 8488, p. 1031-32, 1986.

ORGE, G.; TRAVASSOS, M.J.; BONFIM, T. Convivendo com o HTLV-I. **Gazeta Médica da Bahia**, n. 79, v.1, p. 68-72. Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia: Salvador, BA, Brasil, 2009.

OKI, T.; YOSHINAGA, M.; OTSUKA, M. A sero-epidemiological study on mother to child transmission of HTLV-I in Southern Kyushu, Japan. **Asia Oceania J. Obstet. Gynaec.**, n. 18, p. 371-77, 1992.

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

PARDI, D.; KAPLAN, J.E.; COLIGAN, J.E.; FOLKS, T.M. Identification and characterization of an extended tax protein in human T-cell lymphotropic virus type II subtype b isolates. **J. Virology**, v. 67, n. 12, p. 7663-7, 1993.

PEREIRA, S A. **Importância do polimorfismo genético do vírus linfotrópico para célula T humanas do tipo I (HTLV-I) na determinação da origem da epidemia e na patogênese da mielopatia no Brasil.** (Doutorado em Ciências, área de concentração Biologia Celular e Molecular). Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2009.

POIESZ, B.J.; DUBE, S.; CHOI, D.; ESTEBAN, E.; FERRER, J.; LEON-PONTE, M. et al. Comparative performances of an HTLV-1/2 EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-2 infection. **Transfusion**. Aug., v. 40, n. 8, p. 924-30, 2000.

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

PROIETTI, A.B.F.C.; RIBAS, J.G.R.; CATALAN-SOARES, B.C.; MARTINS, M.L.; BRITO-MELO, G.E.A.; MARTINS-FILHO, A.O.; PINHEIRO, S.R.; ARAÚJO, A.Q.C.; GALVÃO-CASTRO, B.; OLIVEIRA, M.S.P.; GUEDES, A.C.; PROIETTI, F.A. Infecção

e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV- I/II) no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, n. 35, p. 499-508, 2002.

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**, Basingstoke, v. 24, p.6058-68, 2005.

PROIETTI, A.B.F. et al. HTLV. 4. ed. **Cad. Hemominas**, v.XIII, 2006.

PROIETTI, A.B.F. et al. HTLV. 5. ed. **Cad. Hemominas**, v.XV, p 57-58, 2010.

RACHED, R.A.; CAVALHEIRO, C.; SOBREIRA, S. HIV Results in blood donors that exclude themselves. **Rev. Paul. Medicina**, n. 110, p. 27, 1992.

RICHARDSON, J.H.; EDWARDS, A.J.; CRUICKSHANK, J.K.; RUDGE, P.; DALGLEISH, A.G. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type I. **J Virol**, v. 64, n. 11, p. 5682-7, 1990.

ROJAS, H.F.R. **Estudo clínico-epidemiológico de pacientes infectados com HTLV e pacientes co-infectados com HIV atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas**. 2007. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical). Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2007.

ROMANOS, M.T.; SANTOS, N.O.S.; MIRANDA, M.M.F.S, Viroses oncogênicas. In: SANTOS, N.O.S.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M.D. **Introdução à virologia humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 15, p.199-224, 2002.

ROMANELLI, L.C.F.; CARAMELLI, P.; PROIETTI, A.B.F.C. O vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I): quando suspeitar da infecção? **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n. 3, p. 340-7, 2010.

ROUCOUX, D. F.; WANG, B.; SMITH, D.; NASS, C.C.; SMITH, J.; HUTCHING, S.T.; NEWMAN, B.; LEE, T.H.; CHAFETS, D.M.; MURPHY, E.L. HTLV Outcomes Study Investigators. A prospective study of sexual transmission of human T Lymphotropic virus HTLV –I and HTLV-II. **J. Infect. Dis.**, v. 191, n. 9, p. 1490-7, 2005.

SABINO, E.C.; CARVALHO, S.M.F. Diagnóstico laboratorial do HTLV. **Cad. Hemominas HTLV**, v. XIII, 4. ed., Belo Horizonte, p. 61-8, 2006.

SALLES, N.A., SABINO, E.C., BARRETO, C.C. et al. The discarding of blood units and the prevalence of infections disease in donors at the Pro-Blood Foundation/ Blood Center of São Paulo, Brazil. **Rev. Panam. Salut Publica**, v. 13, n. 2-3, p. 111-6, 2003.

SANCHEZ-PALACIOS, C.; GOTUZZO, E.; VANDAMME, A.M.; MALDONADO, Y. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. **Internat. J. Infectious Diseases**, v. 7, n. 2, p. 132- 137, 2003.

SANTOS, T. J. T.; CASTRO-COSTA, C.M.; GOUBAU, P. Western Blot Seroindeterminate Individuals for Human T lymphotropic Virus I/II (HTLV-I/II) in Fortaleza (Brazil): A Serological and Molecular Diagnostic and Epidemiological Approach. **The Braz. J. Infect. Dis.**, v. 7, n. 3, p. 202-209, 2003.

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

SEBASTIÃO, O.; MARIZA, M.A. Importância da infecção pelo vírus linfotrópico de célula T humano Tipo 1 HTLV-I na transmissão vertical e síndromes clínicas associadas. **Rev. Patol. Trop.**, v. 36, n. 1, p. 17-34., jan.-abr., 2007.

SEIKI, M.; EDDY, R.; YOSHIDA, M.; SHOWS, T.B. Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into Adult T –cell leukemia cells. **Nature**, n. 309, p. 640-2, 1984.

SEGURADO, A.A.C. Infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo I (HTLV-I) e II (HTLV-II). In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p. 567-75, 2005.

SEGURADO, A.A.C. Infecção por HTLV-I e HTLV-II. In: FERREIRA, A.W.; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.103-110, 2001.

SOUSA, V.G.; NASCIMENTO, F.R.F. Soroprevalência de HTLV 1-2 em doadores de sangue no Hemocentro do Maranhão. **Rev. Ciênc. Saúde**, São Luís, v. 8, n. 2, p. 111-14, jul./dez., 2006.

SWITZER, W.M.; PIENIAZEK, D.; SWANSON, P.; SAMDAL, H.H.; SORIANO, V.; KHABBAZ, R.F.; KAPLAN, J.E.; LAL, R.B.; HEREINE, W. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. **J. Virology**, n. 9, p. 621-32, 1995.

VALLINOTO, A.C.R.; ISHAK, M.O.G.; AZEVEDO, V.N.; VICENTE, A.C.P.; OTSUKI, K.; HALL, W.W.; ISHAK, R. Molecular epidemiology of Human Tlymphotropic virus type II infection in ameridian and urban populations of the Amazon region of Brazil. **Human Biology**, n. 74, p. 633-44, 2002.

VANDAMME, A. M.; SALEMI, M.; VAN BRUSSEL, M.; LIU, H.F.; VAN LAETHEM, K.; VAN RANST, M.; MICHELS, L.; GOUBAU, P.; DESMYTER, J. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV- 2) supported by a potential new HTLV-IIId subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. **Journal of Virology**, v. 72, p. 4327-40, 1998.

VAN DOOREN, S.; GOTUZZO, E.; SALEMI, M.; WATTS, E.; AUDENAERT, S.; DUWWE, H.; LLERBROK, R.; GRASSMANN, J. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus type I in Latin America. **J. Gen. Virol.**, v. 79, Pt 11, p. 2695-708, 1998.

VAN DOOREN, S., SALEMI, M., VANDAMME, A.M. Dating the origin of the human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) subtypes. **Molecular Biology and Evolution**, n. 18, p. 661-71, 2001.

VERNANT, J.C.; SAMDIA, D.; DEFORGE-LASSEUR, C.; CABRE, P.; BUISSON, G.; NEISSON-VERNANT, C.; DESGRANGES, C. Vasculitis and neurologic manifestations related to HTLV-I. **Presse Medicale**, n. 23, p. 1421-5, 1994.

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

VEIT, A.P.T.; MELLA, E.A.C.; MELLA JÚNIOR, S.E. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV I/II) em indivíduos doadores de sangue do hemocentro da cidade de Maringá-Pr. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, v.10, n. 3, p.123-6, 2006.

WIELGOSZ, M. M.; RAUCH, D.A.; JONES, K.S.; RUSCETTI, F.W.; LEE, R. Cholesterol dependence of HTLV-1 infection. **Aids Research and Human Retroviruses**, v. 21, n. 1, p. 43-50, 2005.

WIKTOR, S.Z.; PATE, E.J.; ROSENBERG, P.S.; BARNETT, M.P.; PALMER, M.D. Transmissão de mãe para filho do vírus linfotrópico humano de células T do tipo I associada a amamentação prolongada de 1997. **J. Hum. Virol.**, nov./dez., n. 1, p. 37-44. [Medline].

WOLFE, N.D.; HENEINE, W.; CARR, J.K.; GARCIA, A.D.; SHANMUGAM, V., TAMOUFE, U. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among Central African bushmeat hunters. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, EUA., v. 102, n. 22, p. 7994-9, 2005.

YARA, S.; FUJITA, J.; DATA, H. Transmissão do vírus linfotrópico-T humano tipo I, bilateral de lobos pulmonares de doadores vivos de transplante de 2009. **J. Thorac. Cardiovasc.**, v. 138, n. 1, p. 255-6, 2009.

YAMAGUCHI, K. Leucemia e linfoma de Linfócito T do adulto. In: VERONESI, E.D. **Retrovíroses humanas**: doenças associadas ao HTLV. São Paulo: Atheneu, p. 65-9, 2000.

YAMASHITA, M.; VERONESI, R.; MENNA-BARRETO, M.; HARRINGTON, W.J.Jr; SAMPAIO, C.; BRITES, C.; BADARO, R.; ANDRADE-FILHO, A.S.; OKHURA, S.; IGARASHI, T.; MIURA, T.; CHAMONE, D.; BIANCHINI, O.; JARDIM, C.; SONODA, S.; HAYAMI, M. Molecular epidemiology of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) in Brazil: the predominant HTLV-1 in South America differ from HTLV-I of Japan and Africa, as well as those of Japanese immigrants and their relatives in Brazil. **Virology**, n. 261, p. 59-69, 1999.

ZAAIJER, H.; CUYPERS, H.; WIT, D.; LELIE, P. Results of one year screening of donors in the Netherlands for human T lymphotropic virus (HTLV) type I: significance

of western blot patterns for confirmation of HTLV infection. **Transfusion**, n. 34, p. 877-80, 1994.

ZEHENDER, G.; De MADDALENA, S.; GIANTTO, M.; CAVALLI, B.; SANTAMBROGIO, S.; ORSO, M.; MORONI, M.; GALLI, M. High prevalence of false-negative anti- HTLV type I/II enzyme-linked immunosorbent assay results in HIV type 1-positive patients. **Aids Res. Hum. Retroviruses**, v. 13, n. 13, p. 1141-6, 1997.

ZIHLMAN, K F. **Da Invisibilidade á visibilidade do sujeito vivendo com a infecção - doença do vírus Linfotrópico de Células T Humana do tipo I (HTLV-I) e o lugar das decisões reprodutivas nas tramas do saber e do cuidar.** (Tese de Doutorado em Saúde Pública). Universidade de São Paulo - Faculdade de Saúde Pública, 2009.

ZUNT, J.R.; TAPIA, K.; THIEDE, H.; LEE, R.; HAGAN, H. HTLV -II infecção em usuários de drogas injetáveis em King County, Washington, **Scand J. Infect. Dis.**, v.38, n. 8, p. 654-63, 2006.

APÊNDICE

APÊNDICE A - RESUMO ENVIADO PARA A SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL

ÁREA TEMÁTICA: DOENÇAS POR VÍRUS

P-1557

TÍTULO: PERFIL EPIDEMIOLOGICO E SOCIODEMOGRAFICO DE DOADORES DE SANGUE SOROPOSITIVOS PARA HTLV NO HEMOCENTRO DO MARANHÃO

AUTOR(ES): DINAURA MARAMALDO CRUZ, ARLEIA SALLES SILVA SILVEIRA, MARINA LOBATO MARTINS, ELBA GOMIDE MOCHEL

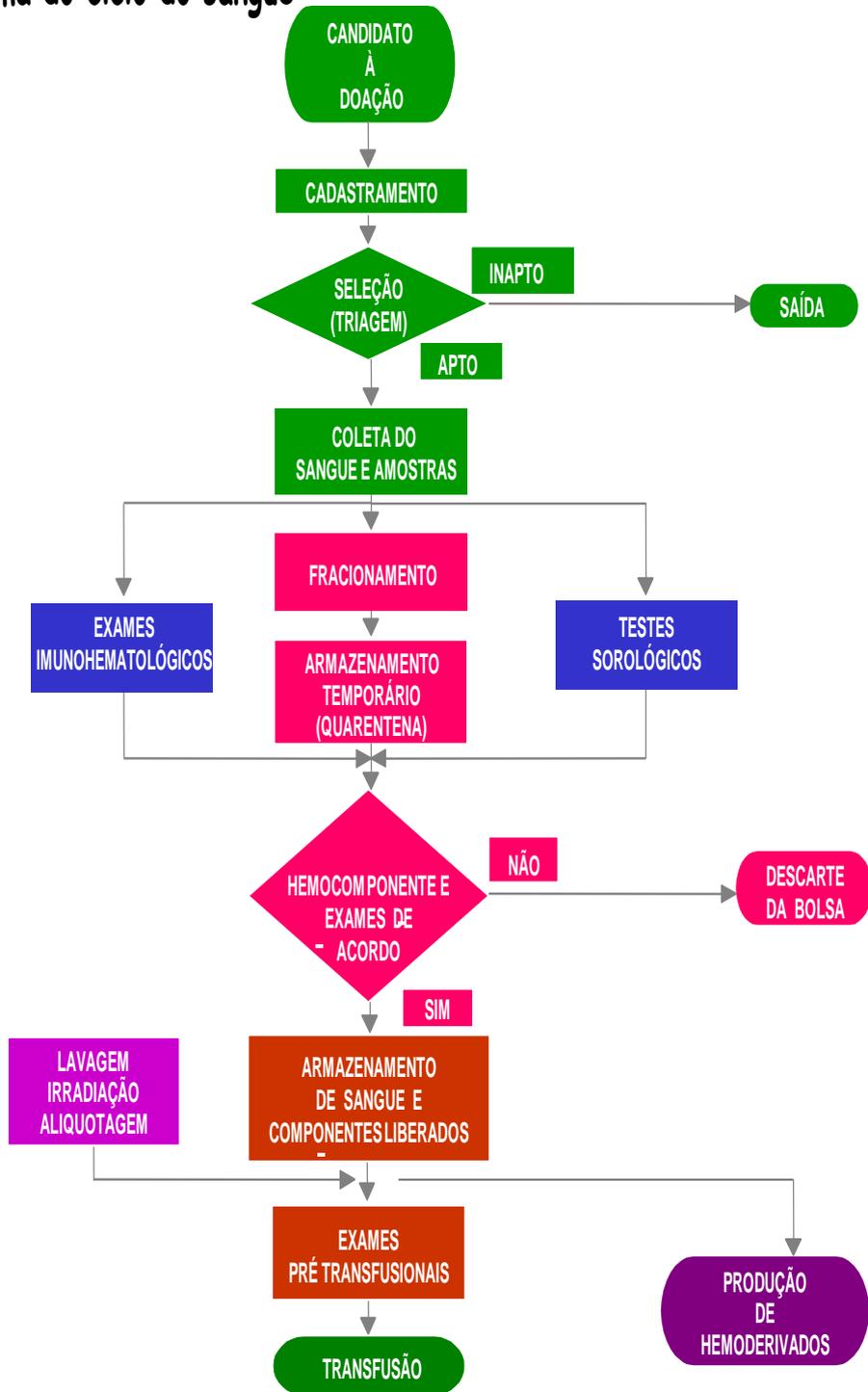
INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Introdução Os vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) e do tipo 2 (HTLV-2) são retrovírus humanos que causam destruição e/ou transformação nos linfócitos. O HTLV esta mundialmente distribuída e a prevalência varia de acordo com a região geográfica, e população estudada. O Brasil é considerado o país com maior número absoluto de portadores; estudos de prevalência em grupos específicos confirmam a presença do vírus HTLV-1/2 em todo o país. A infecção pelo HTLV não necessariamente implica no desencadeamento de processos patogênicos em seus portadores; é reconhecida a associação do HTLV com a Leucemia de Células T do Adulto e Paraparesia Espástica Tropical (PET). A transmissão esta associada a fatores de risco como, transfusões, uso compartilhado de agulhas, aleitamento e contato sexual. O objetivo deste trabalho foi conhecer o perfil epidemiológico e sociodemografico do HTLV-1/2 na população de doadores de sangue do Hemocentro do Maranhão – HEMOMAR. **Materiais e Métodos:** Foram analisados os registros laboratoriais de 398.362 doadores de sangue do Hemocentro do Maranhão – HEMOMAR, no período janeiro de 2002 a dezembro de 2009. Os doadores de sangue foram triados por um teste de enzima imunoensaio (EIE) de terceira geração para HTLV-1/2, e também foram realizados testes para hepatites B e C, HIV 1/2, sífilis e doença de Chagas. Como teste confirmatório, o Hemocentro utilizou o Western Blot (WB) até 2007. **Resultados:** Identificamos que a soropositividade para o HTLV-I/II pelo teste ELISA na população geral de doadores (n=398.362) foi de 0,24% (n=924), dos quais a média de idade foi de 38 anos, 55,74% do sexo masculino e 44,26% eram do sexo feminino, com alto índice entre negros e pardos 89,43% (n=567) e cerca de 44,3% (n=277) tinham escolaridade inferior a 8 anos. Dentre os soropositivos 378 (76,83%) repetiram o exame e 22,27% (n=92) foram positivos; 3,15% (n=13) indeterminado forma confirmados pelo Western Blot. Entre os soropositivos para HTLV 35,6% (n=329) apresentaram coinfeção com os outros marcadores testados, com maior prevalência para Hepatite B, C e Sífilis. **Discussão:** A prevalência presença do HTLV no grupo estudado apresenta relativa semelhança aos padrões encontrados em outros Estados brasileiros. **Conclusão:** Estudos epidemiológicos têm sido relevantes para avançar no conhecimento do HTLV. A presença do HTLV indica necessidade de adoção de medidas eficazes de saúde pública, focando na implantação de estratégias de prevenção com o avanço do conhecimento científico, através disponibilização de informação qualificada sobre os meios de transmissão, prevenção e percepção de risco, considerando aspectos culturais, sociais.

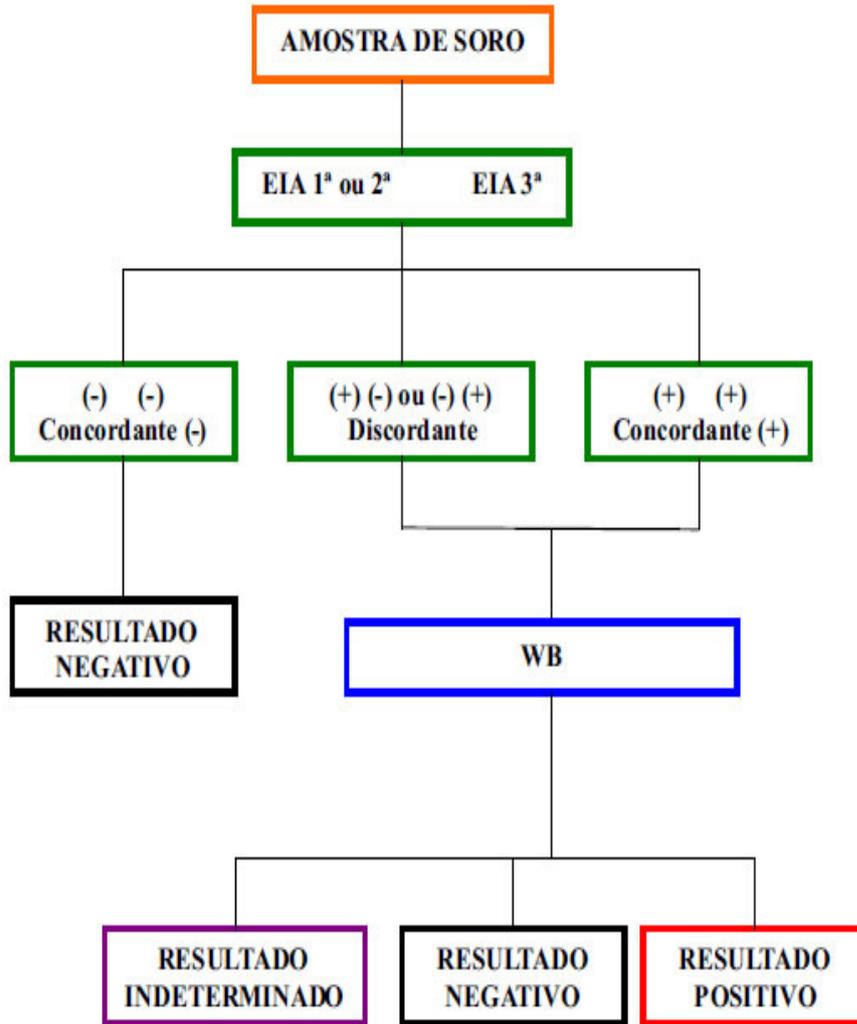
ANEXOS

ANEXO A – Fluxograma do ciclo do sangue.

Fluxograma do ciclo do sangue



ANEXO B –Algoritmo



ANEXO C - Fichas de Triagem Clínica de Doadores de Sangue (Eletrônica)

1 - Dados de Identificação do Doador

The screenshot shows the 'REGISTRO' window of the 'SUPERV. DE HEMAT. E HEMOT. DO MARANHÃO' system. The interface includes a menu bar with options like 'Cadastro', 'Consulta', and 'Utilitários'. A toolbar contains icons for 'Senha', 'Novo', 'Localizar', 'Alterar', 'Cancelar', 'Salvar', 'Consultar', 'Imprimir', and 'Sair'. The main form area contains the following fields:

- Data registro:** 30/05/2002
- Código do Doador:** 010109573
- Nº do Cartão SUS:** [Empty]
- Grupo ABO:** [Empty]
- Nascimento:** 30/12/1958
- Idade:** 51
- Etnia:** [Empty]
- Sexo:** F
- RH:** A++
- Nome do doador:** A BBB
- Nome do Pai:** [Empty]
- Nome da Mãe:** [Empty]
- Nacionalidade:** [Empty]
- Naturalidade:** [Empty]
- UF:** MA
- Identidade:** [Empty]
- Expedidor:** [Empty]
- UF:** [Empty]
- Estado civil:** [Empty]
- Profissão:** [Empty]
- Escolaridade:** [Empty]
- Local de entrega do exame:** [Empty]
- e-mail:** [Empty]
- Endereço residencial / Endereço do trabalho:** [Empty]
- Rua/Avenida:** [Empty]
- Bairro:** [Empty]
- Cidade:** 520010 ABADIANIA
- CEP:** [Empty]
- Fone:** [Empty]
- Celular:** [Empty]

The taskbar at the bottom shows the system tray with the time 18:30 and various application icons.

2 - Questionário de Triagem Clínica:

Itens: 9, 14, 15, 16, 20, 22, 23, 24, 25, 27,29, 30, 34, 36, e, 37

The screenshot shows the 'TRIAGEM CLÍNICA' window of the 'HEMOVIDA-SUPERV. DE HEMAT. E HEMOT. DO MARANHÃO' system. The interface includes a menu bar with options like 'Cadastro', 'Consulta', and 'Utilitários'. A toolbar contains icons for 'Novo', 'Localizar', 'Alterar', 'Cancelar', 'Salvar', 'Consultar', 'Ficha', 'Positivo', and 'Imprimir'. The main form area contains the following fields and sections:

- Usuário:** 99
- Data do atendimento:** 18/02/2010
- Tempo de espera:** 0:0:00
- Senha:** 010002
- Grupo ABO:** A
- RH:** + (POS)
- Tipo de Doação:** Aferese (selected), 2ª amostra
- Questionário da TRIAGEM CLÍNICA:**
 - Data:** 18/02/2010
 - Senha:** 010002
 - Doador:** 010183596
 - Triagem Cont. Cont. Cont. Cont. Cont. Cont. DOENÇAS ?**
 - 9. Recebeu sangue ou derivados há 10 anos?**
 - Há quanto tempo? [Empty]
 - Sim Não
 - 10. Está com IVAS?**
 - Sim Não
 - 11. Está alérgico ?**
 - Sim Não
 - 12. Fez tratamento dentário há 72 horas?**
 - Sim Não
 - 13. Fez alguma vacina no último ano?**
 - Qual? [Empty] Quando? [Empty]
 - Sim Não
- Aviso p/ coleta:** [Empty]
- Aviso p/ processamento:** OK
- Volume para coleta:** 450 ML
- APTO ?**
 - Sim Não
- Impressão dados da ficha:** Coleta, Sorologia
- Atendimento anterior:** SOU, R, PT, T, C, L

The taskbar at the bottom shows the system tray with the time 18:24 and various application icons.

HEMOVIDA-SUPERV. DE HEMAT. E HEMOT. DO MARANHÃO (TRIAGEM CLÍNICA)

Cadastro Consulta Utilitários ?

Novo Localizar Alterar Cancelar Salvar Consultar Ficha Positivo

Usuário: 99 Quinta-feira 18/02/2010 18:24:15

HEMOVAR Versão 4.3

Data do atendimento: 18/02/2010 Tempo de espera: 0:0:00 - 0:0:00 Senha: 010002 Grupo ABO: A RH: + (POS)

Dados do doador: Código: 010183596 Nome: Questionário da TRIAGEM CLÍNICA Sexo:

Sinais vitais Pré- Anotações do médico

Data: 18/02/2010 Senha: 010002 Doador: 010183596

Triagem Cont. Cont. Cont. Cont. Cont. Cont. DOENÇAS ?

14. Sofreu pequena cirurgia há 3 meses? Qual? Sim Não

15. Sofreu grande cirurgia há 6 meses? Qual? Sim Não

16. Esteve hospitalizado há 6 meses? Motivo Sim Não

17. Toma medicamento regularmente? Qual? Sim Não

18. Tomou antibiótico há 30 dias? Sim Não

Aviso p/ coleta: Aviso p/ processamento: OK

Abre janela do questionário Volume para coleta: 450 ML APTO? Sim Não

Último atendimento: COLETA Impressão dados da ficha: Coleta Sorologia Atendimento anterior: **SOU R PT T C L**

Iniciar Entrada (29) - Yah... HEMOVIDA TRIAGEM CLINICA Microsoft Word - D... PT 18:24

HEMOVIDA-SUPERV. DE HEMAT. E HEMOT. DO MARANHÃO (TRIAGEM CLÍNICA)

Cadastro Consulta Utilitários ?

Novo Localizar Alterar Cancelar Salvar Consultar Ficha Positivo

Usuário: 99 Quinta-feira 18/02/2010 18:24:28

HEMOVAR Versão 4.3

Data do atendimento: 18/02/2010 Tempo de espera: 0:0:00 - 0:0:00 Senha: 010002 Grupo ABO: A RH: + (POS)

Dados do doador: Código: 010183596 Nome: Questionário da TRIAGEM CLÍNICA Sexo:

Sinais vitais Pré- Anotações do médico

Data: 18/02/2010 Senha: 010002 Doador: 010183596

Triagem Cont. Cont. Cont. Cont. Cont. Cont. DOENÇAS ?

19. Uso AINE há 3 dias? Sim Não

20. Fez acupuntura; tatuagem; eletrólise; maquiagem definitiva e/ou piercing? Qual? Quanto tempo? Sim Não

21. Teve perda de peso; diarreia; febre persistente; suores noturnos; gânglios; lesões no corpo e/ou boca há 01 ano? Qual? Sim Não

22. Troca frequentemente de parceiros(as) sexuais? Sim Não

23. Qual o número de parceiros(as) sexuais no último ano? Quantos Com preservativo? Sim Não

24. Teve contato sexual com parceiro(a) não habitual há 6 meses sem preservativo? Sim Não

25. Teve contato sexual com garotos(as) de programa? Sim Não

Aviso p/ coleta: Aviso p/ processamento: OK

Abre janela do questionário Volume para coleta: 450 ML APTO? Sim Não

Último atendimento: COLETA Impressão dados da ficha: Coleta Sorologia Atendimento anterior: **SOU R PT T C L**

Iniciar Entrada (29) - Yah... HEMOVIDA TRIAGEM CLINICA Microsoft Word - D... PT 18:24

ANEXO D - Aceite Hemomar

TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE
DO PESQUISADOR

NOME DO PESQUISADOR		DINAURA MARAMADO CRUZ	
ENDEREÇO		Rua 24 de Outubro, nº 84, Monte Castelo – São Luís – MA.	
	CEP	65035790	E-MAIL: eleget1@hotmail.com
IDENTIDADE	384806 SSP/MA	PROFISSÃO	Farm. Bioquímica
		TEL	(98) 3232 8788 ou 88576366
GRADUAÇÃO (Maior Titulação)	Especialista em Imunologia e Microbiologia		
TÍTULO DA PESQUISA / ESTÁGIO	Vírus HTLV – Estudo Sorológico e Molecular em Doadores de Sangue.		
OBJETIVO GERAL	Conhecer a distribuição dos tipos virais de HTLV por biologia molecular em doadores de sangue do Estado do Maranhão		
ÁREA DE CONHECIMENTO	Ciências Biológicas		
		CÓDIGO DE ÁREA	1.9
ORIENTADOR(ES)	Elba Gomide Mochel		
INSTITUIÇÃO A QUE ESTÁ VINCULADO(A)	Universidade Federal do Maranhão – UFMA		
		MATRÍCULA	
INSTITUIÇÃO PATROCINADORA			

DECLARO, para os devidos fins, que cumprirei os princípios éticos que devem orientar a pesquisa científica previstos na Resolução nº 196 de 10/10/1996-MS, notadamente os de não maleficência, justiça, beneficência e autonomia, garantindo que as informações coletadas serão utilizadas unicamente para cumprir os objetivos da pesquisa e asseguradas a confidencialidade e a privacidade dos sujeitos investigados (exceção feita quando por consentimento livre e esclarecido, formulado em correspondente termo de consentimento), garantidas ainda a proteção da sua imagem e sua não estigmatização, bem como a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidades envolvidas, inclusive em termos de prestígio, auto-estima e prejuízos de natureza econômico-financeira. Comprometo-me a publicar os resultados, sejam eles favoráveis ou não, e aceito a responsabilidade da pesquisa.

São Luís, Ma, 09 / 04 / 2010

Dinaura Maramaldo Cruz
Pesquisador

Magalhães Ror
Resp. Centro de Estudos

Yeraulina Cândida Castro
Supervisora do HEMOMAR

ANEXO E - Parecer Comitê de Ética – Universidade Federal do Maranhão

	Universidade Federal do Maranhão Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Comitê de Ética em Pesquisa
---	--

PARECER CONSUBSTANCIADO

PROJETO DE PESQUISA	Número do Protocolo	23115 005081/2010-16
PROJETO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA	Data de entrada no CEP	25/04/2010
X TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO	Data da assembleia	07/06/2010

I - Identificação:

Título do projeto:	Vírus HTLV: Estudo sorológico e molecular em doadores de sangue		
Identificação do Pesquisador Responsável:	Profª. Dra. Elba Gomide Mochel (orientadora)		
Identificação da Equipe executora:	Marina Lobato (cô-orientadora) Dinaura Maramaldo Cruz, (orientanda)		
Instituição onde será realizado:	Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão		
Área temática:	III	Multicêntrico:	Não
Cooperação estrangeira:	Não	Patrocinador:	Sim
		Data de recebimento:	03/05/2010
		Data de devolução	07/06/2010

II - Objetivos:

O principal objetivo deste projeto é a caracterização dos tipos virais do HTLV em doadores de sangue no Estado do Maranhão, verificando a distribuição temporal das infecções com relação ao perfil demográfico e sócio-econômico desses doadores e ao perfil de anticorpos específicos.

III - Sumário do projeto:

Os vírus HTLV I e II são vírus que acometem os seres humanos, transmitidos por via parenteral, contato sexual e aleitamento materno, que causam patologias distintas, na grande maioria das vezes incuráveis, mas que quando são diagnosticadas corretamente podem ser convenientemente tratadas e trazerem alívio para os seus portadores. Entretanto, o diagnóstico diferencial dos 2 vírus não pode ser realizado pelas técnicas usuais nos serviços de hemoterapia, onde é realizada apenas a triagem dos doadores. O presente projeto pretende estabelecer o diagnóstico diferencial das infecções pelos 2 vírus e a partir daí contribuir para os estudos na área.

IV - Comentários do relator:

Trata-se de uma pesquisa considerada de interesse pelo colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente e relevante no sentido de sua contribuição para o estudo de populações que são acometidas de patologias causadas pelos 2 vírus HTLV, na medida em que servirá de alerta sobre sua prevalência neste Estado. O presente projeto não apresenta, em qualquer uma de suas fases, possibilidades de causar danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual dos sujeitos e ainda, para a obtenção do conhecimento pretendido, esta nos parece uma boa alternativa.

V - Pendências:

1. Apresentar na metodologia o número do sujeito da pesquisa;
2. Disponibilizar no TCLE espaço para assinatura do pesquisador responsável.

VI - Recomendações:

1. Trocar as abreviaturas pelos nomes completos, quando estiver fazendo a primeira referência aos diversos nomes utilizados no projeto;
2. Adequação e atualização da bibliografia consultada.

VII - Parecer Substantiado do CEP:

Foram apresentados os documentos enumerados em **Pendências**; desse modo, o **23115 005081/2010-16**, referente ao trabalho de conclusão de curso sob o título "**Vírus HTLV: Estudo sorológico e molecular em doadores de sangue**" é considerado por este CEP **COMO APROVADO**.

VIII - Data da reunião do CEP: 07/06/2010


Profª. Dra. Elba Gomide Mochel
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA

DATA DE RECEBIMENTO:

RELATÓRIO PARCIAL: _____

RELATÓRIO FINAL: _____

NOTA:

1. Anexa folha do Relatório Parcial;
2. Pesquisas com duração acima de 6 meses deverão apresentar relatórios parciais semestrais;
3. Pesquisas com duração acima de 12 meses deverão apresentar relatórios anuais;
4. Após a conclusão da pesquisa deverá ser apresentado relatório final ao CEP/UFMA.

ANEXO F - Distribuição das Mesorregiões do Estado do Maranhão

