

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e**

**Medicina Tropical**

**Alexandre Braga de Miranda**

**Belo Horizonte**

**2015**

**ESTUDO DA COINFECÇÃO HIV-1/HTLV-1 EM USUÁRIOS DE SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE, MG.2012-2013**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Professora Doutora Denise Utsch  
Gonçalves

Co-Orientadora: Doutora Marina Lobato Martins

Belo Horizonte  
2015

Alexandre Braga de Miranda

**ESTUDO DA COINFECÇÃO HIV-1/HTLV-1 EM USUÁRIOS DE SERVIÇO DE  
REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE, MG.2012-2013**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

---

Professora Doutora Denise Utsch Gonçalves (Presidente)

---

Doutora Marina Lobato Martins (Coorientadora)

---

Membro da Banca

---

Membro da Banca

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**  
**Infectologia e Medicina Tropical**

*Prof. Dr. Jaime Arturo Ramírez*

**Reitor**

*Profa. Dra. Sandra Goulart Almeida*

**Vice-Reitora**

*Prof. Dr. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte*

**Pró-Reitor de Pós-Graduação**

*Prof. Dra. Adelina Martha dos Reis*

**Pró-Reitora de Pesquisa**

*Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes*

**Diretor da Faculdade de Medicina**

*Prof. Humberto José Alves*

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina**

*Profa. Dra. Sandhi Maria Barreto*

**Coordenadora do Centro de Pós-Graduação**

*Profa. Dra. Ana Cristina Cortes*

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação**

*Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha*

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

**Infectologia e Medicina Tropical**

*Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro*

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

**Infectologia e Medicina Tropical**

*Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha*

*Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior*

*Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro*

*Profa. Denise Utsch Gonçalves*

*Prof. Eduardo Antonio Ferraz Coelho*

*Profa. Mariângela Carneiro*

*Paula Souza Laje de Carvalho (Representante Discente Titular)*

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:**

**Infectologia e Medicina Tropical**

Ao meu pai, Tomaz Rodrigues de Miranda

*O reconhecimento a todos que contribuíram para a realização deste trabalho.*

*Em especial, Máisa Ribeiro, Poliane Vertêlo, Mirtes Natalina,*

*Priscila Andrade, Bárbara Andrade, Esdras Guedes*

*Juliano Maciel, Marcus Valadares, Rodrigo Otávio*

*“É a excentricidade do desejo em relação a qualquer satisfação  
Que nos permite compreender...sua profundidade com a dor.  
Em última instância, aquilo com que o desejo confina  
....em sua forma pura e simples,  
é a dor de existir.”*

*J.Lacan*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	- Comparação da carga proviral do grupo HIV/HTLV-1 (n=10) com e sem diagnóstico de demência.....	39
----------	--	----

## LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

TABELA 1	- Distribuição comparativa da idade média dos grupos HIV/HTLV-1, HIV e HTLV-1 e da idade de diagnóstico da infecção pelo HIV. ....	37
TABELA 2	- Análise comparativa entre os grupos de estudo em relação à carga viral antes e após terapia antirretroviral (TARV), nº de células CD4+ e carga proviral. ....	38
TABELA 3	- Comparação do nº de casos diagnosticados com infecção oportunista e com demência entre os grupos HIV/HTLV-1 (n=10), HIV (n=30) e HTLV (n=30). ....	39

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ATL	- Leucemia/Linfoma de Células T Do Adulto
DST	- Doenças Sexualmente Transmissíveis
EIA	- Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HAM/TSP	- Mielopatia Associada ao HTLV/ Paraparesia Espástica Tropical
HEM	- Hospital Eduardo De Menezes
FHEMIG	- Fundação Hospitalar Do Estado De Minas Gerais
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV 1/2	- Linfotrófico de Células T Humanas Tipos 1 e 2
IFI	- Reação de Imunofluorescencia Indireta
LCR	- Liquido Cefalorraquidiano
PCR	- Reação em Cadeia de Polimerase
SNC	- Sistema Nervoso Central
STLV	- Vírus Símio Linfotrófico de Células T
WB	- Western-Blot

## RESUMO

O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência da coinfeção HIV/HTLV em Minas Gerais, Brasil. As características clínicas e laboratoriais dos coinfectados foram analisadas. A população de infectados pelo HIV foi composta por 600 indivíduos, idade média 57 anos, 300(50%) homens. Infecção pelo HTLV-1/2 foi detectada em 12(2%) indivíduos e DNA proviral para o HTLV-1 foi detectado por reação em cadeia da polimerase em 10(1,7%) indivíduos, com idade média de 45 anos, sendo 5(50%) homens. Esses indivíduos foram comparados, em análise pareada por gênero e idade na proporção de um caso para três controles, com 30 infectados pelo HIV e 30 pelo HTLV-1. Por análise transversal, os coinfectados foram comparados ao grupo HTLV-1 quanto á carga proviral e avaliados quanto á cognição. O mesmo médico realizou o exame neurológico, considerou o protocolo de demência para definir o diagnóstico e não sabia a qual grupo o indivíduo pertencia. Por análise de prontuário, os coinfectados foram comparados ao grupo HIV quanto á carga viral, contagem de células CD4+ antes do tratamento antirretroviral e ocorrência de infecções oportunistas. Os resultados demonstraram que, entre os grupos comparados, não houve diferença em relação ao número de células CD4+, carga viral, carga proviral e infecções oportunistas. Sobre a avaliação cognitiva, demência foi diagnosticada em 4(40%) indivíduos coinfectados ( $p=0,002$ ). A coinfeção não influenciou o padrão imunológico no sangue periférico, contudo parece causar alterações cognitivas. Como o HTLV-1 propicia mecanismos de ativação do HIV no sistema nervoso central, possivelmente atuou como um facilitador para o desenvolvimento do déficit neurocognitivo associado a AIDS na coinfeção.

**PALAVRAS-CHAVE:** coinfeção HIV/HTLV-1; demência HIV

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS</b> .....	14
<b>2 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
3.1 Características Gerais dos Vírus .....	18
3.2 Epidemiologia.....	20
3.3 As vias de Transmissão do HTLV e do HIV .....	22
3.4 A Resposta Imune.....	24
3.5 Doenças Associadas.....	25
3.6 Diagnóstico do HTLV e do HIV .....	27
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	29
4.1 Objetivos Gerais .....	29
4.2 Objetivos Específicos .....	29
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
5.1 Artigo para análise.....	30
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	47
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	48
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	49
<b>9 APÊNDICES</b> .....	55
9.1 TCLE – Hospital Eduardo de Menezes .....	55
9.2 TCLE – Hemominas.....	57
<b>10 ANEXOS</b> .....	59
10.1 CEP - Hospital Eduardo de Menezes .....	
10.2 CEP - Hemominas	

## **1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

Esse trabalho foi desenvolvido com recurso da FAPEMIG através de um projeto PP-SUS. Trata-se de um subprojeto parte de uma proposta interinstitucional da qual participaram as instituições Hemominas, como líder, e Hospital Eduardo de Menezes e UFMG como instituições participantes.

A ideia de se estudar a coinfeção HIV/HTLV surgiu a partir da minha atuação no Hospital Eduardo de Menezes como médico infectologista responsável pelo ambulatório de indivíduos infectados pelo HIV regularmente acompanhados. Observei que alguns idosos com HIV que desenvolveram demência eram coincidentemente infectados pelo HTLV. A maior frequência de danos cognitivos no idoso com HIV está bem estabelecida. Contudo, minha impressão era que o dano cognitivo parecia ser mais intenso na coinfeção HIV/HTLV. Apresentei minhas observações para o grupo interdisciplinar de pesquisa em HTLV (GIPH) que discutiu minhas observações. O GIPH que, antes de avaliarmos os coinfectados quanto á cognição, precisávamos selecioná-los.

Como nenhum estudo de prevalência de coinfeção foi, até o presente momento, realizado em Minas Gerais, considerando a facilidade logística e organização do Hospital Eduardo de Menezes e tendo em vista as minhas observações acerca da cognição dos coinfectados, o GIPH apoiou o projeto de pesquisa que estudaria questões relacionadas á coinfeção, com ênfase no aspecto cognitivo.

O presente estudo está inserido na linha de pesquisa HTLV-1 do programa de pós-graduação em ciências da saúde: infectologia e medicina tropical da UFMG.

## 2- INTRODUÇÃO

Os vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV) tipos 1 e 2, assim como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) são pertencentes à família *Retroviridae*, com capacidade de infectar os linfócitos T. Ambos os vírus apresentam longo período de latência, afetam o sistema nervoso central e possuem genes reguladores que controlam a replicação viral. À exceção do HTLV-2 cuja origem ainda é controversa, tanto o HTLV-1 quanto o HIV compartilham a África como local provável de emergência do vírus, com posterior disseminação. Entretanto, diferente do HIV que é citotóxico e geneticamente instável, o HTLV não tem efeito citopático sobre a célula, é geneticamente estável, mas pode induzir uma proliferação celular, resultando em linhagens imortalizadas (COTRIM, 2005). O HTLV por suas propriedades oncogênicas está localizado no gênero *Deltaretrovirus*. Já o HIV faz parte do gênero *Lentivirus*, ambos na mesma família *Retroviridae*. Outra diferença importante entre o HTLV e o HIV diz respeito à dinâmica molecular, que na infecção pelo HTLV não parece ser altamente produtiva. Provavelmente o aumento da carga proviral do HTLV no sangue periférico deve-se mais à expansão policlonal dos linfócitos infectados que à própria replicação viral (COTRIM, 2005). O HTLV tipos 1 e 2, apresentam a mesma organização genética, mas compartilham apenas 65% da sequência de nucleotídeos (KOMURIAN et al, 1991). Entretanto subtipos de HTLV-1 isolados em diferentes partes do mundo compartilham um alto grau de homologia na sequência de seus nucleotídeos, diferente do HIV, que apresenta pleomorfismo bastante importante (KOMURIAN et al, 1991). Apesar de ambos os vírus compartilharem as mesmas formas de transmissão, algumas diferenças são características: há uma transmissão altamente eficiente do HTLV através do aleitamento materno pela presença de linfócitos infectados presentes no leite materno, transmissão esta que é tempo dependente (BLATNER, 2005). Outra característica que difere o HIV do HTLV diz respeito à capacidade de infecção pela via sexual: não se encontram partículas virais livres do HTLV no sangue ou em outros fluidos biológicos, estando as partículas virais exclusivamente associadas aos linfócitos infectados, diferente do HIV, que pode estar ou não associado às células, o que permite uma transmissão sexual do HIV mais fácil que a do HTLV (BLATNER, 2005). A transmissão parenteral é uma via altamente eficiente de transmissão tanto para o HIV quanto para o HTLV. Entretanto, as

bolsas de sangue total ou de concentrado estão menos associadas à transmissão do HTLV à medida que passam mais tempo estocadas, devido à perda da viabilidade das células brancas (BLATNER, 2005). Em virtude da semelhança das vias de transmissão é de se esperar que a infecção simultânea de ambos os vírus seja um evento que aconteça com certa regularidade na dependência da prevalência dessas infecções em cada região.

O HTLV-1 infecta preferencialmente células T CD4+, enquanto o HTLV-2 infecta preferencialmente células T CD8+. Portanto, ocorre uma evolução diferente para cada um dos vírus, quando na presença da coinfeção (CASOLI et al, 2007). O impacto da infecção pelo HTLV no curso da infecção pelo HIV ainda é motivo de controvérsias. Estudos indicam um efeito protetor durante a coinfeção pelo HTLV-2 na evolução clínica da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)) (CASOLI et al, 2007). Evidências laboratoriais e estudos clínicos não mostram interação negativa entre o HTLV-2 e o HIV, e pacientes coinfectados com estes vírus apresentam manutenção mais sustentada de células T CD4+, baixa replicação viral do HIV e maior ativação imune. Além disto, o número de indivíduos com HIV classificados clinicamente como não progressores é maior na coinfeção HIV-1/HTLV-2, quando comparado a do indivíduo infectado apenas pelo HIV (CASOLI et al, 2007). Em relação ao HTLV-1, apesar de evidências clínicas discordantes, parece que sua presença está implicada, na maioria dos estudos, a uma progressão mais rápida da infecção pelo HIV (BRITES et al, 2009; BRITES et al, 2001).

O impacto que a infecção pelo HIV exerce sobre a infecção pelo HTLV -1 é controverso. Indivíduos com carga viral do HIV menor que 10.000 cópias/mL no sangue apresentam uma maior carga proviral de HTLV-1 (BEIKE et al, 2007). O uso de terapia antirretroviral aparentemente não influi sobre a carga proviral do HTLV-1, mas a reconstituição imune que ocorre com o uso de terapia antirretroviral pode desencadear uma elevação da carga proviral secundária à expansão dos reservatórios de células T CD4+ (MURPHY et al, 2004). Da mesma forma, indivíduos com contagem de células T CD4+ elevada apresentam maior carga proviral do HTLV-1 (MURPHY et al, 2004). Desse modo, o objetivo desse estudo é avaliar a prevalência da coinfeção HIV/HTLV-1 em centro referência em infectologia do estado de Minas Gerais e comparar parâmetros imunológicos da coinfeção em relação ao da infecção por cada um dos vírus.

### 3- REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Características gerais dos vírus

O HTLV (vírus linfotrópico da célula T humana) tipos 1 e 2, são retrovírus humanos, envelopados, com tropismo para os linfócitos T, de origem independente, que provavelmente derivaram da transmissão dos símios para os humanos há milhares de anos (MURPHY et al, 2004). O HTLV-1 foi descrito em 1980 como o primeiro retrovírus humanos, o qual foi isolado de um paciente com linfoma cutâneo da célula T, embora já estivesse associado à doença desde 1977 (POEISZ et al, 1980). O HTLV-2 foi identificado em 1982 numa linhagem de células T estabelecida de um paciente com tricoleucemia (KALYANARAMAN et al, 1982). O HTLV-2 apresenta aproximadamente 60% de nucleotídeos homólogos ao HTLV-1, mas os vírus diferem em sua epidemiologia e doenças associadas (MURPHY et al, 2004). Em 2005 foram descritos dois novos tipos de HTLV, HTLV-3 e HTLV-4, em populações do sul de Camarões que têm contatos com primatas não-humanos. Ainda não foi relatada associação destes vírus com algum tipo de doença (WOLFE et al, 2005).

Semelhante aos outros retrovírus, o HTLV apresenta em seu genoma três regiões principais: *gag* (antígeno grupo específico), *pol* (protease/polimerase/integrase) e *env* (envelope). Além destas três regiões, o HTLV apresenta uma região chamada de pX que codifica proteínas regulatórias. Dentre elas se destaca a proteína Tax, que é essencial na transformação dos linfócitos T infectados. Semelhante à proteína Tat do HIV, Tax exerce uma função importante na disseminação viral e patogênese da doença (SLAMON et al, 1984 e ROSS et al, 1996). A proteína Tax é responsável pelo potencial oncogênico do vírus ao ativar genes celulares que propiciam a proliferação dos linfócitos T e inibição da apoptose, inibição de genes que controlam o ciclo celular e o reparo do DNA (TANAKA et al, 1990).

O ciclo replicativo do HTLV ocorre de forma semelhante aos outros retrovírus, através da formação de DNA a partir de um RNA viral pela ação da transcriptase reversa, seguindo-se a inserção desta fita no genoma da célula hospedeira pela enzima integrase. Uma vez inserido o material genético no genoma da célula hospedeira, ele permanece estável, podendo ser replicado e transmitido de uma célula a

outra por sinapse viral ou pela proliferação da própria célula infectada. O receptor utilizado pelo HTLV-1 para penetrar na célula é o transportador de glicose GLUT-1 (MANEL et al, 2003). Entretanto, o receptor GLUT-1 é ubíquo e está presente numa grande variedade de tipos celulares. Portanto, o motivo pelo qual o ciclo evolutivo do HTLV-1 ocorre preferencialmente em linfócitos T CD4+ permanece incerto. Assim, embora o HTLV-1 possa infectar diferentes tipos celulares, a infecção *in vivo* ocorre principalmente em linfócitos T CD4+, enquanto o HTLV-2 tem maior tropismo pelos linfócitos T CD8+ (NAGAI et al, 2001; IJICHI et al, 1992).

Análise filogenética classifica o HTLV-1 em 5 subtipos – C (cosmopolitan), J (Japanese), WA (West African), M (Melanesian), CA (Central African). Em nosso meio, predomina a circulação do subtipo C (VIDAL et al, 1994). Já o HTLV-2 é classificado em 04 subtipos – a, b, c, d - predominando no Brasil o subtipo c (LEWIS et al, 2000). Diferente do que ocorre com o HIV, os subtipos de HTLV isolados em várias partes do mundo demonstram um alto grau de homologia em sua sequência de nucleotídeos. O HTLV isolado no Japão, na Índia, nas Américas e na África apresentam pelo menos 97% de homologia em sua sequência de nucleotídeos (KOMURIAN et al, 1991). Portanto, a variabilidade genética do HTLV-1 parece refletir uma combinação de múltiplos episódios de transmissão interespecie e posterior migração das populações infectadas (LIU et al, 1996).

O HIV foi reconhecido pela primeira vez nos Estados Unidos em 1981, através da descrição de casos aparentemente inexplicáveis de pacientes masculinos homossexuais com infecções oportunistas graves (DURACK, 1981). Atualmente é um dos maiores problemas mundiais de saúde pública. Dois tipos de HIV circulam na população humana, os tipos 1 e 2, que cruzaram a barreira de espécie e atingiram os seres humanos a partir de primatas não humanos diferentes: *Pan troglodytes* responsável pelo HIV-1, e *Cercocebus atys* pelo HIV-2 (WOROBAY, 2008). Portanto, enquanto esses dois tipos diferentes de HIV denotam os dois tipos diferentes de primatas não humanos que serviram de fonte à infecção humana, os vários grupos diferentes de HIV pertencentes ao mesmo tipo representam introduções independentes e seriadas que ocorreram na espécie humana em vários momentos diferentes. Dentro do HIV-1, três eventos podem ser inferidos, originando os grupos M, N e O. Para o HIV-2, oito transmissões independentes ocorreram correspondendo aos grupos A a H (WOROBAY, 2008). Embora o HIV-2

tenha sido transmitido aos seres humanos numa frequência maior de vezes, ele é responsável apenas por um número pequeno de casos, com apenas dois grupos, A e B, se estabelecendo de forma endêmica (WOROBEY, 2008).

Semelhante aos vírus HTLV-1, o HIV utiliza o linfócito T CD4+ como principal alvo celular. Além dos linfócitos T, o vírus também pode infectar quaisquer células que apresentem CD4+ em sua superfície, tais como o macrófago e células da microglia. Além do receptor do tipo CD4, o vírus também necessita de um co-receptor adicional, que pode ser o CCR5 ou CXCR4, caso a célula seja monócito/macrófago ou linfócito, respectivamente (DENG et al, 1996). Uma característica importante do HIV é sua variabilidade e diversidade fenotípica, o que facilita seu escape da resposta imune e da terapia antirretroviral, tornando-o capaz de evoluir num mesmo indivíduo (McCUTCHAN, 2000).

### **3.2 Epidemiologia**

O HTLV-1 é endêmico em áreas delimitadas no Japão, África, Caribe e América do Sul (DE THE & KAZANII, 1996). As estimativas são de 5 a 10 milhões de pessoas infectadas no mundo (MURPHY,1999). A soro prevalência varia entre regiões, caracterizando bolsões ou clusters, áreas de grande prevalência do vírus contornadas por outras de prevalência menor (CARNEIRO- PROIETTI,2005). O número de infectados aumenta com a idade e revela-se mais elevado entre mulheres (MANNIS & BLATTNER, 1991). O HTLV-2 é mais frequente do que o HTLV-1 em usuários de droga nos EUA e na Europa (MURPHY,1999), embora no Brasil esta relação não esteja clara (GUIMARÃES,2001).

No Brasil, seguindo o padrão mundial de bolsões de infecção, a prevalência da infecção pelo HTLV varia de acordo com a região estudada. (PROIETTI et al,2005), Um estudo de prevalência em doadores de sangue, realizado em 26 capitais de diferentes estados brasileiros, encontrou uma prevalência detectada por testes de triagem que variou de 0,4% em Santa Catarina até 1% no estado do Maranhão (CATALAN SOARES et al, 2005). De acordo com esse estudo, há uma grande variabilidade na prevalência média encontrada no país, que vai de 0,4/1000 doadores no estado de Santa Catarina, na região sul, até 10/1000 doadores em São Luís, no estado do Maranhão, nordeste do país. Estima-

se que é o Brasil o país com o maior número absoluto de portadores dessa retrovírose, contendo aproximadamente 750.000 casos (COTRIM, 2005). O estado da Bahia é considerado o epicentro da infecção pelo HTLV-1, provavelmente devido à introdução do vírus primariamente no local pelo tráfico de escravos (REGO et al, 2008). Em Salvador, cidade de 2,5 milhões de habitantes, a prevalência da infecção pelo HTLV-1 na população geral é de 2%, e nos coinfectados com o HIV é de 20% (BRITES et al, 2001).

Em relação ao HTLV-2 no Brasil, sua distribuição é maior na região nordeste e norte do país (SHINDO et al, 2002), com alta prevalência em algumas tribos indígenas.

Em relação ao HIV, no final de 2013 havia 35 milhões de pessoas infectadas com o vírus no mundo, 50% deles do sexo feminino (UNAIDS, 2013). No Brasil, dados do Ministério da Saúde apontam para cerca de 718.000 indivíduos infectados pelo HIV até o final de 2013, o que representa 0,4% de prevalência em relação à população geral do país. Do total de casos registrados entre 1980 e junho de 2013, 55,2% estão na região sudeste, 20% na região sul, 13,9% na região nordeste, 5,8% na região centro-oeste e 5,1% na região norte. Em relação aos grupos populacionais em situação de maior vulnerabilidade, estudos realizados em 10 municípios brasileiros nos anos de 2008 e 2009 estimaram taxas de prevalência de HIV de 5,9% entre usuários de drogas, 10,5% entre homossexuais masculinos, e 4,9% entre mulheres profissionais do sexo. Considerando a população global infectada, ainda há um predomínio na população de gênero masculino, numa proporção de 1,7 homens para cada mulher infectada (MINISTÉRIO DA SAÚDE-BRASIL, 2013).

A coinfecção HIV /HTLV- 1/2 é descrita em vários locais no mundo e varia de acordo com a região avaliada. Como o esperado, a prevalência é maior nos locais de maior circulação de ambos os vírus. Estudo realizado em grávidas na Guiana Francesa em 2012, local de alta prevalência de ambos os vírus, evidenciou índice de coinfecção de 5,4% (GOUTHER,2013). Em Chicago, LENTINO et al. (1991) avaliando indivíduos do gênero masculino usuários de drogas de uso endovenosas, encontrou prevalência de 2,32% de coinfectados (LENTINO, 1991). Em determinadas regiões do mundo o teste para o HTLV não é feito de rotina em indivíduos infectados pelo HIV (GUDO,2012). Desse modo, a prevalência da coinfecção pode ser maior do que mostram os dados epidemiológicos. Estudo conduzido por OLIVEIRA et al. (2012) no Piauí, com indivíduos infectados pelo HIV, encontrou prevalência de 2,2% de coinfectados,

frequência não diferente da monoinfecção pelo HTLV observada na população em geral daquele estado. ETZEL et al. (2001), num estudo semelhante realizado em Santos, SP, encontrou prevalência maior: 6% de coinfectados HIV/-HTLV-1 e 7,4% de HIV/-HTLV-2. Santos é uma cidade portuária, caracterizada por alto índice de uso de drogas e sexo pago e essa alta taxa de coinfecção é, portanto, decorrente da exposição aos fatores de risco de transmissão de ambas as infecções.

### **3.3 As vias de transmissão do HTLV e do HIV**

A transmissão do HTLV-1/2 está associada às células vivas e não a fluidos orgânicos. Pode ocorrer através da via parenteral (transfusão de componentes celulares do sangue contaminados ou compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas), da mãe para o filho (principalmente através da amamentação) e via sexual (PROIETTI et al, 2005). A via de transmissão mais eficaz do HTLV-1 é através de componentes do sangue contaminados, e o risco de soroconversão após uma transfusão com sangue contaminado varia de 40 a 60%, com um intervalo de tempo de 51-56 dias após o procedimento hemoterápico (MANNS et al, 1992). Nos Estados Unidos a triagem de doadores de sangue para o HTLV se iniciou em 1988 (CDC, 1993), e no Brasil tornou-se obrigatória a partir de novembro de 1993, através da portaria 1376 do Ministério da Saúde.

O compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis (UDI) é outra importante via de transmissão do HTLV. O HTLV-2 parece ser mais prevalente que o HTLV-1 em UDI dos Estados Unidos e Europa, enquanto que no Brasil o HTLV-1 é mais frequente que o HTLV-2 neste grupo (CATALAN-SOARES et al, 2004).

A eficiência de transmissão viral pela via sexual é maior de homens para mulheres que vice-versa (KAPLAN et al, 1996). Um risco aumentado de transmissão sexual está associado com relacionamentos mais longos e parceiros mais velhos, que apresentam altos títulos de anticorpos contra o vírus e maior carga proviral (KAPLAN et al, 1996).

Mães infectadas podem transmitir o vírus para o feto (via transplacentária) ou para o recém-nascido (via amamentação natural), sendo esta última a forma mais eficaz da transmissão vertical (HIRATA et al, 1992). Diferente do que ocorre na transmissão

vertical do HIV, em que 25% dos recém-nascidos de mães positivas para o vírus da AIDS adquirem a infecção através da forma transplacentária ou durante o trabalho de parto, para o HTLV-1, a transmissão de mãe para filho acontece principalmente na amamentação, através da ingestão de linfócitos infectados presentes no leite materno (WIKTOR et al 1997). O período de aleitamento é um fator de risco na transmissão vertical (TAKEZAKI et al, 1997), assim como a carga proviral e títulos elevados de anticorpos totais para HTLV-1 na mãe (URETA-VIDAL et al, 1999). Em áreas endêmicas para o HTLV-1, em média 20% das crianças amamentadas, nascidas de mães soropositivas, adquirem a infecção quando comparadas à aproximadamente 3% de crianças nascidas de mães infectadas, mas não amamentadas (KATAMINE et al, 1994; KUSUHARA et al, 1987). A transmissão do HTLV-2 da mãe para o filho também parece ocorrer através da amamentação, mas tem sido menos estudada (VAN DYKE et al, 1995).

O HIV é transmitido através de três maneiras: contato sexual, contato com sangue ou transmissão vertical. Entre elas, a forma mais comum de transmissão é a via sexual, responsável por 80% das infecções em todo o mundo. A relação sexual anal de forma receptiva é a maneira mais eficiente de transmissão, seguida pela relação vaginal receptiva (ROYCE et al, 1997). A segunda forma de transmissão e a mais eficiente é a exposição ao vírus através de sangue contaminado, principalmente através do compartilhamento de seringas contaminadas entre os usuários de drogas endovenosas. Formas menos frequentes de transmissão por sangue contaminado incluem hemotransusão (5% dos casos no mundo) e a reutilização de materiais para inserção endovenosa em ambientes hospitalares, responsáveis por 5% de todas as transmissões no mundo no ano de 2000 (HAURI et al, 2004). Trezentos e trinta mil crianças com menos de 15 anos de idade se infectaram com o HIV em 2011, uma diminuição de 24% em relação ao número de infecções em relação ao ano de 2008 (UNAIDS, 2012).

### **3.4 A resposta imune**

Durante a fase aguda da infecção pelo HIV, uma das primeiras respostas imunes é a geração de linfócitos T citotóxicos (CD8+) restritos ao MHC de classe I, que contribui efetivamente para a queda da viremia que ocorre neste período (KROUP, 1994).

Estes linfócitos podem lisar células infectadas antes da produção de novos vírions (YANG et al, 1996) e liberar fatores solúveis com propriedades anti-HIV. A presença de uma proliferação sustentada de células T CD4+ anti-HIV em pacientes que mantêm um controle da viremia em longo prazo e naqueles tratados durante a infecção aguda corroboram o papel importante destas células, além dos linfócitos T CD8+ no controle da viremia (ROSEMBERG et al, 1997). Células T CD4+ anti-HIV funcionalmente competentes, portanto, devem liberar citocinas que influenciam tanto a resposta de células T CD8+ quanto a resposta humoral. Da mesma forma, a ativação de um subgrupo específico de células T CD4+ secretoras de interleucina 2, e/ou secretoras de interleucina2/interferon-gama parece ser importante no controle viral (LYASERE et al, 2003).

Além da resposta imune celular, o surgimento da imunidade humoral é comprovado pelos títulos em ascensão de anticorpos anti-Gag, que são usualmente utilizados no diagnóstico da infecção. Entretanto, apesar do surgimento da resposta imune, o HIV não é eliminado do organismo. O vírus estabelece uma infecção persistente a partir do momento em que se integra ao DNA da célula CD4+ hospedeira como um provírus. Os mecanismos pelos quais o HIV escapa do sistema imune incluem a incapacidade em ser neutralizado pelos anticorpos, a perda do reconhecimento pelas células T CD8+ devido à mutação nos epítomos que são reconhecidos por estas células, além de defeitos na maturação e diferenciação que estas células sofrem e que podem ser secundárias à perda do estímulo emitido pelas células T CD4+ (GRAY, 2008).

Em relação ao HTLV, a resposta imune é variável. Pacientes portadores de mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) apresentam alterações em diversos parâmetros imunológicos, quando comparados aos indivíduos infectados assintomáticos. Dentre os mais relevantes destacam-se os elevados títulos de anticorpos específicos para antígenos do HTLV-1, tanto no soro quanto no líquido cefalorraquidiano, o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias nas regiões afetadas da medula espinhal, o aumento na capacidade migratória dos leucócitos circulantes e o aumento percentual de linfócitos T CD8+ ativados específicos para o HTLV-1 (MARTINS FILHO, 2006).

Pacientes coinfectados pelo HIV e HTLV-1 apresentam maior contagem de células T CD4+ comparados aos monoinfectados apenas pelo HIV-1 no momento de

algum evento definidor de AIDS, que deve ser considerado quando da definição de início dos antirretrovirais (SCAPELLATO et al, 2003). De maneira semelhante, estudos evidenciam maior contagem de células T CD8+ em pacientes coinfectados com o HIV e HTLV-2 (BEIKE et al, 2004). Pacientes coinfectados HIV/HTLV-1 ou 2 com uma carga viral do HIV menor que 10.000 cópias/mL no sangue estão relacionados a uma maior carga proviral do HTLV-1 ou 2 (BEIKE et al, 2007). O uso de antirretrovirais para o tratamento do HIV parece não exercer nenhum efeito na carga proviral do HTLV-1 ou 2 (BEIKE et al, 2007). Entretanto, durante a reconstituição imune em pacientes que iniciam a terapia antirretroviral para tratamento do HIV ocorre uma elevação da carga proviral do HTLV-1 ou 2, provavelmente devido a expansão do reservatório de células T CD4+ (MACHUCA & SORIANO, 2000).

### **3.5 Doenças associadas**

O HTLV-1 pode causar doenças graves em cerca de 5% de seus portadores, e os sinais e sintomas podem demorar anos ou décadas para se manifestarem (UCHIYAMA, 1997). Duas doenças estão claramente associadas ao vírus tipo 1: leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) (YOSHIDA et al, 1982) e uma doença neurológica crônica, a mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (OSAME et al, 1986). Diversas outras doenças já foram associadas ao HTLV-1, incluindo polimiosite, uveíte, dermatite infecciosa, artropatia inflamatória crônica de ombros, punhos e joelhos, síndrome de Sjögren, polimiosite, além de uma associação com estrogiloidíase refratária ao tratamento e uma forma de escabiose recorrente. O HTLV-2 tem sido associado à doença neurológica semelhante à HAM/TSP, e também parece predispor os portadores a infecções bacterianas (CHEN et al, 1983).

A ATL foi inicialmente descrita no Japão em 1977 (UCHIYAMA et al, 1977), e caracteriza-se por uma expansão oligoclonal ou monoclonal das células T infectadas com o HTLV-1, ocorrendo geralmente após muitas décadas de infecção viral. O risco de desenvolver ATL é próximo de 5% nas pessoas infectadas antes dos 20 anos de idade (CLEGHORN et al, 1995). A média de idade ao tempo do diagnóstico é bastante variável sendo, por exemplo, em torno dos 60 anos no Japão, mas em torno dos 40 anos no Caribe e Brasil (CLEGHORN et al, 1995).

A HAM/TSP é uma doença neurodegenerativa inflamatória, de caráter progressivo, levando ao surgimento de alterações motoras e sensitivas. Acomete em média até 5% de indivíduos infectados pelo HTLV-1, principalmente na quarta ou quinta década de vida, havendo preponderância do sexo feminino sobre o masculino, numa proporção em torno de 2:1 a 3:1, iniciando em média 3,3 anos após a infecção, mas podendo variar de 4 meses a 30 anos (SCADEN et al,2007). Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença são desconhecidos, mas provavelmente estão relacionados a uma maior carga proviral. A doença se caracteriza por um início insidioso de fraqueza progressiva e espasticidade em um ou ambos membros inferiores, associada à hiperreflexia, resposta extensora plantar (sinal de Babinsky), dor lombar, incontinência e urgência urinária. Sinais sensoriais menores, especialmente parestesia e perda da sensibilidade vibratória também estão presentes. Parece não haver alterações cognitivas e não há envolvimento de membros superiores (SCADEN et al, 2007). Ressonância nuclear magnética do sistema nervoso central e da medula espinhal pode estar normal ou apresentar atrofia da medula em nível cervical ou torácica, associada a lesões da substância branca na região subcortical ou periventricular do cérebro. O exame do líquido (LCR) evidencia aumento discreto de linfomononucleares em 1/3 dos casos, assim como hiperproteinorraquia discreta. Anticorpos anti-HTLV-1 podem ser detectados no LCR e o vírus pode ser cultivado a partir das células linfomononucleares liquóricas. Estudos neurofisiológicos evidenciam disfunção do corno posterior, assim como neuropatia periférica (SCADEN et al, 2007).

Não há consenso na literatura acerca da existência de um tratamento específico comprovadamente eficaz para as manifestações hematológicas e neurológicas do HTLV.

O HIV, por ser um vírus que altera o sistema imune e desencadeia um estado inflamatório persistente, está envolvido direta e indiretamente em várias alterações no organismo do paciente. Alterações estas que dependem da fase da infecção, de fatores genéticos do próprio indivíduo, além de fatores não totalmente esclarecidos. Numa fase aguda, está relacionado à febre, faringite, adenopatia, exantema, mialgia, artralgia, cefaléia e fadiga. Alterações estas que aparecem no indivíduo com frequência e intensidades variáveis, não sendo específicas e muitas vezes brandas o suficiente para passarem despercebidas. A partir daí a infecção pelo HIV entra em fase de latência

clínica. O paciente permanece assintomático por um período variável, embora não ocorra latência virológica e o vírus continue a se replicar e a causar uma queda progressiva nos linfócitos T CD4+. Praticamente todos os órgãos do organismo são afetados pela doença, em decorrência direta do HIV, secundários ao estado de desregulação imunológica causada pelo vírus ou pelas doenças oportunistas que surgem com a progressão da imunodeficiência.

### **3.6 Diagnóstico do HTLV e do HIV**

O diagnóstico da infecção pelo HTLV requer tanto a capacidade de detectá-lo, como a capacidade de diferenciar os dois tipos. A estratégia para identificação tem evoluído de acordo com a disponibilidade de novas técnicas sorológicas e moleculares.

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV baseia-se na detecção de anticorpos específicos contra o vírus. Os ensaios sorológicos para detecção de anticorpos anti-HTLV dividem-se em dois grandes grupos: as reações de triagem sorológica, como o EIA (*enzyme linked immunosorbent assay*), e as reações confirmatórias ou diagnósticas, como o WB (Western blot ou immunoblot) e o IFI (imunofluorescência indireta). Especialmente em áreas tropicais, resultados sorológicos indeterminados para o HTLV são comuns (MAUCLERE et al, 1997; SEGURADO et al, 1998; SABINO et al, 1999), trazendo dificuldades na interpretação dos resultados sorológicos e na conduta de aconselhamento do indivíduo. Testes moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR), os quais não dependem de uma resposta imunológica do hospedeiro, podem ser muito úteis nesta situação, além de discriminarem a infecção pelo HTLV-1 e/ou 2.

Ainda não se conhece precisamente o período de janela imunológica do HTLV-1, e as razões para a flutuação da produção de anticorpos anti-HTLV ao longo da infecção. O período para soroconversão deve variar de acordo com a via de transmissão e com a carga proviral recebida quando da transmissão da infecção. A transmissão por transfusão sanguínea é considerada a via mais eficiente. O receptor geralmente faz a soroconversão em dois meses, enquanto que, para as outras vias, a soroconversão pode demorar seis meses ou mais. Os retrovírus, como é o caso do HTLV, integram-se no

genoma do hospedeiro. Assim, considera-se que uma infecção por um retrovírus seja por toda a vida.

Os testes sorológicos para o HTLV-1/2 no sangue doado foram introduzidos no Japão em 1986, nos Estados Unidos em 1988 e no Brasil tornou-se obrigatório em 1993 (PROIETTI, 2010). Para o HIV, os testes sorológicos em sangue doado foram implementados compulsoriamente em 1985 nos Estados Unidos da América (MMWR, 1996) e no Brasil em 1988, quando foi regulamentada a testagem para o HIV, assim como para hepatite B, sífilis, doença de Chagas e malária, este último apenas em regiões endêmicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). O diagnóstico da infecção pelo HIV no Brasil se faz de acordo com as portarias de número 29 do ministério da saúde, em que se definem as regras da testagem de indivíduos com suspeita de infecção pelo vírus (Brasil, 2013). De acordo com o Manual aprovado em 2013 e atualizado em 2014, seis fluxogramas diferentes normatizam a testagem dos indivíduos, para se adequarem à pluralidade de situações e diversidade dos serviços de saúde, incluindo a possibilidade diagnóstica utilizando apenas testes rápidos de fabricantes diferentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Gerais**

Determinar a prevalência de coinfeção pelo HTLV-1/2 entre os indivíduos com HIV-1 acompanhados no serviço de infectologia no Hospital Eduardo de Menezes, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

### **4.2 Específicos**

- Avaliar o efeito da coinfeção no impacto da evolução neurológica das doenças associadas;
- Comparar carga proviral entre pacientes monoinfectados pelo HTLV-1 e coinfectados HIV/HTLV-1;
- Caracterizar os pacientes infectados pelo HIV com relação às variáveis virológicas, imunológicas e clínicas, segundo o estado sorológico para o HTLV-1.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 ARTIGO PARA ANÁLISE**

#### **TÍTULO:**

#### **CO-INFECÇÃO HIV/HTLV-1: SOROPREVALÊNCIA NA CIDADE DE BELO HORIZONTE E ASSOCIAÇÃO COM DEMÊNCIA**

*HIV/HTLV-1 co-infection: seroprevalence at the city of Belo Horizonte and the association with dementia*

#### **RESUMO**

Tanto o HIV quanto o HTLV-1 podem causar déficit cognitivo. O objetivo desse estudo foi avaliar a frequência de demência na coinfeção HIV/HTLV comparando com indivíduos com monoinfeção pelo HIV e pelo HTLV-1. Os indivíduos coinfectados foram identificados a partir de inquérito sorológico para o HTLV-1 realizado com 600 indivíduos infectados pelo HIV (300 homens), idade média de 57 anos, acompanhados no centro de referência em doenças infectocontagiosas do estado de Minas Gerais, Brasil. Identificaram-se 10 (1,7%) coinfectados HIV/HTLV-1 (5 homens), idade média de 45 anos, que foram comparados, com pareamento 3:1 por gênero e idade, com 30 indivíduos infectados pelo HIV e 30 pelo HTLV-1. Os grupos foram comparados de forma cega quanto á carga viral, carga proviral, ocorrência de infecções oportunistas e entrevistados utilizando-se o questionário Mini Exame do Estado Mental para a avaliação da cognição. Os resultados demonstraram que não houve diferença em relação ao número de células CD4+, carga viral, carga proviral e infecções oportunistas. Sobre a avaliação cognitiva, demência foi diagnosticada em 4(40%) indivíduos coinfectados ( $p=0,002$ ). Conclui-se que a coinfeção não influenciou o perfil virológico no sangue periférico, contudo parece favorecer alterações cognitivas. Como o HTLV-1 propicia mecanismos de ativação do HIV no sistema nervoso central, possivelmente pode atuar como um facilitador para o desenvolvimento do déficit neurocognitivo associado a AIDS na coinfeção.

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the prevalence of HIV / HTLV coinfection in Minas Gerais, Brazil. Clinical and laboratory characteristics of coinfecting subjects were analyzed. The HIV-infected population consisted of 600 subjects, mean age 57, 300 (50%) men. HTLV-1/2 was detected in 12 (2%) subjects and HTLV-1 proviral DNA was detected by polymerase chain reaction in 10 (1.7%), mean age 45, (50% men). These individuals were compared in paired analysis by gender and age in a proportion of one case per three controls, with 30 infected with HIV and 30 with HTLV-1. The coinfecting subjects were compared to the HTLV-1 group in relation to proviral load and cognitive assessment using cross-examination analysis. The same doctor, who did not know to which group the patient belonged, performed neurological examination and considered the dementia protocol for diagnosis. On the chart analysis, the coinfecting group was compared to the HIV group in relation to viral load, CD4+ T-cell count before starting the antiretroviral treatment and about the occurrence of opportunistic infections. The results showed that the groups compared revealed no difference as regards the number of CD4 + T- cells, viral load, proviral load and opportunistic infections. Dementia was diagnosed in 4 (40%) coinfecting patients ( $p = 0.002$ ). Coinfection did not influence the immune pattern in peripheral blood, but it seems to cause cognitive alterations. As the HTLV-1 provides HIV activation mechanisms in the central nervous system, it possibly worked as a facilitator for the development of neurocognitive deficits connected with AIDS in coinfection.

## INTRODUÇÃO

A coinfeção HIV/HTLV-1 acontece de modo regular na dependência da prevalência dessas infecções em cada região. Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, até o final de 2013, havia cerca de 718.000 indivíduos infectados pelo HIV, o que representa 0,4% de prevalência em relação à população geral do país (1). Considerando a população global infectada, a proporção é de 1,7 homens para cada mulher infectada (1).

O HTLV-1 é endêmico em áreas delimitadas no Japão, África, Caribe e América do Sul (2). As estimativas são de 5 a 10 milhões de pessoas infectadas no mundo (3). A soroprevalência varia entre regiões, caracterizando bolsões ou *clusters*, áreas de grande prevalência do vírus contornadas por outras de prevalência menor (4). O número de infectados aumenta com a idade e revela-se mais elevado entre mulheres (5). No Brasil, a prevalência média nacional em doadores de sangue é 4.5/1000 hab e as taxas de soropositividade são menores nas capitais do Sul do país, sendo 0.4/1000 hab no estado de Santa Catarina e tende a aumentar em direção ao Norte e Nordeste, sendo de 10/1000 hab no estado do Maranhão (7). Na região sudeste, a mais populosa do país, o estado com a maior taxa de prevalência é Minas Gerais com 6.6 hab/1000 hab (7).

A coinfeção HIV/HTLV-1/2 tem se mostrado mais elevada nos locais de maior circulação de ambos os vírus (8). No Brasil, estima-se uma soroprevalência média de coinfeção de 6.3% (5). As áreas de maior frequência de coinfeção parecem coincidir com as áreas de maior soroprevalência do HTLV-1/2: na região nordeste, a cidade Feira de Santana de 600.000 hab apresentou em 2012 soroprevalência entre grávidas de 3.4% (15). No sudeste, entre usuários de drogas de uso endovenoso, a cidade do Rio de Janeiro apresentou soroprevalência de 8.6% em 2001 (11) e São Paulo de 4.7% em 2009 (14). Minas Gerais e o estado da região sudeste com a maior prevalência de infecção pelo HTLV-1/2 (7), contudo, não há dados publicados sobre a taxa de coinfeção.

Ambos HTLV-1 e HIV se associam com doenças no sistema nervoso central (SNC), incluindo déficit cognitivo (25, 26). O envelhecimento da população infectada pelo HIV tem tornado evidente a maior frequência de alterações cognitivas nessa população e o quadro demencial associado a AIDS tem sido muito estudado. O SNC é o segundo local em manifestações clínicas causadas pelo HIV, fato que pode ser explicado

pelo vírus ser neurotrópico e pela baixa penetração dos antirretrovirais através da barreira hematoencefálica intacta (24).

O linfócito T CD4+ é a célula alvo para tanto o HIV quanto o HTLV. Porém, enquanto o HIV leva a destruição deste, o HTLV associa-se ao DNA do hospedeiro. Os subtipos do HTLV/1 e HTLV/2 podem interferir na evolução da infecção pelo HIV. O HTLV-1 infecta preferencialmente células T CD4+, enquanto o HTLV-2 infecta preferencialmente células T CD8+. Na coinfeção pelo HTLV-2, observa-se efeito protetor relacionado na evolução clínica da AIDS (18). Já em relação ao HTLV-1, apesar de evidências clínicas discordantes (19), parece haver uma progressão mais rápida da infecção pelo HIV nos indivíduos coinfectados (18). Pacientes com carga viral do HIV menor que 10.000 cópias/mL no sangue apresentam uma maior carga proviral de HTLV-1 (20). Nesses coinfectados, o uso de antirretrovirais parece reduzir a carga proviral (21), contudo, não parece modificar o desfecho clínico das doenças causadas pelo HTLV-1 (22,23). Assim, a coinfeção HIV/HTLV pode levar a alterações imunológicas e manifestações neurológicas inusitadas e não observadas na infecção por cada um dos retrovírus.

Considerando o possível efeito da coinfeção no SNC, o presente estudo teve como objetivo principal avaliar indivíduos com a coinfeção HIV/HTLV-1 quanto aos aspectos cognitivo e imunológico. Os coinfectados foram selecionados no serviço de referência em HIV do estado de Minas Gerais, permitindo uma estimativa da prevalência de coinfeção na cidade de Belo Horizonte.

## **MATERIAIS E MÉTODOS:**

### **População do estudo**

A população desse estudo foi oriunda do centro de referência em doenças infecciosas da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais que acompanha pessoas vivendo com HIV (PVHIV) da cidade de Belo Horizonte, da região metropolitana e de cidades do interior do Estado. A população referência para esse centro é estimada em três milhões de habitantes (31). Atualmente, cerca de 2.000 pacientes HIV são acompanhados, dos quais, aproximadamente, 1.600 estão em uso regular de terapia

antirretroviral. Dessas pessoas, os maiores de 18 anos que compareceram ao Hospital durante o período de maio de 2012 a novembro de 2013 foram convidados para participar do presente estudo. No total, 620 foram convidados para participar do inquérito sorológico para o HTLV-1/2 e 600 concordaram com a testagem sorológica. Os motivos de recusa em participar foram: medo de uma nova doença, dificuldade para comparecer ao hospital. Desse modo, selecionam-se os indivíduos coinfectados HIV/HTLV-1. Ao mesmo tempo, foi possível estimar a prevalência de coinfeção nessa população.

O estudo considerou dois grupos controles: um infectado apenas pelo HIV e outro infectado apenas pelo HTLV-1. O grupo infectado pelo HIV foi oriundo do próprio centro de referência de onde vieram os indivíduos coinfectados. O grupo infectado pelo HTLV-1 foi oriundo da população de ex-doadores de sangue infectados pelo HTLV-1 que são acompanhados pelo Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) na Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais - Fundação Hemominas.

Para selecionar os participantes dos dois grupos controles, cada coinfectado foi selecionado na proporção de 1:3 por gênero e por idade de diagnóstico com diferença de mais ou menos dois anos. Por sorteio, os três primeiros pareados para cada grupo (HIV e HTLV-1) que concordaram em participar compuseram os grupos controles. A seleção dos indivíduos do grupo controle foi feita à medida que os indivíduos com coinfeção foram sendo diagnosticados. Na infecção pelo HIV, foram excluídos aqueles indivíduos sem seguimento ou com tratamento irregular.

## **Desenho**

O inquérito sorológico permitiu selecionar os coinfectados HIV/HTLV-1. Esses coinfectados foram comparados quanto aos aspectos clínico e laboratorial com os indivíduos que eram infectados somente pelo HIV e somente pelo HTLV-1.

Dentre os grupos, as variáveis comparadas através da revisão de prontuário médico foram na infecção pelo HIV: contagem de células T CD4+, história de infecções oportunistas e carga viral antes e depois da terapia antirretroviral (TARV). Na infecção pelo HTLV-1, a variável analisada foi a carga proviral. Os três grupos responderam ao questionário Mini Exame do Estado Mental para a avaliação cognitiva (27,28). Embora este questionário não seja específico para o diagnóstico do complexo demencial

relacionado à AIDS, até o presente momento, nenhum método clínico ou laboratorial se mostrou efetivamente definitivo para esse diagnóstico (29). Devido à complexidade dos testes envolvidos para rastreamento e diagnóstico do complexo demencial relacionado a AIDS, o Mini Exame do Estado Mental foi recentemente revisto e ampliado (30). Para o HTLV, até o momento, não há exame específico para avaliação cognitiva, de modo que o Mini Exame do Estado Mental foi usado nesse estudo. Considerou-se o critério estabelecido de uma pontuação menor que 20 no questionário para se definir demência (30).

### **Testes Laboratoriais**

O teste de quimioluminescência (QIA) para HTLV-1/2 (Architect rHTLV I/II assay, Abbott, Wiesbaden, Alemanha) foi utilizado para triagem seguido da PCR em tempo real para a confirmação da sorologia reativa ou indeterminada para HTLV-1/2. A distinção entre os HTLV-1 e 2 foi feita pelo uso de sondas TaqMan específicas para o HTLV-1 e para o HTLV-2 (32). Após a distinção dos tipos virais, os coinfectados pelo HTLV-1 tiveram sua carga proviral mensurada (33). Os indivíduos com infecção pelo HTLV-2 foram excluídos do estudo.

### **Análise Estatística**

Para a análise de prevalência, expressa em porcentagem, foi estimada pela divisão do número de coinfectados HIV-1/HTLV-1 pelo número total de indivíduos infectados pelo HIV testados para o HTLV-1.

Para comparação entre os grupos coinfectados HIV/HTLV-1 (caso) e infectados HIV e HTLV-1 (controles), foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, na análise de variáveis categóricas (presença de infecções oportunistas ou outras DSTs) e teste não-paramétrico de Mann-Whitney na análise de variáveis numéricas (contagem de células CD4+, carga viral, carga proviral). Optou-se por utilizar testes não paramétricos devido ao caráter assimétrico das variáveis analisadas, comprovado pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov.

Em todas as análises considerou-se um nível de significância de 5%. Foi utilizado o software SPSS versão 15.0.

### Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes: Hospital Eduardo de Menezes (nº168/10) Fundação Hemominas (nº 286) e referendado ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

### RESULTADOS

Dos 600 indivíduos testados, 14 (2.3%) apresentaram sorologia positiva para o HTLV-1/2 pelo teste QIA. Confirmou-se a infecção pelo HTLV-1 pela PCR em 10 (1,7%) indivíduos, sendo cinco (50%) homens. Dois foram positivos para HTLV-2 (0,3%) e foram excluídos do estudo. Dois não confirmaram a coinfeção pela PCR e também foram excluídos do estudo. Dessa forma, o grupo de dez coinfectados foi comparado com 30 infectados pelo HIV e 30 pelo HTLV-1. A comparação da idade média entre os grupos e a idade de diagnóstico dentre aqueles com HIV é mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1: Distribuição comparativa da idade média dos grupos HIV/HTLV-1, HIV e HTLV-1 e da idade de diagnóstico da infecção pelo HIV. Belo Horizonte, 2012-2013.**

IDADE MÉDIA	Grupos de estudo			Valor-p
	HIV/HTLV-1 (n=10)	HIV (n=30)	HTLV (n=30)	
Atual	59(44-71)	57(37-72)	58(46-70)	0,802**
Diagnóstico do HIV	44(11-60)	41(9-60)	-	0,340***

\* Desvio padrão; \*\*Teste de Kruskal-Wallis; \*\*\*Teste de Man-Whitney.

As variáveis laboratoriais estão descritas na Tabela 2. O número de células CD4+ e carga viral do HIV assim como a carga proviral do HTLV-1 não foi diferente entre os grupos.

**Tabela 2: Análise comparativa entre os grupos de estudo em relação à carga viral antes e após terapia antirretroviral (TARV), nº de células CD4+ e carga proviral.**

VARIÁVEIS LABORATORIAIS (DP*)	GRUPOS DE ESTUDO			Valor-p**
	HIV/HTLV-1 (n=10)	HIV (n=30)	HTLV-1 (n=30)	
CD4+ antes de TARV – nadir (células/mm <sup>3</sup> )	330(235)	0(220)	-	0,601
CD4+ após TARV (células/mm <sup>3</sup> ) ***	447(270)	503 (223)		0,336
Carga viral antes de TARV (em logaritmo)	4,3(0,8)	3,7(1,4)	-	0,446
Carga viral apósTARV (em logaritmo)***	0,9(1,4)	1,2(1,5)		0,724
Carga proviral (cópias/10.000células)	178	-	106	0,320

\*Desvio padrão; \*\* Teste de Man-Whitney.\*\*\* Tempo médio de intervalo de coleta entre 8 e 16 semanas após o início de terapia antirretroviral.

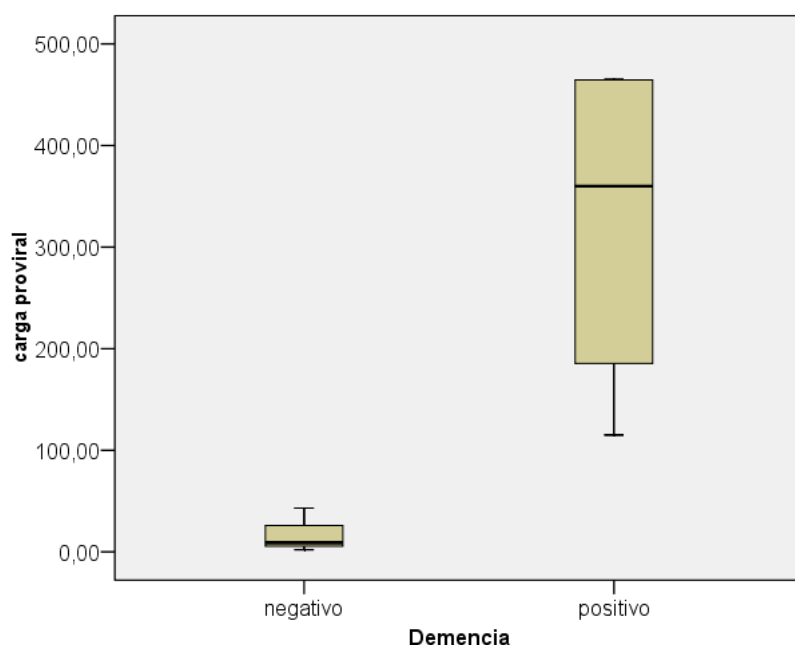
As variáveis clínicas estão descritas na Tabela 3. A ocorrência de infecção oportunista foi semelhante entre os grupos e déficit cognitivo/demência foi observada apenas no grupo de indivíduos coinfectados HIV/HTLV-1.

**Tabela 3: Comparação do nº de casos diagnosticados com infecção oportunista e com demência entre os grupos HIV/HTLV-1 (n=10), HIV (n=30) e HTLV-1 (n=30). Belo Horizonte, 2012-2013.**

VARIÁVEIS CLÍNICAS (%)	GRUPOS DE ESTUDO			Valor-p
	HIV/HTLV-1	HIV	HTLV	
Doenças oportunistas	4(40)	17(57)	0	0,473*
Demência	4(40)	0	0	0,002**

\*Teste exato de Fisher; \*\*Teste de Man-Whitney.

A análise da correlação de demência e carga proviral no grupo de coinfectados mostrou que os indivíduos com demência apresentaram carga proviral mais elevada (325, Variação: 115-425) do que a dos indivíduos sem demência (18, Variação: 2-43),  $p=0,034$ ; teste Mann-Whitney.



**Figura 1: Comparação da carga proviral do grupo HIV/HTLV-1 (n=10) com e sem diagnóstico de demência .**

## DISCUSSÃO

Neste estudo, numa população de indivíduos infectados pelo HIV em uso regular de terapia antirretroviral, a prevalência de coinfecção HTLV1/2 foi de 2% (12/600) e de HTLV-1 foi de 1,7% (10/600). Estudo recente realizado no sul do Brasil, com amostra de 580 indivíduos infectados pelo HIV também acompanhados em centro de referência no estado do Rio Grande do Sul, área de baixa circulação do HTLV-1 encontrou prevalência de 1,9% de coinfectados HIV/HTLV-1 (34). Outro estudo similar realizado em 2012 na região nordeste com população de 805 infectados pelo HIV encontrou prevalência de 1,1% de coinfectados (16). Interessantemente, esses estudos

recentes, assim como os dados do presente estudo, não confirmaram que nas áreas de maior circulação do HTLV-1 haveria maior frequência de coinfeção.

Quanto ao aspecto imunológico, a coinfeção não parece influenciar o padrão imunológico no sangue periférico tanto para a carga viral quanto para a carga proviral (35). As infecções oportunistas não ocorreram de forma mais frequente nos indivíduos coinfectados (Tabela 3). Contudo, demência, uma afecção do SNC, mostrou estar fortemente associada com carga proviral elevada nos coinfectados. Embora o número amostral para se definir essa associação tenha sido pequeno, essa questão deve ser discutida em termos de limitação de penetração dos antirretrovirais no SNC (24), que alberga o HIV desde o início da infecção, podendo este ser detectado livre no líquor durante toda a evolução da infecção (36). O HTLV-1 pode lesar o SNC por efeito citotóxico direto, pela autoimunidade ou pelo dano circundante, que são os mecanismos pelos quais se postula a agressão do HTLV-1 ao SNC (37, 38, 39).

Pela teoria da citotoxicidade direta, linfócitos T citotóxicos já previamente sensibilizados atravessariam a barreira hematoencefálica e destruiriam astrócitos, neurônios e oligodendrócitos infectados pelo HTLV-1. No fenômeno da autoimunidade, as células T CD4+, ao cruzar a barreira hematoencefálica, secretariam anticorpos que destruiriam as células da glia devido à semelhança e, portanto, imunidade cruzada entre proteínas do HTLV-1 e proteínas intracelulares neuronais (26). Pela teoria do dano circundante, a lesão neuronal seria causada pela produção sustentada de TNFalfa pelas células da micróglia que é mielinotóxica (26). Pacientes coinfectados apresentariam uma concentração maior de células CD4+ ativadas e isto seria fator importante relacionado à maior progressão para AIDS em pacientes monoinfectados (46) e também nos coinfectados HIV-HTLV-1 (47).

As manifestações neurológicas associadas ao HTLV-1 estão classicamente associadas a afecções da medula espinhal e, portanto, causam distúrbios motores e esfinterianos. Além disso, esses pacientes podem ter maior déficit cognitivo, e maior frequência de demência vascular e leucoencefalopatia (40,41,42). Há também estudos que evidenciam que, independente da presença de HAM/TSP, pacientes com HTLV-1 tem um desempenho pior que o grupo controle em testes neuropsicológicos (26).

A doença neurocognitiva relacionada ao HIV tornou-se heterogênea desde a introdução da TARV. Fatores como o envelhecimento, reativação imune, inflamação

crônica são responsáveis por esta heterogeneidade que hoje é menos subcortical e mais imprevisível (43). Além disto, com o uso cada vez mais disseminado de TARV, houve uma queda dramática no desenvolvimento dos estágios mais avançados da demência associada ao HIV, que tem hoje como principais fatores de risco o envelhecimento, carga viral elevada, baixo status socioeconômico, uso de drogas e anemia ferropriva (43).

Estudos sobre a avaliação neurocognitiva de indivíduos coinfectados não foram realizados, até o presente. A associação HIV/HTLV-1 parece ser uma variável de risco independente para o desenvolvimento de complicações neurológicas, incluindo mielopatia e neuropatia periférica (12). No presente estudo, os indivíduos coinfectados apresentaram um desempenho cognitivo pior quando comparado ao grupo infectado apenas pelo HIV ou apenas pelo HTLV-1. Existe controversia sobre os reais efeitos do HTLV-1 sobre o HIV(18). Como a penetração de antirretrovirais é menor no SNC, pode haver uma maior replicação do HIV neste compartimento facilitada pelo efeito neurotóxico do HTLV-1. Em modelos experimentais, células transformadas pelo HTLV-1 quando coinfectadas pelo HIV produzem virions que se apresentam com proteínas do envelope do HTLV-1, expandindo seu tropismo e possibilitando a infecção de células com outros fenótipos (45). Células T infectadas simultaneamente por HIV-1 e HTLV-1 podem originar partículas virais fenotipicamente mistas, tornando-as capazes de penetrar em células que até então eram resistentes à invasão do vírus, tais como linfócitos T CD8+, linfócitos B, células epiteliais e células musculares esqueléticas (48).

O HTLV-1 pode facilitar a transição das formas macrofagotrópicas para as formas linfocitotrópicas, associadas à maior progressão da infecção pelo HIV no SNC (49). Moriuchi et al. demonstraram que células T CD4+ infectadas pelo HTLV-1 podem se tornar resistentes à infecção por cepas macrofagotrópicas do HIV-1 mas não às cepas linfocitotrópicas, fato este explicado pela maior produção de fatores solúveis inflamatórios que suprimem as cepas macrofagotrópicas sem suprimir as linfocitotrópicas (50). Outra possibilidade seria um efeito somatório individual deletério de ambos os vírus, visto que ambos isoladamente têm o poder de causar deficiência cognitiva. Possivelmente, para que ocorra efeito somatório de ambos os vírus em relação ao déficit cognitivo dos indivíduos coinfectados, o HTLV-1, ao propiciar os mecanismos de ativação do HIV, facilita o desenvolvimento do déficit neurocognitivo relacionado à AIDS. Isso pode acontecer independente do uso de terapia antirretroviral, já que o SNC

seria um compartimento isolado onde a replicação viral ocorre mesmo com carga viral indetectável no sangue periférico.

Se ainda são necessários mais estudos sobre os efeitos do HTLV-1 sobre a imunogenicidade do HIV, o oposto parece estar mais bem estudado: o HIV tem um papel de ativador do HTLV-1. Estudos em pacientes coinfectados assintomáticos para o HTLV-1 mostram que a carga proviral tende a ser mais elevada nesses indivíduos (51). Um sincício formado por células T não infectadas, células infectadas pelo HIV-1 e células infectadas por HTLV-1, servem como fator facilitador para uma maior ativação e disseminação do HTLV-1 (52). Embora sem estudos relacionando carga proviral aos déficits cognitivos do HTLV-1, a carga proviral elevada é um fator de risco para o desenvolvimento de HAM/TSP (53). O efeito que a terapia antirretroviral exerce sobre o HTLV é controverso. Embora os inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos tenham algum papel em diminuir sua replicação, isto só ocorre quando a proliferação viral ocorre por disseminação direta do vírus e não por expansão clonal (54), que é o principal mecanismo de persistência do vírus. O uso de terapia antirretroviral não parece ter efeito sobre a transcrição do RNAm das proteínas do HTLV-1, que tem papel central no desenvolvimento das manifestações clínicas relacionadas ao vírus (55). Além disto, o uso de antirretrovirais para o tratamento do HIV pode aumentar a carga proviral do HTLV-1 devido à expansão das células T CD4+, que é o reservatório do HTLV-1 (56). Assim, a despeito de um bom controle da carga viral do HIV no sangue e mesmo com um pequeno efeito de alguns antirretrovirais contra o HTLV-1, parece que o resultado final é uma maior preponderância da influência imunológica do HTLV-1 à medida que ocorre melhora da imunidade, tanto pela maior expressão de suas proteínas reguladoras, como pela maior permissibilidade intercelular à sua disseminação. Talvez pela soma dos efeitos neurotóxicos de ambos os vírus, as alterações cognitivas, sejam mais frequentes na infecção do que na infecção isolada pelo HIV ou pelo HTLV-1.

## REFERENCIAS

- 1– BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV-AIDS. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento Nacional de DST-Aids-Hepatites virais: até a semana 26<sup>a</sup> – dezembro de 2013. Disponível em <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/\\_p\\_boletim\\_2013\\_internet\\_pdf\\_p\\_\\_51315.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/_p_boletim_2013_internet_pdf_p__51315.pdf)>. Acesso em: 9 de Jan 2015.
- 2– KAZANJI M; THE G. et al. *J. Acq. Immn. Def. Synd. Hum. Retrovirol.* 13 (suppl 1). p. 191-198, 1996.
- 3– MURPHY E L; NASS CC; WATANABE K. et al. Evidence among Blood Donors for a 30-Year-Old Epidemic of Human T Lymphotropic Vírus Type II Infection in the United States. *J.Infec. Dis.* V. 180, p.1777-1783, 1999.
- 4– CARNEIRO, Proietti; PROIETTI F. et al. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene.* v. 24, p;6058-6068, 2005.
- 5– BLATTNER W; MANN S A. et al. The epidemiology of the Human T-cell lymphotropic virus type I and typeII: etiologic role in human disease. *Transfusion.* v. 31, p. 67-75, 1991.
- 6– BASTOS F; GUIMARÃES M; TELLES P. et al. Retrovírus 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. *Journal of Clinical Virology.* v. 21, p.143-151, 2001.
- 7– CARNEIRO PROIETTI A; CATALAN SOARES B; PROIETTI F. et al. 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. Saude Publica.* Rio de Janeiro, v. 21(3), p. 926-931, 2005.

- 8– ABOUD P; GAUBERT, Marechal; GOUTHER E. et al. Predictive Factors of HTLV1-HIV Coinfections In French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* v. 89(3), p. 549-553, Set 2013.
- 9– LENTINO JR, PACHUCKI CT, SCHAAF DM. et al. Seroprevalence of HTLV I/II and HIV-1 Infection Among Male Intravenous Drug Abusers in Chicago. *J Acquir Immune Defic Syndr.* v. 4(9), p. 901-909, 1991.
- 10– AUGUSTO O; BHATTNB; GUDO E. et al. Performance of absolute CD4+ count in predicting co-infection with human T-lymphotropic vírus type 1 in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Int Journal STD AIDS.* v. 10, p. 717-723, Out 2012.
- 11– BASTOS F; BONGERTZ V; CASTRO B; DIAZ R; GUIMARÃES ML; GALVÃO; MORGADO MG; TELLES PR. et al. 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.* v. 21, p. 143-151, Mai 2001.
- 12– GRINSZTEJN B; NEVES E; SILVA M. et al. Neurological manifestations of coinfection with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. *AIDS.* v. 26 (4), p. 521-523, Fev 2012.
- 13– ETZEL A; ROZMAN M; SHIBATA G. et al. HTLV-1 and HTLV-1 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* v. 26(2), p.185-190, Fev 2001.
- 14– JAMAL L; NETO W; SABINO C; SANABANI S. et al. Prevalencia, fatores de risco e caracterização genética dos vírus linfotrófico de células T humana tipo 1 e 2 em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 nas cidades de Ribeirão Preto e São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* v. 42(3), p. 264-270.

- 15– ALMEIDA, Rego; ALCANTARA L; GALVÃO, Castro; MOTA, Miranda; SOUZA, Santos. et al. Seroprevalence and molecular epidemiology of HTLV-1 isolates from HIV-1 co-infected women in Feira de Santana, Bahia, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. v. 26(12), p. 1333-1339, Dez 2010.
- 16– OLIVEIRA E; OLIVEIRA, Filho; SOUZA L. et al. Human T-Cell Lymphotropic vírus in patients infected with HIV-1: molecular epidemiology and risk factors for transmission in Piauí, Northeastern Brazil. *Current HIV Research*. v. 10(8), p. 700-707, Dez 2012.
- 17– BERTAZZONI U; CASOLI C; PILOTTI E. et al. Molecular and Cellular Interactions of HIV/HTLV coinfection and impact on AIDS progression. *AIDS Rev*. v. 9, p. 140-149, 2007.
- 18– BRITES C; SAMPAIO J; OLIVEIRA A. et al. HIV/Human T-cell Lymphotropic Vírus Coinfections Revisited: Impact on AIDS Progression. *AIDS Rev*. v. 11, p. 8-16, 2009.
- 19– HARRISON L H; QUINN T C; SCHECHTER M. et al. Human T Cell Lymphotropic Virus Type I Does Not Increase Human Immunodeficiency Virus Viral Load In Vivo. *J. Infect. Dis*. v. 175, p. 438-440, 1997.
- 20– BEIKE, Mark; TRAINA, Dorge. et al. Relationship between Human T Lymphotropic virus (HTLV) Type-1/2 Viral Burden and Clinical and Treatment Parameters among Patients with HIV Type 1 and HTLV ½ Coinfection. *Clin Infect Dis*. v. 44, p.1129-1134, 2007.
- 21– GRANT RM; KROPP J; MURPHY EL. et al. Increased human T-lymphotropic virus type II proviral load following highly active retroviral therapy in HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v. 33, p. 655-656, 2004.

- 22– MACHUCA A; SORIANO V. et al. In Vivo Fluctuation of HTLV-I and HTLV-II proviral Load in Patients Receiving Antiretroviral Drugs. *Acqui Immune Defic Syndr.* v. 24(2), p. 189-193, Jun 2000.
- 23– MACHUCA A; RODES B; SORIANO V. et al. The Effect of Antiretroviral Therapy on HTLV Infection. *Virus Res.* V. 78 (1-2), p. 93-100, Out 2001.
- 24– CONANT K; GARTNER S; HAUGHEY N; MCARTHUR JC; NATH A; PARDO C. et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol.* v. 9, p.205-221, 2003.
- 25– CHRISTO, P. et al. Alterações cognitivas na infecção pelo hiv e aid. *Rev Assoc Med Bras.* v.56(2), p. 242-247, 2010.
- 26– ARAUJO C; SILVA T. et al. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol.* v. 5, p. 1068-1076, 2006.
- 27– EXAME DO ESTADO MENTAL. *Programa Telessaúde Brasil.* Biblioteca virtual de saúde. Disponível em: <<http://www.telessaudebrasil.org.br/apps/calculadoras/?page=11>>. Acesso em: 9 de Jan de 2015.
- 28– FOLSTEIN M; FOLSTEIN S; MCHUGH P. et al. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiat.Res.* v. 12, p.189-198, 1975.
- 29– COPAS A; GILSON G; FLOYD S; HADDOW L. et al. A systematic review of the screening accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia. *ScaleApril.* v. 8, 4. ed., 2013.
- 30– ANTINORI A; ARENDT G; BECKER T; BREW J; BYRD A; CHERNER M. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* v. 69(18), p.1789-1799, 2007..

- 31– INSTITUTE BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA:  
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/default.shtm>
- 32– ANDRADE G; BASQUES F; CARNEIRO, Proietti; MARTINS M; NAMEN, Lopes; RIBEIRO A; RIBAS G; SILVA N. et al. Evaluation of the use of real-time PCR for human T cell lymphotropic virus 1 and 2 as a confirmatory test in screening for blood donors. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 43(2), p. 111-115, 2010.
- 33– ANDRADE G; BARBOSA, Stancioli; CARNEIRO, Proietti; FURTADO S; MARTINS ML; RIBAS JG; RIBEIRO MA; ROMANELLI LCF; TORRES EB. et al. Monitoring the HTLV-1 Proviral Load in the Peripheral Blood of Asymptomatic Carriers and Patients With HTLV-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis From a Brazilian Cohort: ROC Curve Analysis to Establish the Threshold for Risk Disease. *Journal of Medical Virology*. v. 84, p.664–671, 2012.
- 34– BÉRIA U; GALETTO LR1; LUNGE VR; SIMON D; STEIN T; TIETZMANN C. et al. Short communication: Prevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus infection in Southern Brazilian HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. v. 30(9), p. 907-911, Set 2014.
- 35– CESAIRE R; DEHÉE A; LÉZIN A. et al. Quantification of HTLV I and HIV type I DNA in coinfecting patients: HIV type 1 infection does not alter HTLV type I proviral amount in the peripheral blood compartment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. v. 17(9), p. 799-805, Jun 2001.
- 36– ALEIXO W; CHRISTO P; GRECO B; LIVRAMENTO A. et al. HIV-1 RNA levels in cerebrospinal fluid and plasma and their correlation with opportunistic neurological disease in a Brazilian AIDS reference Hospital. *Arq Neuropsiquiatr*. v.63, p. 907-913, 2005.
- 37– EIRAKU N; KUBOTA R; KASHIO N; IKEGAMI N; IJICHI S.,IZUMO S; MACHIGASHIRA K; MARUYAMA I; NAGAI M; UMEHARA F. et al. An

- Autoaggressive Process Against Bystander Tissues In HTLV-I-Infected Individuals: A Possible Pathomechanism Of HAM/TSP. *Medical Hypotheses*. v. 41, p. 542-547, 1993.
- 38– STROMINGER J; WUCHERPFENNING W. et al. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*. v. 80, p.695-705, 1995.
- 39– JAIN P; KHAN K; LEPOUTRE 1; QUANN K; WIGDAHL B. et al. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. v. 14, p. 1152-1168, Jan 2009.
- 40– HAMADA T; KIRA J; KAWANO Y; OKAYAMA M; YAMASAKI K. et al. An association of human T-cell lymphotropic virus type I infection with vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. v. 96, p. 305-309, 1997.
- 41– GOTO I; HASUO K; ITOYAMA Y; KATO M; KIRA J; MINATO S. et al. Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy: MRI and EEG data. *Journal of the neurological sciences* 1988 Vol: 87:221-232.
- 42– IJICHI S; IZUMO S; NAKAGAWA M. et al. HTLV-1 associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *Journal of Neurology*. v. 1, p.50-61, 1995.
- 43– WATKINS C; TREISMAN G. Cognitive impairment in patients with AIDS – prevalence and severity. *HIV/AIDS Research and Palliative Care*. v.7,p.35-47, 2015
- 44– ANTINORI A; ARENDT G; BECKER T. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. v. 69, p.1789-1799, 2007.

- 45– DOULTREE J; LAWSON V; LEE J; MARSHALL J; MCPHEE D. Visualisation of phenotypically mixed HIV and HTLV-I virus particles by electron microscopy. *J Biomed Sci.* v. 7, p. 71-74, 2000.
- 46– HAZENBERG D; OTTO A; VAN BENTHEM H. et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS.* v. 17(13), p.1881-1888, 2003.
- 47– BHATT B, BILA R; GUDO E.S. et al. Co-infection by human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell leukemia type 1 (HTLV-1): does immune activation lead to a faster progression to AIDS?. *BMC Infectious Diseases.* v. 9, p. 211, 2009.
- 48– GALLO C; LORI F; LUSSO P. et al. CD4-independent infection by human immunodeficiency virus type 1 after phenotypic mixing with human T-cell leukemia viruses. *J Virol.* v. 64(12), p. 6341-6344, Dez 1990.
- 49– CASOLI, Claudio; PILOTTI, Elisabetta; BERTAZZONI, Umberto. et al. Molecular and Cellular Interactions of HIV-1/HTLV Coinfection and Impact on AIDS Progression. *AIDS REV.* v. 9, p. 140-149, 2007.
- 50– FAUCI A; MORIUCHI H; MORIUCHI M. et al. Factors secreted by human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-infected cells can enhance or inhibit replication of HIV-1 in HTLV-I-uninfected cells: implications for in vivo coinfection with HTLV-I and HIV-1. *J Exp Med.* v. 187, p.1689-1689, 1998.
- 51– DHASMANA D; TAYLOR P. et al. Human T-lymphotropic virus/HIV co-infection:a clinical review. *Current Opinion.* v. 27(1), 2014.
- 52– BARBEAU B; SUN J; TREMBLAY MJ. et al. HIV-1-mediated syncytium formation promotes cell-to-cell transfer of Tax protein and HTLV-I gene expression. *Virus Res.* v. 118 (1-2), p. 120-129, Jun 2006.

- 53– CABRE P; LEZIN A; OLINDO S. et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci.* v. 237, p. 53-59, 2005.
- 54– DERSE, David; HILL, Shawn; LLOYD, Patricia; MCDONALD, Shannon; WYKOFF, Jennifer. et al. Susceptibility of Human T Cell Leukemia Virus Type I to Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *The Journal of Infectious Diseases.* v. 188, p. 424-427, 2003.
- 55– BEIKE A, SIROIS M; TRAINA, Dorgev. et al. Relationship between Human T Lymphotropic Virus (HTLV) Type 1/2 Viral Burden and Clinical and Treatment Parameters among Patients with HIV Type 1 and HTLV-1/2 Coinfection. *Clin. Infect. Dis.* v. 44, p.1229-1234, 2007.
- 56– MACHUCA A; SORIANO V. et al. In vivo fluctuation of HTLV-I and HTLV-II proviral load in patients receiving antiretroviral drugs. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* v. 24, p. 189-193, 2000.
- 57– Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): Aspectos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 4: 81-95, 2001.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de coinfeção em Minas Gerais foi semelhante a de outras regiões brasileiras e o SNC parece ser mais comprometido na coinfeção. O presente estudo demonstrou que minhas suspeitas iniciais com base na observação clínica de que a cognição de indivíduos coinfectados pelo HIV/HTLV-1 pode estar mais comprometida do que na infecção isolada pelo HIV ou HTLV-1 mostrou-se correta. Cabe ressaltar alguns aspectos que não foram avaliados e que podem ter importância, entre eles a história pregressa de infecções oportunistas relacionadas ao Sistema Nervoso Central. Na análise inicial, não houve diferença estatística da presença de doenças oportunistas entre os grupos coinfectados e os monoinfectados pelo HIV. Entretanto neste estudo não houve estratificação da presença de afecções especificamente relacionadas ao Sistema nervoso central, tais como neurotoxoplasmose, neurosífilis, meningite criptococcica ou neurotuberculose. Além disto, o número de pacientes coinfectados HIV/HTLV mesmo que dentro da prevalência global esperada, é pequeno, necessitando outros estudos com outras populações que possam ajudar a corroborar e acrescentar novos dados aos encontrados neste estudo.

O acompanhamento dos coinfectados é o meu objetivo como tema de tese de doutorado, a próxima etapa desse estudo. Conhecimentos importantes acerca da coinfeção, evolução no quadro neurológico e indicadores de progressão da doença poderão advir desse trabalho.

## 7. CONCLUSÕES

- A prevalência de coinfeção pelo HTLV entre os indivíduos com HIV-1 acompanhados ambulatorialmente no Hospital Eduardo de Menezes foi de 2% para o HTLV-1/2 e 1,7% para o HTLV-1.
- Pacientes coinfectados por ambos os vírus apresentam um desempenho pior quando submetidos a testes neurocognitivos. A coinfeção correlacionou-se com maior frequência de transtorno cognitivo ( $P=0,002$ ) quando comparado com indivíduos monoinfectados pelo HIV ou pelo HTLV-1.
- Os indivíduos coinfectados com demência apresentaram carga proviral mais elevada quando comparado com a carga proviral dos indivíduos coinfectados sem demência ( $P=0,034$ ).
- A coinfeção não interferiu na carga viral do HIV, carga proviral do HTLV-1, contagem de células T CD4+, ou maior ocorrência de doenças oportunistas quando comparado á indivíduos monoinfectados pelo HIV ou pelo HTLV-1.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADA ET; GESSAIN A; LE HESRAN JY; MAHIEUX R; MAUCLÈRE P; MILLAN J; MFOUPOUENDOUN J; SALLA R; THÉ G. et al. Demographic, ethnic, and geographic differences between human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I-seropositive carriers and persons with HTLV-I Gag-indeterminate Western blots in Central Africa. *J Infect Dis.* v. 176(2), p. 505-509, Ago 1997.

ABBOUD P; GAUBERT-MARECHAL E; GOUTHER E. Predictive Factors of HTLV1-HIV Coinfections In French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* v. 89(3), p. 549-553, Set 2013.

ALCÂNTARA L; SHINDO N; VAN DOOREN S. et al. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type-2 isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses.* v. 18, p.71-77, 2002.

ALENCAR R; BADARÓ R; BRITES C; GUSMÃO R; NETTO EM; PEDRAL-SAMPAIO D; PEDROSO C. et al. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1 infected patients in Bahia, Brazil. *AIDS.* v. 15, p. 2053-2055, 2001.

ANGELIN-DUCLOS C; BUIGUES RP; CARLES G; GESSAIN A; JOLLY N; JOUBERT M; LEPERE JF; MOREAU JP; MURPHY E; POULIQUEN JF; THE G; TORTEVOYE P; URETA-VITAL A. et al. Mother-t-child transmission of human T cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int. J. Cancer.* v. 9,82 (6), p. 832-836, 1999.

ARMSTRONG GL; HAURI AM; HUTIN YJ. et al. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS.* v. 15, p. 7-16, 2004.

AUGUSTO O; BHATT NB; GUDO ES. et al. Performance of absolute CD4+ count in predicting co-infection with human T-lymphotropic vírus type 1 in antiretroviral-naive HIV-infected patiets. *Journal STD AIDS.* v. 23(10), p. 717-723, Out 2012.

BARNETT M; BLATTNER WA; FIGUEROA JP; HANCHARD B; HAYNES G; MANN S; MURPHY EL; WILKS RJ. et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer.* v. 51(6), p 886-891, Jul 1992.

BARTHOLOMEW C; CLEGHORN FR; FALK R; HANCHARD B; HARTGE P; JACK N; JAFFE E; MANN S; WHITE F; WILLIAMS E. et al. Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst.* v. 87(13), p. 1009-1014, Jul 1995.

BARTHOLOMEW, Courtenay ; BLATTNER, William A.; BLUMBERG, Baruch; CLEGHORN, Farley; GALLO, Robert; HULL, Barbara; RIEDEL, Denise; SAXINGER, Carl; TAYLOR, Graham. et al. A study of HTLV-I and its associated risk

factors in Trinidad and Tobago. *J Acquir Immune Defic Syndr.* v. 3, p. 1102-1108, Nov 1990.

BASTOS FI; GUIMARÃES ML; TELLES PR. et al. Retrovírus 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. *Journal of Clinical Virology.* v. 21, p. 143-151, 2001.

BEILKE, Mark A.; BENJAMIN, Stephanie M.; CLAYTON, John L.; KISSINGER, Patricia J; MEGAN, O'Brien; THEALL, Katherine P.; WINSOR, Elsa L. et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clinical Infectious Diseases.* Oxford, v. 39, p 256-263, Jun 2004.

BEILKE, Mark A.; BHUIYAN, Azad; FAGAN, Ryan; KISSINGER, Patricia J; MURPHY, Edward L.; SIROIS, Maria; TRAINA-DORGE, Vicki L.; WALLS, Jane M.; WINSOR, Elsa L. et al. Relationship between Human T Lymphotropic virus (HTLV) Type-1/2 Viral Burden and Clinical and Treatment Parameters among Patients with HIV Type 1 and HTLV ½ Coinfection. *Clinical Infectious Diseases.* Oxford, v. 44, p. 1129-34, Mai 2007.

Blatner, W. Charurat, M. Human T-Cell Lymphotropic Virus Types I and II. In: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6º ed. USA: Editora Elsevier, 2005. Cap.165, p.2098-2118.

BILLINGSLEY J; CALIENDO A; ROSENBERG E., et al. Vigorous HIV-1 specific CD4 T cell responses associated with control of viremia. *Science.* v. 278, p. 1447-1450, 1997.

BIRX DL; BURKE DS; CARR JK; FOLKS TM; GARCIA AD; HENEINE W; LEBRETON M; MCCUTHAN FE; MPOUDI-NGOLE E; PROSSER AT; SHANMUGAN V; SWITZER WM; TAMOUFE U; TORIMIRO JN; WOLFE ND. et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bshmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci USA.* v. 102, p.7994-7999, 2005.

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

BOMFORD R; THÉ G. et al. An HTLV-1 vaccine: why, how, for whom?. *AIDS Res Hum Retroviruses.* v. 9(5), p. 381-386, Mai 1993.

BOTTARO, E; RODRIGUEZ-BRIESCHE, M.T; SCAPELLATO, P.G. et al. CD4 cell count among HIV-infected patients with an AIDS-defining disease: higher count in patients coinfecting than in those not coinfecting with human T-cell lymphotropic virus type I. *J.acquir.Immune Defic. Synd.* v. 33, p. 279-280, 2003.

BRASIL. Portaria de nº29 de 17 de dezembro de 2013. Ministério da Saude. Secretaria de Vigilancia em Saúde.

BRENNAN MB; NAGAI M; SAKAI J. et al. CD8(+) T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood*. v. 98, p. 1858-1861, 2001.

BRITES C; OLIVEIRA A; SAMPAIO J. et al. HIV/Human T-cell Lymphotropic Virus Coinfections Revisited: Impact on AIDS Progression. *AIDS Rev*. v. 11, p. 8-16, 2009.

BRITO, Melo; MARTINS, Filho. Resposta imune na infecção pelo HTLV: ênfase em mecanismos pró e antiinflamatórios da HAM/TSP. In: \_\_\_\_\_ Proietti, AB. *Cadernos Hemominas Volume XIII HTLV*. 4. ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, 2006. cap 3, p.46-60.

BUSCH M; HENEINE W; HERMANSEN S; KAPLAN JE; KHABBAZ RF; KLEINMAN S; LAL R; MATIJAS L; MURPHY EL; ROBERTS C; RUDOLPH D; SCHREIBER GB; SWITZER WM; THOMSON R; WRIGHT D. et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. v. 12(2), p. 193-201, Jun 1996.

CAO Y; KOUP R; SAFRIT J. et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol*. v. 68, p. 4650-4655, 1994.

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

CARNEIRO-PROIETTI AB; CATALAN-SOARES B; PROIETTI FA. et al. 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. Saude Publica*. Rio De Janeiro, v. 21(3), p. 926-931, 2005.

CASOLI C; BERTAZZONI U; PILOTTI E. et al. Molecular and Cellular Interactions of HIV/HTLV coinfection and impact on AIDS progression. *AIDS Rev*. v. 9, p. 140-149, 2007.

CDC. et al. Recommendations for Counseling Persons Infected with Human T-Lymphotropic Virus, Types 1 and 2. *MMWR, Recommendations and Reports*. v.42 (RR-9), p. 1-13, Jun 1993.

CHEN ISY; GOLDE DW; QUAN SG Human. et al. T-cell Leukemia virus type II transforms normal human lymphocytes. *Proceedings National Academy Sciences USA*. v. 80, p. 7006-7009, 1983.

CLINE MJ; SHIMOTOHNO K; SLAMON DJ. et al. Identification of the putative transforming protein of the human T-cell leukemia viruses HTLV -I and HTLV-II. *Science*. v. 226, p.61-65, 1984.

Cotrim, A.A. Infecção Pelos Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas do Tipo I (HTLV-I) e II (HTLV II). In: Veronesi. *Tratado de Infectologia*. 3º ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. Cap. 24, p.567-574.

DENG H; ELLMEIRER W; LIU R. et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. v. 381, p. 667, 1996.

DOMINGUES RB; FINK MC; LAL RB; MARCHIORI PE; MUNIZ MR; SEGURADO AA; SCAFF M. et al. Molecular detection and isolation of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) from patients with HAM/TSP in São Paulo, Brazil. *Clin Diagn Virol*. v. 9(1), p. 17-23, Jan 1998.

DURACK DT. et al. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *N Engl J Med*. v. 305, p. 1465, 1981.

EGUCHI K; HINO S; KATAMINE S; MIYAMOTO T; MORIUCHI TERADA K; TSUJI Y; YAMABE T; YAMAMOTO T. et al. HTLV-I proviral DNA in umbilical cord blood of babies born to carrier mothers. *Lancet*. v. 343, p. 1326-1327, May 1994.

ETZEL A; ROZMAN M; SHIBATA GY. et al. HTLV-1 and HTLV-1 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v. 26(2), p. 185-190, Fev 2001.

FOUBAU P; LIU HF; VAN BRUSSEL M. et al. The three human T-lymphotropic virus type I subtypes arose from three geographically distinct simian reservoirs. *J Gen Virol*. v. 77, p. 359-368, 1996.

FREEDMAN, A; ROBERTSON, P; SCADDEN, D. et al. Humant T-Lymprhotropic virus type I: disease associations, diagnosis and treatment. *Version*. v. 15, p. 1, 2007.

FUKUSHIGE J; KUSUHARA K; SONODA S; TAKAHASHI K; TOKUGAWA K; UEDA K. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-I): a fifteen-year follow-up study in Okinawa, Japan. *Int. J. Cancer*. v.40, p.755-757, 1987.

GAZDAR AF; POIESZ BJ; RUSCETTI FW. et al. 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*. Estados Unidos, v. 77, p.7415-7419, 1980

GESSAIN A ; VIDAL AU ; YOSHIDA M. et al. Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma vírus type I genotypes in five major molecular and geographic subtypes. *J Gen Virol*. v. 74(Pt12), p.3655-3666, 1994.

GRANT RM; KROPP J; MURPHY EL. et al. Increased human T-lymphotropic virus type II proviral load following highly active retroviral therapy in HIV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v. 33, p. 655-656, 2004.

GRAY C.M., WALKER B. The Immune Response to HIV. In: \_\_\_\_\_ *VOLDERBING P.A, SANDE M.A., LANGE J., GREENE W.C. Global HIV/AIDS medicine*. 1. ed. China: Saunders Elsevier, 2008. cap. 04, p, 39-49.

GREEN P; PETTIFORD S; ROSS TM. et al. The tax gene of human T-cell leukemia virus type 2 is essential for transformation of human T lymphocytes. *J Virol*. v. 70, p.5194-5202, 1996.

HALL WW; IJICHI S; RAMUNDO MB; TAKAHASHI H. et al. In vivo cellular tropismo f human T cell leukemia vírus type II (HTLV-II). *J Exp. Med.* v. 176, p. 293-296, 1992.

HAYASHI J; HIRATA M; NOGUCHI A. et al. The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40 tax protein of Human T-cell lymphotropic virus type I on mother to child transmission. *International Journal of Epidemiology.* v.21, p989-994, 1992.

HENEINE W; PERRIN M; VAN, Dyke. et al. Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type II. *J Pediatr.* v. 127, p.924-928, 1995.

HINUMA Y; MIYOSHI I; YOSHIDA M. et al. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* v. 79(6), p.2031-2035, Mar 1982.

ISHAK R; LEWIS MJ; NOVOA P. et al. Isolation, cloning, and complete nucleotide sequence of a phenotypically distinct Brazilian isolate of human T-lymphotropic vírus type II (HTLV-II). *Virology.* v. 271, p. 142-154, 2000.

ITO S; KINOSHITA K; MATSUSHITA Y; TACHIBANA K; TAJIMA K; TAKEZAKI T. et al. Short-term breast-feeding may reduce the risk os vertical transmission of HTLV-I. *Leukemia.* v. 3, p. 60-62, Abr 1997.

JOHNSON A; IYASERE C; TILTON J. et al. Diminished proliferation of human immunodeficiency virus-specific CD4+ T cells is associated with diminished interleukin-2 (IL-2) production and is recovered by exogenous IL-2. *J Virol.* v. 77, p. 10900-10909, 2003.

KALAMS S; ROSEMZWIG M; YANG O. et al. Efficient lysis of human immunodeficiency virus type-1 infected cells by cytotoxic T lymphocytes. *J Virol.* v. 70, p.5799-5806, 1996.

KALYNARAMAN VS; ROBERT-GUROFF M; SAMGADHARAN MG. et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science.* v. 218, p. 571-573, 1982.

KAZANJI M; THE G. et al. *J. Acq. Immn. Def. Synd. Hum. Retrovirol.* 13 (suppl 1). p. 191-198, 1996.

KIM FJ; KINET S; MANEL N. et al. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell.* v. 115, p. 449-459, 2003.

KOMURIAN F; PELLOQUIN F; THE G. et al. In vivo genomic variability of human T-cell leukemia vírus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J Virol.* v. 65, p. 3770-3778, 1991.

LENTINO JR; PACHUCKI CT; SCHAAF DM. et al. Seroprevalence of HTLV I/II and HIV-1 Infection Among Male Intravenous Drug Abusers in Chicago. *J Acquir Immune Defic Syndr.* v. 4(9), p. 901-909, 1991.

MACHUCA, A; SORIANO, V. et al. In vivo fluctuation of HTLV-I and HTLV-II proviral load in patients receiving antiretroviral drugs. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* v. 24, p.189-193, 2000.

MCCUTCHAN FE. et al. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS.* v.14(suppl3), p. 31-44, 2000.

MMWR. et al. U.S. Public Health Service Guidelines for Testing and Counseling Blood and Plasma Donors for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Antigen. *MMWR Recommendations and Reports.* Washington, v. 45, n. RR-2, p. 1-9, Mar 1996. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00040546.htm>>. Acesso em: 9 de Jan de 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV. Brasília, 2014.

MOURA NETO J; ALCÂNTARA L; REGO F. et al. HTLV type 1 molecular study in Brazilian villages with African characteristics giving support to the post-Columbian introduction hypothesis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* v. 24, p. 673-677, 2008.

NASS CC; MURPHY E L; WATANABE K. et al. Evidence among Blood Donors for a 30-Year-Old Epidemic of Human T Lymphotropic Virus Type II Infection in the United States. *J.Infec. Dis.* v. 180, p.1777-1783, 1999.

OLIVEIRA EH; OLIVEIRA F; SOUZA LA. et al. Human T-Cell Lymphotropic vírus in patients infected with HIV-1: molecular epidemiology and risk factors for transmission in Piauí, Northeastern Brazil. *Current HIV Research.* v. 10(8), p. 700-707, Dez 2012.

OSAME M; ISUMO S; USUKU K. et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I associated myelopathy, a new clinical entity (letter). *Lancet.* v. 1, p. 1031-1032, 1986.

OTANI MM; SABINO EC; SÁEZ-ALQUÉZAR A; SANTOS G; TABORDA CP; ZREIN M. et al. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J Clin Microbiol.* v. 37(5), p. 1324-1328, Mai 1999.

PATE EJ; ROSENBERG PS; WIKTOR SZ. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum virol.* v. 1, p.37-44, 1997.

Proietti, A.B.; Proietti, F.A; Martins, M.L. CADERNOS HEMOMINAS VOLUME XV: Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH) – 1997-2010. Belo Horizonte: 5. ed. 2010. p 311-317.

ROYCE R. et al. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med.* v. 336, p. 1072-1078, 1997.

SAGAWA K; TAKATSUKI K; UCHINO H; UCHIYAMA T; YODOI J. et al. Adult T-Cell Leukemia: Clinical and Hematologic features of 16 Cases. *Blood*, v. 50, p. 481-492, Set 1977.

TAKAHASHI, C; TANAKA, A; YAMAOKA, S. et al. Oncogenic transformation by the tax gene of human T-cell leukemia virus type I in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. v. 87, p.1071, 1990.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Report on the Global AIDS epidemic*. 2013

WOROBAY, M. The origins and diversification of HIV. In: \_\_\_\_\_ Sande, M.A. *Global HIV/AIDS Medicine*. 1. ed. China: Saunders Elsevier, 2008. cap 2, p. 13-22.

## **6. APÊNDICES**

**APÊNDICE 1:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pacientes do ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes

### **CONSENTIMENTO PARA PESQUISA**

O estudo intitulado “AVALIAÇÃO DA CO-INFECÇÃO PELO HTLV-1/2 EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV-1” a ser realizado no ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, pretende diagnosticar e analisar o impacto dessas duas infecções no mesmo indivíduo.

Embora o HTLV não seja um vírus novo, sua descoberta é recente e muitos aspectos precisam ser esclarecidos. Sabe-se que ele pode ser transmitido de forma semelhante ao HIV, ou seja, através de relações sexuais, sangue e aleitamento materno.

Estudos já realizados em outras partes do mundo mostram que quando o HTLV está presente no indivíduo portador do HIV, o desenvolvimento de determinadas doenças pode ocorrer de forma mais frequente. Entretanto, ainda não se tem certeza disso. Portanto, queremos identificar entre os portadores do HIV quem também é portador do HTLV e verificar se existem problemas de saúde e laboratoriais que possam estar relacionados com a interação dos dois vírus.

Você está sendo convidado a ser voluntário nesse estudo que está sendo feito entre os portadores do HIV em acompanhamento ambulatorial no Hospital Eduardo de Menezes.

Caso você aceite participar do estudo será feita consulta em seu prontuário para coleta de dados e serão coletados 2 tubos de 5 ml de sangue para fazer o teste para o HTLV. As amostras serão guardadas para o caso de haver necessidade de repetição desses exames.

A picada da veia para a coleta de sangue causa leve dor local, às vezes, pode ocorrer um pequeno sangramento, inchaço ou o local ficar arroxeadado.

O resultado do seu exame estará disponível no prontuário e será repassado a você no seu retorno pelo médico infectologista que o acompanha.

No seu retorno ambulatorial você poderá ser convidado novamente a participar da segunda etapa do estudo, independente do seu resultado ser positivo ou negativo para o HTLV.

Rubrica:

---

Caso você não tenha interesse em participar do estudo, isto não implicará em nenhum prejuízo para seu acompanhamento no ambulatório. Você poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento do estudo, bastando apenas informar aos pesquisadores.

As informações deste estudo serão mantidas em sigilo, podendo ser informadas somente a você. Os resultados serão publicados em conjunto, não permitindo a identificação individual. Qualquer dúvida que você tiver sobre o estudo poderá contactar o pesquisador responsável por telefone ou pessoalmente para receber os esclarecimentos desejados.

**Eu, declaro que li e entendi todas as informações e consinto na minha participação na pesquisa descrita acima. Tenho liberdade de retirar o meu consentimento em qualquer fase da pesquisa, caso não queira continuar participando da mesma.**

Rúbrica:

Assinatura \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome legível: \_\_\_\_\_

---

**Telefone para contato com o pesquisador responsável Dr. Alexandre Braga de Miranda: (31) 3328- 5000 ou (31) 9434-1665.**

**Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas, Tel (31) 3248 4587, Alameda Ezequiel Dias, 321, Santa Efigênia, Belo Horizonte- MG**

**Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes Tel (31) 3328-5000, Rua Doutor Cristiano Resende, 2213, Bom Sucesso Belo Horizonte- MG.**

**APÊNDICE 2:** *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos indivíduos portadores do HTLV da corte GIPH (grupo 3).*



grupo interdisciplinar de pesquisa em HTLV

**GIPH**

## **CONSENTIMENTO PARA PESQUISA**

A pesquisa intitulada “Estudo Clínico, Laboratorial e Epidemiológico da Infecção pelo HTLV-1/2” em doadores de sangue da Fundação Hemominas, pretende acompanhar os doadores e seus familiares com resultados positivo ou indeterminado para o HTLV-1/2. Outros indivíduos portadores da infecção pelo HTLV-1/2, que não foram doadores de sangue da Fundação Hemominas, também poderão fazer parte do acompanhamento, se desejarem. A pesquisa se iniciou em 1997 e pretende acompanhar os participantes até 2017.

Os objetivos da pesquisa são:

- 1 – Esclarecer os riscos para a infecção e estudar a transmissão desse vírus entre familiares;
- 2 – Verificar se existem problemas de saúde que possam estar relacionados com a presença dele;
- 3 – Estudar o vírus e sua forma de relacionar com a pessoa infectada para esclarecer como ele causaria estas alterações.

Embora o HTLV-1/2 não seja um vírus novo, sua descoberta é recente e muitos aspectos precisam ser esclarecidos. Sabe-se que ele pode ser transmitido através de relações sexuais, agulhas e sangue contaminados e aleitamento materno.

Procedimentos: Sua participação neste estudo terá as seguintes etapas:

1 – Entrevista individual em consultório para investigação da presença de fatores de risco para a infecção pelo HTLV-1/2.

2 – Exame clínico para avaliação do seu estado de saúde, com possibilidade de encaminhamento para especialistas se o médico achar necessário.

3 – Coleta de sangue da veia para exames laboratoriais (hemograma, pesquisa de linfócitos atípicos, imunofenotipagem, PCR e outros testes específicos para estudo do vírus); amostras serão guardadas para o caso de haver necessidade de repetição desses exames. A picada da veia para a coleta de sangue causa leve dor local, podendo raramente haver inchaço; às vezes, ocorre um pequeno sangramento.

4 – Exames laboratoriais (sangue, fezes e urina), se indicado pelo médico.

5 - Os exames para o HTLV serão oferecidos aos seus familiares, caso você concorde.

Os resultados deste estudo serão mantidos sigilosos, podendo ser informados somente ao participante e só serão publicados em conjunto, não permitindo a identificação individual. O participante da pesquisa ou seu responsável legal tem garantia de quaisquer esclarecimentos, pelos pesquisadores responsáveis, antes e durante o curso da pesquisa.

**Eu consinto na minha participação na pesquisa descrita acima. Tenho liberdade de retirar o meu consentimento em qualquer fase da pesquisa, caso não queira continuar participando da mesma.**

---

Assinatura \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Representante legal: \_\_\_\_\_ Nome do  
participante: \_\_\_\_\_ Nome da  
mãe: \_\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_  
N.º Prontuário: \_\_\_\_\_ N.º Pesquisa: \_\_\_\_\_  
Naturalidade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_  
Escolaridade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_  
Documentos : CI: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_  
Endereço Residencial:  
Rua: \_\_\_\_\_  
\_ N.º \_\_\_\_\_  
Bairro: \_\_\_\_\_  
Cidade: \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_  
Endereço/Telefone Profissional: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

Para contato com o pesquisador: Alameda Ezequiel Dias, 321. Fone: 3248-4587  
Telefone para contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas:  
3248-4535

