

**FABIANA APARECIDA ALVES**

**Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2) e vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) em população infectada pelos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

**Área de Concentração:** Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública

**Orientadora:** Profa. Dra. Adele Caterino de Araujo

**SÃO PAULO**

**2018**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Alves, Fabiana Aparecida.

Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2) e vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) em população infectada pelos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV). / Fabiana Aparecida Alves. – 2018

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2018. Área de concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública. Orientação: Profa. Dra. Adele Caterino de Araujo.

1. Vírus 1 Linfotrópico T Humano. 2. Vírus 2 Linfotrópico T Humano  
3. HIV. 4. Vírus da hepatite B. 5. Vírus da hepatite C. 6.  
Coinfecção/epidemiologia/patologia/prevenção & controle

SES/CCD/CD-372/2018

**Trabalho realizado no Centro de  
Imunologia do Instituto Adolfo Lutz de  
São Paulo/SP da Coordenadoria de  
Controle de Doenças - Secretaria de  
Estado da Saúde de São Paulo.**

**Apoio Financeiro**

**PPSUS-FAPESP # 2012/51220-8**

**AR-FAPESP # 2016/03654-0**

**Bolsa Mestrado CAPES**

Dedico o presente trabalho aos meus amados pais: Maria e José Carlos; à querida orientadora e professora Dra. Adele Caterino de Araujo, que tornou possível estar aqui e vivenciar esta experiência tão especial. Dedico ainda, a todos aqueles que continuam buscando e sonhando.

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por me guiar até aqui; por fortalecer meu coração e pensamentos com Seu Amor; por me sustentar na fé e na oportunidade de sentir as belezas da Vida...

À minha mãe, Maria, pela força e inspiração. Por acreditar e lutar por nós. Pelo amor, abraços, risos e choros. E por “tanto” que não cabe em palavras.

Ao meu pai, José Carlos, pelos olhares afetuosos, ternura e gentileza; pelas lembranças. Por me amar e amar aos outros com um coração tão bonito e generoso...

Sou imensamente grata à orientadora e professora Dra. Adele Caterino de Araujo, por me estender a mão, concedendo a chance de viver este momento único e especial; por transparecer sentimentos de profundo respeito, carinho e dedicação ao próximo; por toda a paciência e compreensão, e por nos presentear com estímulos valiosos - os quais levarei comigo com grande apreço - para a vida pessoal e profissional.

À querida Karoline Rodrigues Campos, por ter me acolhido com cordialidade, por se revelar como um forte exemplo de profissional, e por todo o apoio, conselhos e demonstrações de carinho. Da mesma forma, agradeço aos seus pais, Sr. Francisco e Sra. Generosa, por terem me recebido em sua casa quando precisei. Agradeço especialmente pela simpatia e palavras de conforto da Sra. Generosa.

Aos meus estimados amigos do Instituto Adolfo Lutz de Taubaté (São Paulo), onde participei do Programa de Aprimoramento Profissional

(PAP - 2016), por todo incentivo e confiança; por me apoiarem na busca pelos sonhos. Meus sinceros agradecimentos à Paula, Ana Cristina, Paulo, Fernanda, Andréa, Silvia, Dirce, Rogério, Leonel, Karen, João, Zegeder, Wladimir, Bia, Dora, Ara, Rossana, Águida, Fábio, e a todos que estiveram ao meu lado durante esse período tão importante na minha vida. Agradeço também a toda a equipe do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, especialmente aos profissionais do Centro de Imunologia.

A todos os educadores do Programa da Pós-Graduação, pelos ensinamentos e incentivos.

Aos membros da Banca de Qualificação, Prof. Dr. Marcos Vinícius da Silva, Prof. Dr. José Eduardo Levi e Profa. Dra. Mariana Cavalheiro Magri, pelas valiosas sugestões e correções no texto.

À Tirces: sempre atenciosa e disposta a ajudar.

À Dra. Regina Célia Moreira e ao Marcílio Figueiredo Lemos, por toda assistência e parceria, fundamentais na realização deste trabalho.

Agradeço, ainda, à amiga Diele, cuja presença foi imprescindível durante essa fase de aprimoramento. Sou grata pelos momentos de alegria e esperança compartilhados; por todo amparo e amizade.

Ao Phillip, pelo reencontro; por espalhar uma energia tão rara e bela; por me alentar e ser essencial ao meu crescimento espiritual; pelo olhar calmo e cuidadoso.

À minha amiga Laís, pelo altruísmo. Por me ajudar a enxergar com compaixão e doçura.

À - mais que linda - amiga Naéli, pelo suporte, fidelidade, e por estar comigo sempre, há tanto tempo...

Ao casal de amigos Vanessa e Bruno, por permanecerem ao meu lado ao longo desses anos, e por dividirem comigo momentos de alegria.

A todos os amigos genuínos, que mesmo distantes em presença física, permanecem nas minhas melhores lembranças, caminhando junto e me amparando com pensamentos de luz.

Ao Wilson, a quem devo enorme gratidão e reconhecimento. Obrigada por todos os momentos em que estive ao meu lado. Por toda forma de auxílio. Pelo amor doado. Você contribuiu grandemente para que eu chegasse até aqui. Sua presença é infindável em meu coração. Muito obrigada!

À memória de minha eterna e prezada "madrasta", Terezinha. Por sua luta, bondade e acolhimento. Te amo para sempre.

Enfim, reitero meus agradecimentos a Deus: por me enviar pessoas tão extraordinárias, as quais vêm a mim como abrigo nesta caminhada, tempo e lugar...

## Resumo

### **Alves, FA. Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2) e vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) em população infectada pelos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV)**

Os vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 (HTLV-1) e 2 (HTLV-2), assim como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) compartilham vias de transmissão, portanto coinfeções por estes vírus podem acontecer e alterar o curso das doenças a eles relacionadas. O presente estudo avaliou a prevalência de infecção por HTLV-1/2 em população com hepatite B e C, infectada ou não pelo HIV, e o impacto das coinfeções na viremia HBV e HCV. O estudo foi realizado em 1.244 amostras de plasma/soro enviadas ao Instituto Adolfo Lutz de São Paulo para determinação de carga viral (CV) de HBV e HCV: 622 de pacientes com HBV (G1, 327 homens e 295 mulheres, média de idade 45,8 anos) e 622 de pacientes com HCV (G2, 343 homens e 279 mulheres, média de idade de 50,8 anos). A triagem de HTLV-1/2 foi realizada por ensaio imunoenzimático (EIA HTLV-I/II, Gold ELISA, REM) e confirmadas por *Western Blot* (HTLV BLOT 2.4, MP Biomedicals) e imunoensaio de linha (INNO-LIA HTLV-I/II, Fujirebio). A pesquisa de infecção por HIV foi realizada por teste imunocromatográfico (*kit* Rapid Check HIV 1 e 2, NDI, Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil) seguido do EIA (GS HIV-1/HIV-2 Plus O EIA, Bio-Rad). A infecção por HTLV-1 foi confirmada em 25 amostras (cinco no G1 e 20 no G2). A infecção por HTLV-2 foi detectada em 16 amostras (três no G1 e 13 no G2). O ensaio INNO-LIA confirmou infecção por HTLV-1 em 16,0% e HTLV-2 em 62,5% das amostras que resultaram padrão indeterminado à análise por *Western Blot*. A prevalência geral de HTLV-1/2 nos pacientes com HBV foi de 1,3% (0,8% para HTLV-1 e 0,5% para HTLV-2) e nos com HCV 5,3% (3,2% para o HTLV-1 e 2,1% para o HTLV-2). Em relação à infecção HIV, no G1, 6,7% resultaram HIV-soropositivos sendo que nos casos de coinfeção HBV/HTLV, esse percentual foi de 87,5%. Em

relação ao G2, 7,9% resultaram HIV-soropositivos e nos coinfectedados HCV/HTLV, 27,3%. Não houve diferença estatisticamente significativa nos grupos de estudo em relação à sorologia HTLV e HIV e a idade dos pacientes, tampouco ao sexo; nas análises realizadas  $p>0.05$ . Digno de nota, nos pacientes com a coinfeção HBV/HTLV, apenas um não tinha a infecção HIV, enquanto nos pacientes com a coinfeção HCV/HTLV, 72,7% eram HIV-soronegativos. Quanto a CV de HBV e HCV, no G1 não foi possível uma análise comparativa entre grupos devido ao pequeno número de casos de coinfeção, no entanto, no G2 houve associação de maior CV de HCV no sexo masculino e nos casos de coinfeção por HIV e/ou HTLV-1. Ao contrário, houve associação estatisticamente significativa de menor CV de HCV em mulheres e na coinfeção HCV/HTLV-2, fazendo supor que os HIV e HTLV-1 aumentam a viremia HCV e o HTLV-2 diminui a viremia HCV. Os resultados obtidos destacam a necessidade da pesquisa de HTLV-1/2 em pacientes com hepatites B e C, especialmente em áreas onde o HTLV-1 e HTLV-2 são endêmicos, como o Brasil. Tomando como base os resultados obtidos, sugere-se incluir a sorologia para HTLV-1/2 na bateria de testes de seguimento de pacientes com hepatites virais no Brasil, independentemente de seu status HIV.

**Palavras Chave:** vírus linfotrópico de células T humanas dos tipos 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2); vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1); vírus das hepatites B e C (HBV e HCV); coinfeção.

## **Abstract**

### **Prevalence of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in patients infected with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV)**

The human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) as well as the human immunodeficiency virus (HIV) and the hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) share routes of virus transmission; thus co-infections with such viruses can occur and alter the course of subsequent diseases. The present study aimed at evaluating the prevalence of HTLV-1/-2 in blood samples of individuals with hepatitis B and C, infected or not by HIV, and the impact of co-infections on the HBV and HCV viremia. The study was conducted with 1,244 plasma/serum samples sent to Instituto Adolfo Lutz of São Paulo for measuring HCV and HBV viral load (VL): 622 from HBV-infected patients (G1, 327 male and 295 female, median age 45.8 years), and 622 from HCV-infected patients (G2, 343 male and 279 female, median age 50.8 years). HTLV-1/-2 antibodies were screened by enzyme immunoassay (EIA, HTLV-I/II, Gold ELISA, REM), and confirmed by Western blot (HTLV BLOT 2.4, MP Biomedicals), and line immunoassay (INNO-LIA HTLV-I/II, Fujirebio). The HIV infection was detected by immunochromatographic assay (Rapid Check HIV 1 e 2, NDI, Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil) and by EIA (GS HIV-1/HIV-2 Plus O EIA, Bio-Rad). HTLV-1 was confirmed in 25 samples (5 in G1 and 20 in G2). HTLV-2 was detected in 16 samples (3 in G1 and 13 in G2). The INNO-LIA assay confirmed HTLV-1 infection in 16.0% and HTLV-2 in 62.5% of samples that resulted indeterminate in Western Blot analysis. The overall prevalence of HTLV-1/2 in patients infected with HBV was 1.3% (0.8% HTLV-1 and 0.5% HTLV-2), and in patients infected with HCV was 5.3% (3.2% HTLV-1 and 2.1% HTLV-2). In relation to HIV, in G1 6.7% were HIV-seropositive, and in HBV/HTLV-co-infected patients 87.5%. In G2, 7.9% were HIV-seropositive, and among HCV/HTLV-co-infected patients 27.3%. No difference among

groups according to HTLV-1/2 and HIV serological results and the age and sex of patients was detected; in all conducted analysis  $p > 0.05$ . Of note, in HBV/HTLV-co-infected patients, only one of them was not HIV-1-seropositive, while in HCV/HTLV-co-infected patients 72.7% were HIV-1-seronegative. According to viral load results, in G1 it was not possible to analyze the data because of the low number of co-infected individuals. On the other hand, in G2, associations of high HCV viral load in males, and in HIV-1 and/or HTLV-1 co-infections were detected. Conversely, females and HTLV-2 co-infected patients disclosed the minor HCV loads. Overall HIV and/or HTLV-1 seem to increase the HCV viremia, while the HTLV-2 decreases the HCV viremia. The obtained results emphasize the need for searching HTLV-1/-2 infections in patients with hepatitis B and C, especially in areas where HTLV-1 and HTLV-2 are endemic, such as Brazil. Taking into account the found results, it is suggested including the serology for HTLV-1/-2 in the tests battery for following up the hepatitis virus infected-patients in Brazil, regardless their HIV status.

**Key-words:** human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2); human immunodeficiency virus 1 (HIV-1), hepatitis B and C virus (HBV and HCV); co-infection.

## Lista de Abreviaturas e Siglas

<b>AIDS</b>	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i> - síndrome da imunodeficiência adquirida
<b>ATL</b>	<i>adult T-cell leukemia/lymphoma</i> - leucemia/linfoma de células T do adulto
<b>BCIP/NBT</b>	5-bromo-4-cloro-3-indol fosfato/ <i>nitrobluetetrazolium</i>
<b>CCD</b>	Coordenadoria de Controle de Doenças
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> - Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos
<b>CD4</b>	<i>Cluster of differentiation 4</i> - Grupamento de diferenciação 4
<b>CD8</b>	<i>Cluster of differentiation 8</i> - Grupamento de diferenciação 8
<b>CRT</b>	Centro de Referência e Treinamento em DST/AIDS
<b>CV</b>	Carga Viral
<b>DO/cut-off</b>	densidade óptica/ponto de corte de reação imunoenzimática que define a positividade ou negatividade da amostra analisada
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>DST</b>	Doenças Sexualmente Transmissíveis
<b>EIA</b>	<i>enzyme immune assay</i> - ensaio imunoenzimático
<b>env</b>	região genômica que codifica o envelope viral
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>gag</b>	região genômica que codifica proteína do <i>core</i> viral
<b>gp</b>	Glicoproteína
<b>HBV</b>	<i>hepatitis B virus</i> - vírus da hepatite B
<b>HCV</b>	<i>hepatitis C virus</i> - vírus da hepatite C
<b>HGI</b>	<i>hepatocyte growth inhibitory factor</i> - fator inibidor do crescimento de hepatócitos

<b>HIV</b>	<i>human immunodeficiency virus</i> - vírus da imunodeficiência humana
<b>HIV-1</b>	<i>human immunodeficiency virus type I</i> - vírus da imunodeficiência humana do tipo 1
<b>HIV-2</b>	<i>human immunodeficiency virus type II</i> - vírus da imunodeficiência humana do tipo 2
<b>HSH</b>	Homens que fazem sexo com homens (indivíduos do sexo masculino homossexuais)
<b>HTLV</b>	<i>human T-cell lymphotropic virus</i> - vírus linfotrópico de células T humanas
<b>HTLV-1</b>	<i>human T-cell lymphotropic virus type I</i> - vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1
<b>HTLV-2</b>	<i>human T-cell lymphotropic virus type II</i> - vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 2
<b>IAL</b>	Instituto Adolfo Lutz
<b>Ig (G)</b>	imunoglobulina de classe G
<b>IL28B</b>	Interleucina 28, isoforma B
<b>INNO-LIA</b>	<i>Innogenetics line immuno assay</i> - imunoensaio de linha da companhia Innogenetics
<b>Kit</b>	conjunto de reagentes
<b>LAV</b>	<i>Lymphadenopathy-associated virus</i> – vírus associado à linfadenopatia
<b>n</b>	número de amostras
<b>nm</b>	nanômetros (unidade de medida)
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>p</b>	probabilidade de significância estatística
<b>p</b>	Proteína
<b>rgp</b>	<i>recombinant glycoprotein</i> - Glicoproteína recombinante

<b>RNA</b>	<i>ribonucleic acid</i> - ácido ribonucleico
<b>SIGH</b>	Sistema de Informação e Gestão Hospitalar
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TARV</b>	Terapia antirretroviral
<b>Th1</b>	<i>T-helper cells type 1</i> - células T-auxiliares do tipo 1
<b>Th2</b>	<i>T-helper cells type 2</i> - células T-auxiliares do tipo 2
<b>TSP/HAM</b>	<i>tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated mielopathy</i> - paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1
<b>UDI</b>	Usuários/Usos de Drogas Injetáveis
<b>UNAIDS</b>	<i>Joint United Nations Program on HIV/AIDS</i> - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids
<b>vs</b>	<i>versus</i>
<b>WB</b>	<i>Western Blot</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> - Organização Mundial de Saúde

## **Lista de Tabelas e Figuras**

**Figura 1.** Distribuição dos principais focos de infecção por HTLV-1 espalhados pelo mundo e estimativa do número de infectados com base em dados publicados obtidos de gestantes, bancos de sangue e diferentes populações de adultos. **22**

**Figura 2.** Distribuição mundial do número de pessoas vivendo com HIV no período de 1990 – 2016. **27**

**Figura 3.** Distribuição geográfica de casos de infecção crônica por HBV. **33**

**Figura 4.** Prevalências estimadas de infecção por HCV pelo mundo. **38**

**Figura 5.** Regiões do estado de São Paulo referentes às localizações dos serviços de saúde que encaminharam as amostras de plasma ao Laboratório de Hepatites Virais para a quantificação da carga viral de HBV. O número de amostras enviadas por cada região está destacado no mapa. **50**

**Figura 6.** Regiões do estado de São Paulo referentes às localizações dos serviços de saúde que encaminharam as amostras de soro ao Laboratório de Hepatites Virais para a quantificação da carga viral de HCV. O número de amostras enviadas por cada região está destacado no mapa. **51**

**Figura 7.** Ilustração dos perfis das bandas nas tiras de nitrocelulose observados em resultados do teste *Western Blot* (HTLV BLOT 2.4, Genelabs). **54**

**Figura 8.** Ilustração da disposição das bandas referentes aos controles e antígenos do HTLV (não-tipo-específicos e tipo-específicos) na tira de nylon (INNO-LIA). **56**

**Figura 9.** Representação dos perfis de bandas encontrados nos resultados obtidos no teste INNO-LIA. **56**

**Tabela 1.** Resultados obtidos com a sorologia para a infecção por HTLV-1/-2 e HIV nas amostras de soro/plasma de indivíduos infectados por HBV e HCV dos anos de 2014-2015, na região de estudo. **60**

**Figura 10.** Distribuição em percentagem de casos de infecção por HBV e co-infecção HBV/HTLV-1/-2 dos anos de 2014-2015, segundo faixa etária da população de estudo. **61**

**Figura 11.** Distribuição em percentagem de casos de infecção por HCV e co-infecção HCV/HTLV-1/-2 dos anos de 2014-2015, segundo faixa etária da população de estudo. **62**

**Tabela 2.** Características da população infectada pelo HBV dos anos de 2014-2015 da região de estudo e, resultados da carga viral de HBV de acordo com o sexo e grupo viral (HBV-mono e HBV-coinfectados por HIV e/ou HTLV). **64**

**Tabela 3.** Características da população infectada pelo HCV dos anos de 2014-2015 da região de estudo e, resultados da carga viral de HCV de acordo com o sexo e grupo viral (HCV-mono e HCV-coinfectados por HIV e/ou HTLV). **66**

# Índice

Resumo

Abstract

<b>1. Introdução</b>	<b>20</b>
<b>1.1. Vírus linfotrópico de células T humanas (<i>human T- cell lymphotropic virus</i> - HTLV)</b>	<b>20</b>
1.1.2. Prevalência da infecção por HTLV	22
1.1.3. Vias de transmissão do HTLV	24
<b>1.2. Vírus da imunodeficiência humana (<i>human immunodeficiency virus</i> - HIV)</b>	<b>25</b>
1.2.1. Prevalência da infecção por HIV	27
1.2.2. Vias de transmissão do HIV	28
<b>1.3. Vírus da hepatite B (<i>hepatitis B virus</i> - HBV)</b>	<b>29</b>
1.3.1. Prevalência da infecção por HBV	31
1.3.2. Vias de transmissão do HBV	34
<b>1.4. Vírus da hepatite C (<i>hepatitis C virus</i> - HCV)</b>	<b>35</b>
1.4.1. Prevalência da infecção por HCV	37
1.4.2. Vias de transmissão do HCV	39
<b>1.5. Coinfecções</b>	<b>40</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>48</b>
2.1. Objetivo Geral	48
2.2. Objetivos Específicos	48

<b>3. Material e Métodos</b>	<b>49</b>
<b>3.1. Casuística</b>	<b>49</b>
<b>3.2. Métodos</b>	<b>52</b>
<b>3.2.1. Triagem sorológica para HTLV-1/2</b>	<b>52</b>
<b>3.2.2. Testes confirmatórios para HTLV-1/2</b>	<b>52</b>
<b>3.2.2.1. WESTERN BLOT</b>	<b>52</b>
<b>3.2.2.2. INNO-LIA</b>	<b>54</b>
<b>3.2.3. Triagem sorológica para HIV-1/-2</b>	<b>57</b>
<b>3.2.3.1. Teste imunocromatográfico</b>	<b>57</b>
<b>3.2.3.2. Teste imunoenzimático</b>	<b>57</b>
<b>3.2.4. Análise estatística</b>	<b>58</b>
<b>3.2.5. Aspectos éticos</b>	<b>58</b>
<b>4. Resultados</b>	<b>59</b>
<b>4.1. Reatividade para o HTLV</b>	<b>59</b>
<b>4.2. Reatividade para o HIV</b>	<b>60</b>
<b>4.3. Idade e Sexo</b>	<b>61</b>
<b>4.4. Carga Viral (<math>\log_{10}</math>) dos pacientes infectados pelo HBV</b>	<b>62</b>
<b>4.5. Carga Viral (<math>\log_{10}</math>) dos pacientes infectados pelo HCV</b>	<b>65</b>
<b>5. Discussão</b>	<b>67</b>

<b>6. Considerações finais</b>	<b>76</b>
<b>7. Conclusões</b>	<b>78</b>
<b>8. Referências</b>	<b>79</b>
<b>9. Anexos</b>	<b>99</b>
<b>9.1. Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética do IAL</b>	<b>99</b>

# 1. Introdução

## 1.1. Vírus linfotrópico de células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus - HTLV*)

O HTLV do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus isolado em seres humanos, sendo encontrado em um paciente com doença rara, descrita como linfoma cutâneo de células T, em 1980. É classificado como um retrovírus oncogênico do tipo C (Poiesz et al., 1980; Weiss, 1996). Além disso, foi associado à entidade clínica hematológica leucemia/linfoma de células T do adulto (*adult T cell leukemia/lymphoma*, ATL), a qual fora anteriormente descrita por Kiyoshi Takatsuki e colaboradores, em 1977, no Japão. Outrossim, o HTLV-1 foi relacionado à paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (*tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy*, TSP/HAM), uma doença neurológica crônica que atinge a medula espinhal, e pode causar contrações involuntárias e incapacidade de controle muscular, acometendo os membros inferiores (Ribas & Melo, 2002; Gallo, 2005; Kroon & Proietti, 2015). Ademais, o HTLV-1 pode ocasionar incontinência urinária, bem como, inflamações como dermatite, polimiosite, artrite, além da maior propensão a estrogiloidíase, decorrente de uma resposta imunossupressora provocada pela infecção viral (La Grenade et al., 1990; Takatsuki, 2005; Rocha et al., 2007; Romanelli et al., 2010).

Posteriormente, em 1982, foi isolado o HTLV do tipo 2 (HTLV-2) a partir de células pilosas obtidas de um paciente com tricoleucemia de células T (Kalyanaraman et al., 1982; *apud* Gallo, 2005). Quanto ao potencial patogênico, o HTLV-2 difere do HTLV-1, visto que é fracamente associado a doenças neurológicas humanas, com poucos casos conhecidos (Araujo & Hall, 2004; Banerjee et al., 2007; Brasil, Ministério da Saúde, 2013).

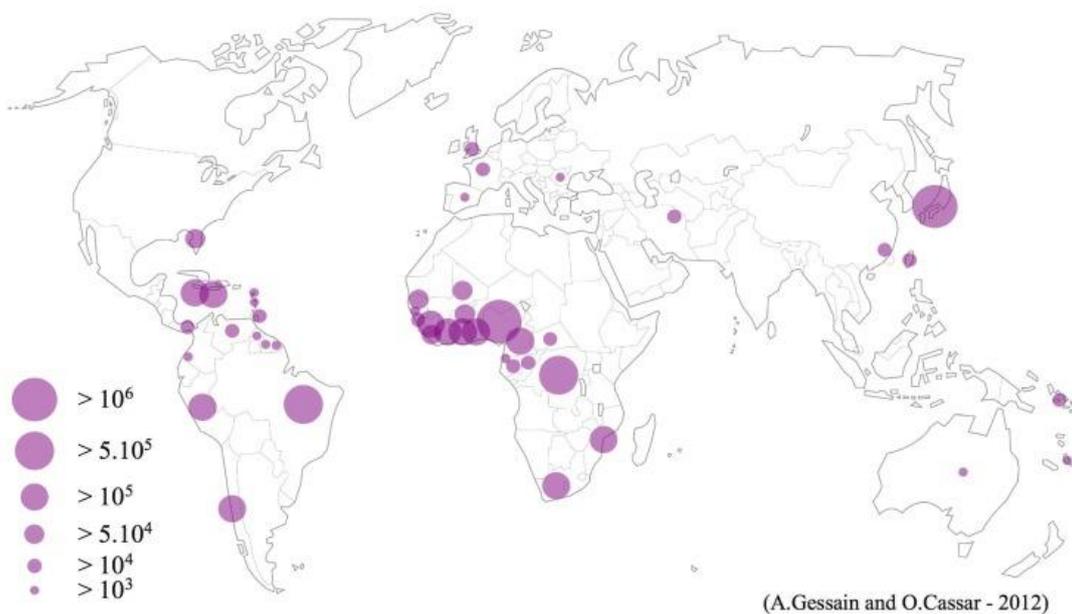
O HTLV-1 infecta, preferencialmente, os linfócitos T CD4+, e, diferentemente do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), a infecção por esse retrovírus não ocasiona a lise das células hospedeiras, ao contrário, pode provocar a imortalização das mesmas. Os mecanismos envolvidos neste processo utilizam proteínas virais, que desencadeiam a ativação de vias capazes de promover a persistência de células infectadas por ativar processos mitóticos e inibir supressores tumorais, favorecendo a proliferação e a presença de mutações em células T CD4+ infectadas, e conseqüentemente, o surgimento da ATL. Ainda, o desencadeamento de uma resposta imune de células T exacerbada pode induzir o surgimento da doença inflamatória TSP/HAM (Carpentier et al., 2015; Mendoza et al., 2017).

Em contrapartida, o HTLV-2 apresenta tropismo preferencial por células T CD8+, não obstante possa infectar as células hospedeiras através dos mesmos receptores celulares utilizados pelo HTLV-1 (Ijichi et al., 1992; Melamed et al., 2014). Embora menos associado a doenças, existe relatos de casos de doença neurológica associada ao HTLV-2 e doenças infecciosas e linfoproliferativas em alguns indivíduos infectados. Alguns estudos sugerem que o HTLV-2 pode provocar uma doença denominada “mielopatia associada ao HTLV-2”, a qual apresenta os mesmos sintomas da síndrome neurológica (TSP/HAM) causada pelo HTLV-1, porém, com manifestação moderada e progressão mais lenta (*apud* Carneiro-Proietti, 2015). Em um estudo realizado em 2002 no Brasil, foi descrito um caso de mielopatia associada à infecção pelo HTLV-2 em uma paciente do sexo feminino com 55 anos de idade (Silva et al., 2002). Outrossim, o HTLV-2 foi associado a um quadro de leucemia mielóide aguda, em pesquisa conduzida no Chile (Barrientos et al., 2011 *apud* Carneiro-Proietti, 2015), bem como, ao aumento na incidência de bronquite, pneumonia, infecções de bexiga e rins, tuberculose, e parasitose (Murphy et al., 1999; Furtado et al., 2013). Além disso, em um trabalho realizado por Biswas et al. (2010), com doadores de sangue infectados por HTLV-I/-II nos Estados Unidos, foi identificado

aumento do risco de mortalidade, principalmente relacionado ao câncer, entre pacientes infectados por HTLV do tipo 2, quando comparados com indivíduos soronegativos para o HTLV.

### 1.1.2. Prevalência da infecção por HTLV

No tocante à prevalência mundial do HTLV-1, há uma estimativa de 15 a 20 milhões de pessoas infectadas, entretanto, a maioria permanece em estado assintomático (Gessain & Cassar, 2012; Viana et al., 2014). Os locais onde existe maior número de indivíduos infectados referem-se a regiões da África, América do Sul, Melanésia, ilhas do Caribe, e sudoeste do Japão, sendo esta a área com maior incidência de casos de ATL (Gessain & Cassar, 2012).



**Figura 1.** Distribuição dos principais focos de infecção por HTLV-1 espalhados pelo mundo e estimativa do número de infectados com base em dados publicados obtidos de gestantes, bancos de sangue e diferentes populações de adultos. **Fonte:** Gessain & Cassar, 2012.

O Brasil é considerado o país latino-americano que apresenta o maior número absoluto de pessoas infectadas por HTLV-1 e -2. Com base apenas em dados publicados, estimou-se em até 800.000 pessoas infectadas pelo HTLV-1 no país (Gessain & Cassar, 2012). Porém, cabe ressaltar que este número pode estar subestimado, e ser pelo menos o dobro, conforme relatado por Willems e colaboradores, em um estudo publicado em 2017. De fato, Catalan-Soares et al. (2005) estimaram em 2 a 2,5 milhões de pessoas infectadas por HTLV, no Brasil, e, levando-se em consideração a falta de dados publicados, principalmente sobre a infecção por HTLV-2, este dado pode estar correto.

As prevalências de infecção por HTLV-1/2 variam, dependendo de fatores como a localização geográfica, o *background* genético dos indivíduos, e o comportamento de risco individual. A infecção por HTLV-1 está presente em menor frequência na região sul do país, sendo as regiões norte e nordeste as que apresentam as maiores prevalências. A cidade de Salvador, Bahia, é considerada a cidade brasileira com maior prevalência de infecção por HTLV-1, e isto se deve provavelmente ao intenso tráfico de escravos que ocorreu para a região nordeste do país durante os séculos XVII e XIX (Galvão-Castro et al., 1997; Catalan-Soares et al., 2005; Proietti et al., 2005; Dourado et al., 2007; Moxoto et al., 2007; Gessain & Cassar, 2012; Carneiro-Proietti, 2015).

Quanto ao HTLV-2, possui maior distribuição em alguns países da Europa e regiões norte e sul-americanas (Willems et al., 2017). É prevalente em populações indígenas da Australásia e Américas, em algumas tribos de pigmeus na África, e em usuários de drogas ilícitas injetáveis (UDI), infectados ou não por HIV, das áreas urbanas da Europa, Estados Unidos e América Latina (Roucoux & Murphy, 2004; Paiva & Casseb, 2015). No Brasil, é endêmico em população de ameríndios da região amazônica e em UDI, principalmente nos infectados pelo HIV (Caterino-de-Araujo et al., 1998;

Alcântara et al. 2003; Ishak et al., 2003; Morimoto et al., 2005, 2007; Magri et al., 2013; Paiva & Casseb, 2015).

Contudo, é válido ressaltar que, embora a infecção pelo HTLV seja considerada endêmica no Brasil e esteja relacionada a doenças que representam alta morbidade e mortalidade aos infectados, sua notificação não é compulsória no país. Apesar disso, desde 1993 a sorologia para HTLV-1/2 tornou-se obrigatória em bancos de sangue do Brasil (Portaria 1376) e, desde 2014, o Ministério da Saúde recomenda a realização da sorologia para HTLV-1/2 ao menos uma vez, durante o acompanhamento de pacientes com HIV (Brasil, Ministério da Saúde, 1993; Brasil, Ministério da Saúde, 2014a).

A prevalência da infecção por HTLV parece ser maior entre as pessoas com idade mais elevada, provavelmente pelo acúmulo de exposições ao longo da vida e/ou ao fato de terem se infectado em período anterior à introdução da sorologia para HTLV em bancos de sangue no país (Brasil, Ministério da Saúde, 2013).

### **1.1.3. Vias de transmissão do HTLV**

O HTLV-1 pode ser transmitido através das vias sexual, parenteral (transfusão sanguínea, UDI, transplante) e perinatal. A transmissão por via sexual tem demonstrado ser mais eficiente do homem para a mulher, de acordo com pesquisas, e é correlacionada principalmente aos hábitos de comportamento individual, incluindo sexo desprovido de proteção e múltiplos parceiros sexuais. No que diz respeito à via parenteral, pode-se ressaltar que a transmissão está relacionada à transfusão de componentes celulares sanguíneos infectados com o vírus, e é apontada como uma via bastante eficaz. No entanto, a incidência de casos tem diminuído desde a implantação da triagem sorológica do HTLV em bancos de sangue no Brasil, desde 1993.

Não obstante, outra forma importante de transmissão por essa via é decorrente do compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas entre os UDI (Gonçalves et al., 2010; Horiguchi et al., 2014; Carneiro-Proietti, 2015; Mendoza et al., 2017).

Quanto à via perinatal, a rota de transmissão ocorre principalmente através do aleitamento materno, devido à presença de linfócitos infectados no leite, os quais são transferidos à criança. Estima-se que haja uma eficiência de transmissão da infecção, da mãe para o filho, em torno de 20%. Nessa situação, a eficiência da transmissão pode ser relacionada a fatores como a alta carga proviral materna e o tempo prolongado da amamentação (Romanelli et al., 2010; Mendoza et al., 2017). Cabe salientar que embora mães HTLV-soropositivas devam ser aconselhadas a não amamentar seus bebês, não existe a recomendação oficial pelo Ministério da Saúde do Brasil quanto a isto, pois implicaria na obrigatoriedade da sorologia para HTLV durante o pré-natal, e no fornecimento de fórmula láctea infantil pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

## **1.2. Vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus* - HIV)**

O HIV foi isolado em 1983 por dois grupos de pesquisadores independentes, um francês liderado por Luc Montagnier, do Instituto Pasteur de Paris (Barre-Sinoussi et al., 1983) e outro norte-americano comandado por Robert Gallo do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (Gallo et al., 1984). Este vírus tornou-se conhecido como o agente causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immune deficiency syndrome*, AIDS). Inicialmente, o vírus foi denominado LAV (*lymphadenopathy-associated virus*) pelos franceses e HTLV-III pelos americanos. Em 1985, com a finalidade de uniformizar a terminologia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) oficializou o nome de vírus da

imunodeficiência humana (HIV). Porém, a AIDS já havia sido reconhecida no ano de 1981 em homossexuais masculinos da cidade de Nova Iorque e de São Francisco, que apresentavam infecções oportunistas como a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e o Sarcoma de Kaposi (CDC, 1981; Gallo, 2002; Gallo & Montagnier, 2003; Dourado et al., 2007). Em 1986 foi identificado um segundo vírus em pacientes com AIDS do Oeste Africano (HIV-2), bem menos agressivo e sem importância epidemiológica para o Brasil e para a maioria dos países em todo o mundo (Clavel et al., 1986). Assim, passou-se a utilizar apenas a sigla HIV/AIDS para denotar a infecção e doença por HIV-1/-2, embora a epidemia no Brasil seja por HIV-1.

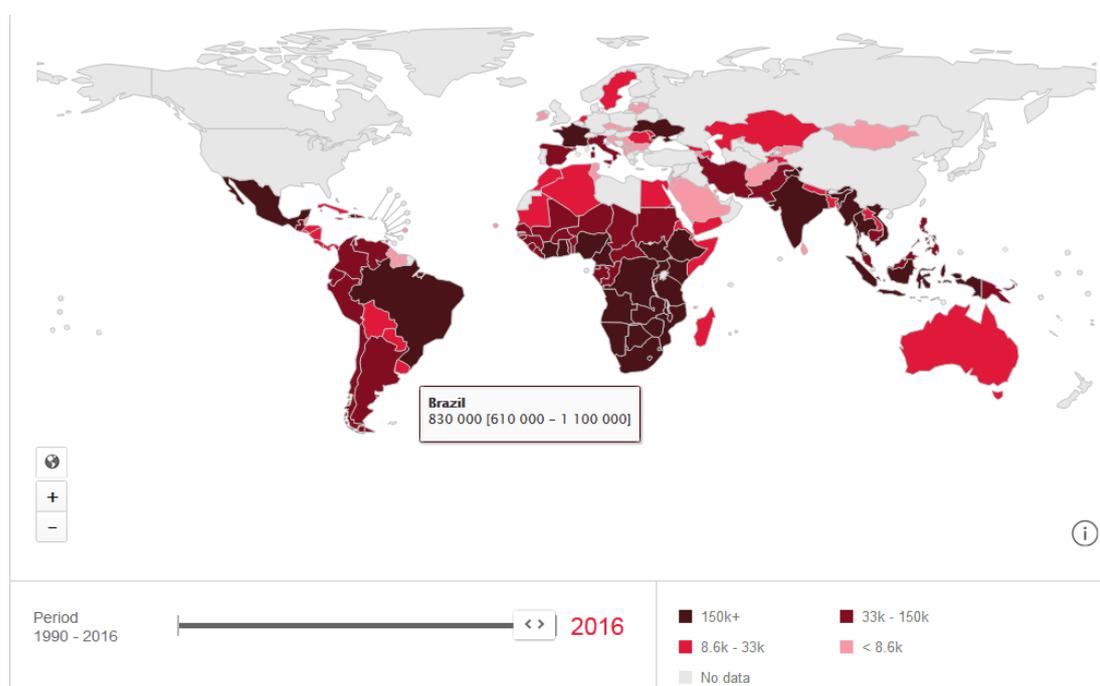
No Brasil a luta contra a AIDS teve um marco importante no ano de 1983, quando foi criado o primeiro Programa de Controle da AIDS, pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, sendo então o primeiro estado a oferecer atendimento especializado às vítimas da doença e a implantar o monitoramento dos níveis de células T CD4+; dado importante no diagnóstico da síndrome (Laurindo-Teodorescu & Teixeira, 2015). O primeiro caso de AIDS foi documentado em 1980, em São Paulo, tornando-se, a partir de então, incidente em todos os estados brasileiros. Após a confirmação de um número expressivo de pessoas infectadas pelo vírus, no ano de 1985, foi criado o “Programa Nacional da AIDS”, pelo Ministério da Saúde, no intuito de estabelecer no país, normas e diretrizes, para o enfrentamento à epidemia da doença. Com o passar do tempo o Programa passou a dar suporte e apoio na estruturação de serviços em outros estados, dando em meados de 1996 o acesso universal e gratuito à terapia antirretroviral (TARV), o que ocasionou um aumento significativo da sobrevivência dos pacientes, e diminuição da morbidade e mortalidade por AIDS (Hallal et al., 2010). Posteriormente, em 1999, foi estabelecida a “Política Nacional de DST/AIDS”, visando coordenar os planos inerentes ao Programa, com embasamentos nos parâmetros do SUS, na pretensão de diminuir a incidência dos casos, bem como, assegurar uma maior qualidade de vida à população infectada pelo HIV e por outras doenças sexualmente

transmissíveis. A infecção por HIV é de notificação compulsória nos bancos de sangue do país desde 1988 (Carvalho, 1989; Dourado et al., 2007; Souza et al., 2010).

Na infecção HIV-1, ocorre uma queda no número de linfócitos T CD4+, devido a fatores resultantes da invasão viral à célula hospedeira, que incluem a lise celular, apoptose e reação citotóxica. Visto que os linfócitos T CD4+ atuam de forma importante na resposta imunológica, um maior declínio dessas células leva o paciente à AIDS (Canini et al., 2004).

### 1.2.1. Prevalência da infecção por HIV

De acordo com as estatísticas globais do HIV, segundo os dados mais recentes da UNAIDS - *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (2017), até o ano de 2016, 36,7 milhões de pessoas estavam infectadas com o vírus.



**Figura 2.** Distribuição mundial do número de pessoas vivendo com HIV no período de 1990 - 2016. **Fonte:** UNAIDS, disponível em: <http://aidsinfo.unaids.org>

No Brasil, de 1980 a junho de 2017, foram identificados 882.810 casos de AIDS; e de 2007 até junho de 2017, 194.217 casos, distribuídos da seguinte forma: 96.439 (49,7%) casos notificados na região Sudeste, 40.275 (20,7%) na região Sul, 30.297 (15,6%) no Nordeste, 14.275 (7,4%) no Norte, e 12.931 (6,7%) na região Centro-oeste do país. Ademais, quando observados os dados segundo sexo, foram relatados durante esse período, 67,9% de casos de infecção por HIV-1 em indivíduos do sexo masculino e 32,1% referiram-se ao sexo feminino. Desde 2009, tem-se notado uma redução gradual nos casos de AIDS em mulheres e um aumento nos casos de AIDS em homens. Quanto à idade, foi constatado um maior número de casos (52,5%) para aqueles na faixa etária de 20 a 34 anos, durante o período de 2007 a 2017. No que diz respeito às vias de contaminação, 96,1% dos casos de infecção em homens foram provenientes de transmissão por via sexual, sendo 48,9% correspondente às relações homossexuais, 37,6% às relações heterossexuais, e 9,6% às bissexuais; e 2,9% foram referentes ao UDI. Já em relação às mulheres, 96,8% infectaram-se por via sexual e 1,7% através de UDI (Brasil, Ministério da Saúde, 2017a).

Concordando com os dados do Ministério da Saúde, um estudo recente mostrou aumento no número de infecções por HIV-1 e HTLV-1/2 em São Paulo, na segunda e terceira décadas de vida, principalmente em homens. Isto é preocupante uma vez que adolescentes e adultos jovens vêm se infectando por estes retrovírus provavelmente pelas relações sexuais desprotegidas (Caterino-de-Araujo & Campos, 2017). A vigilância dessas retrovirose nesta faixa etária deve ser motivo de preocupação e de adoção de medidas de educação e controle pelo Ministério da Saúde do Brasil.

### **1.2.2. Vias de transmissão do HIV**

São consideradas como vias de transmissão do HIV-1, a sexual, a parenteral e a perinatal, de modo que, a transmissão sexual é denotada como a principal forma de exposição ao vírus, no mundo todo. A transmissão entre homens que fazem sexo com homens (HSH) tem se acentuado significativamente, em termos globais, e no Brasil, a prevalência de infecção pelo HIV-1 nessa população é apontada como cerca de 22 vezes maior em relação à população geral. Outrossim, outra via bastante eficiente, demonstrando forte associação à infecção por HIV-1 e representando importância principalmente em regiões da Ásia, América Latina e Caribe, refere-se ao UDI, por meio do compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas. Entretanto, de acordo com os dados mais recentes do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, a proporção de UDI tem diminuído ao longo dos anos em todo o Brasil, apresentando 3,2% dos casos em homens e 1,9% dos casos em mulheres no ano de 2016. Ainda, a via parenteral engloba a transmissão através de transfusões sanguíneas, sendo essa forma pouco frequente atualmente, devido à adoção de medidas de controle em bancos de sangue no mundo todo. A transmissão perinatal pode ocorrer durante a gestação, o parto ou a amamentação, entretanto também tem diminuído no Brasil por conta da assistência às gestantes infectadas, com o fornecimento de TARV e aconselhamento para não amamentar, e com o tratamento do bebê logo após o nascimento (Pechansky et al., 2004; Brignol et al., 2016; Martins et al., 2016; Brasil, Ministério da Saúde, 2017a).

### **1.3. Vírus da hepatite B (*hepatitis B virus* - HBV)**

No ano de 1965, o geneticista americano Baruch Blumberg e sua equipe, ao pesquisarem anticorpos contra lipoproteínas séricas no soro de pacientes que haviam recebido transfusão sanguínea, descobriram, em um aborígine australiano, a presença de um antígeno, o qual era reagente ao soro de dois pacientes hemofílicos politransfundidos. Tal antígeno foi

denominado na época de “antígeno Austrália” (AgAu), e é atualmente conhecido como o antígeno de superfície do HBV (HBsAg). Então, a partir de soros de pacientes com o antígeno Austrália, foi identificado e isolado o HBV. Posteriormente, em 1971, Almeida e colaboradores caracterizaram o vírion completo HBV, e desde então, novos conhecimentos têm sido obtidos no que concerne à epidemiologia, história natural e tratamento desse vírus, bem como, a descoberta de outros vírus capazes de causar hepatites no ser humano (*apud* Purcell, 1993; Lopes & Schinoni, 2011; Brasil, Ministério da Saúde, 2014b).

Dentre os vírus que possuem tropismo primário por células hepáticas, o HBV é apontado como o mais infectivo. Após a sua entrada, o vírus circula no sangue do hospedeiro, replicando-se, posteriormente, nos hepatócitos e produzindo inúmeros vírions diariamente. O HBV apresenta replicação mais eficiente nos hepatócitos, porém, também pode infectar células extra-hepáticas (Fonseca, 2008; Ono-Nita & Carrilho, 2008).

Resumidamente, ao ligar-se ao hepatócito através dos receptores de membrana, os quais reconhecem proteínas do envelope viral, o HBV perde o nucleocapsídeo e penetra no núcleo da célula hospedeira. Assim, o DNA viral modifica-se para a forma “circular covalentemente fechada”, o cccDNA, o qual possui maior estabilidade, favorecendo sua utilização como molde durante a transcrição. Nesse processo, a fita negativa é transcrita pela DNA polimerase da célula hepática, produzindo diversas cópias de um pré-genoma de RNA, e no citoplasma, o pré-genoma é envolto pelo nucleocapsídeo, e através da ação da DNA polimerase do vírus ocorre a transcrição reversa, dando início à síntese da fita positiva. O “RNA intermediário” é, então, degradado, e cópias do DNA de HBV retornam ao núcleo, expandindo o processo de formação do cccDNA. Cabe ressaltar que, levando em consideração a presença de uma transcrição reversa do pré-genoma durante parte do processo de replicação do vírus da hepatite B,

nota-se certa semelhança entre o HBV e os retrovírus durante essa fase (Alvariz, 2006; Lopes et al., 2011; Serôdio, 2014).

Normalmente, a infecção aguda costuma ser benigna, de modo que, cerca de dois terços dos infectados são assintomáticos com grande possibilidade de evolução para a cura, um terço apresenta manifestações clínicas, e aproximadamente 10% desses indivíduos tornam-se portadores crônicos do HBV. Dentre os portadores crônicos, a maioria não desenvolve problemas hepáticos relacionados à infecção, entretanto, de 15% a 40% podem desenvolver cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (Barone, 2008; Nunes & Lacet, 2009).

A progressão da infecção crônica ao desenvolvimento da cirrose e carcinoma hepatocelular também depende de alguns fatores como idade superior a 40 anos, sexo masculino, consumo de álcool, carga viral (CV) elevada e coinfeção com outros vírus, como o vírus da hepatite C (HCV) e o HIV (Nunes & Lacet, 2009).

### **1.3.1. Prevalência da infecção por HBV**

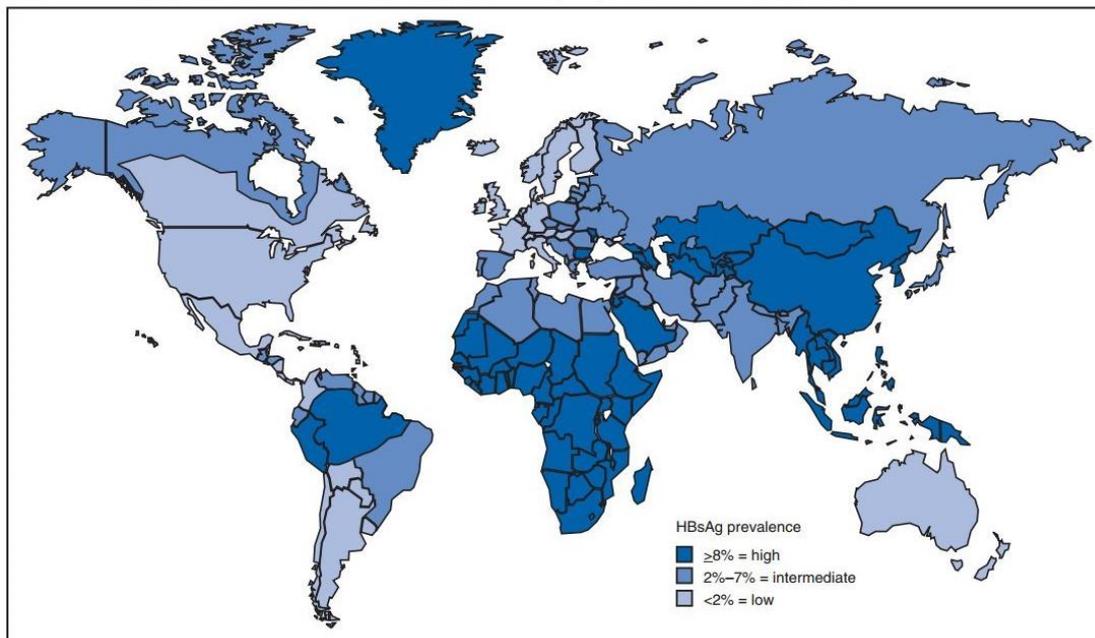
Acredita-se que aproximadamente 2 bilhões de pessoas já tenham se infectado com o HBV no mundo, e que o número estimado de portadores crônicos do vírus em diferentes regiões geográficas é em torno de 350 milhões. A infecção pelo HBV é, portanto, considerada um grande problema de saúde pública (Fonseca, 2007; Pelegrini et al., 2007; Moraes et al., 2010).

Conforme informações apresentadas no Guia para Prevenção, Cuidados e Tratamento de Pessoas com Infecção Crônica por Hepatite B, da Organização Mundial da Saúde (2015), a soroprevalência da infecção por HBV varia de acordo com a região geográfica, de modo que, nota-se uma maior prevalência (>5%) na África subsaariana, leste asiático, partes da

região de Balkan (Europa), ilhas do Pacífico e a bacia amazônica da América do Sul. Uma menor prevalência (<2%) é observada na América Latina Central, América do Norte e Europa Ocidental (World Health Organization, 2015).

A prevalência da infecção por HBV pode ser estimada em áreas que apresentam endemicidade baixa, intermediária e alta. Os países com baixa endemicidade estão localizados na América do Norte, Austrália, Europa ocidental e parte da América do Sul. Já os locais com endemicidade intermediária incluem o leste europeu, Oriente Médio, Ásia ocidental, e regiões da América Central e América do Sul. Por fim, os locais considerados de alta endemicidade compreendem regiões como a África, Amazônia, Pacífico, Oriente Médio, Ásia e Caribe. No entanto, é válido salientar que a distribuição da prevalência de infecção por HBV ocorre de forma heterogênea, podendo haver áreas com diferentes níveis de endemicidade em uma mesma região ou país. Esse cenário pode ser observado na América Latina, que apresenta regiões com endemicidade baixa, intermediária e alta (Aires, 2011; Paraná et al., 2015).

A **Figura 3** apresenta a distribuição de casos de infecção crônica pelo HBV cujas prevalências foram estimadas pela pesquisa de antígeno HBs (HBsAg).



**Figura 3.** Distribuição geográfica de casos de infecção crônica por HBV.  
**Fonte:** CDC, 2018, disponível em: <http://perinatology.com/images/HBVworld.jpg>

No Brasil, a hepatite B é uma doença de notificação compulsória desde 1999. De acordo com dados do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, do Ministério da Saúde (2017), de 1999 a 2016 foram registrados no país 212.031 casos de hepatite B, com maior concentração de notificações na região Sudeste (35,4%), seguida das regiões Sul (31,6%), Norte (14,2%), Nordeste (9,4%) e Centro-Oeste (9,3%).

Analisando o número total de casos de infecção por HBV desde 1999 até 2016, foi observado que 54,2% deles eram do sexo masculino. No tocante à detecção da infecção segundo faixa etária, em 2007 revelou-se um predomínio em homens com idade entre 40 e 44 anos, e em mulheres de 30 a 34 anos. Já em 2016, maiores percentagens ocorreram em homens com 45 a 49 anos, e em mulheres com idades de 25 a 29 anos e 30 a 34 anos. Ainda, no período de 2003 a 2016, com relação às vias de transmissão, notou-se que em 58,6% dos casos esse dado foi notificado como “ignorado”, o que dificultou a análise. Entretanto, apesar disso, foi relatada maior frequência de infecção por via sexual, representando 51,2% dos casos; 9,3%

foram referentes a transmissões domiciliares e 4,3% ao uso de drogas (Brasil, Ministério da Saúde, 2017b).

### **1.3.2. Vias de transmissão do HBV**

A via sexual é considerada a forma mais frequente de transmissão do HBV, o qual está presente no sangue e em outros fluídos corporais. Além disso, outras vias importantes referem-se à parenteral e à vertical. Na parenteral, é levada em consideração a transfusão sanguínea; o uso de material perfuro-cortante contaminado, como agulhas e seringas utilizadas por UDI; equipamentos não esterilizados em procedimentos de manicures, cirúrgicos, tatuagens e *piercings*; acidentes ocupacionais e intradomiciliares (através do compartilhamento de objetos pessoais). No que tange à transmissão vertical, pode ocorrer por via transplacentária, durante o parto, e através do aleitamento materno (Conceição et al., 2009; Pudselco et al., 2014; Pereira et al., 2016; Santos JMJ et al., 2017; World Health Organization, 2017a).

No Brasil, apontam-se como principais formas de infecção/transmissão, as seguintes: contato sexual, representando 60,4% dos casos; via intradomiciliar (5,6%); transfusão (4%); transmissão vertical (1,9%); uso de drogas (1,9%); hemodiálise (1,4%); acidente ocupacional (1,4%) e outros meios (23,3%). Presume-se que existem grupos de pessoas com maior propensão à infecção, devido à frequente exposição ao vírus. Esses indivíduos incluem os recém-nascidos de mães infectadas, pacientes que fazem diálise, funcionários da área da saúde, moradores de rua, profissionais do sexo, e UDI, os quais possuem grande chance de adquirir a infecção, visto que apresentam comportamento de risco aumentado devido ao compartilhamento de agulhas e seringas e às práticas sexuais desprotegidas (Attilio et al., 2011; Souza et al., 2015; Pereira et al., 2016).

Para a prevenção das formas de transmissão da doença tornam-se relevantes a adoção de medidas de controle em bancos de sangue, a redução de danos aos UDI, o uso de preservativos, a esterilização de materiais possivelmente contaminados pelo vírus, além do uso adequado de equipamentos de proteção individual de servidores da área da saúde. Ainda, a vacina contra hepatite B disponível nos serviços de saúde pública do Brasil é adotada como a forma mais eficaz na prevenção contra a infecção (Magalhães et al., 2016).

#### **1.4. Vírus da hepatite C (*hepatitis C virus* - HCV)**

O HCV foi descoberto em 1989, a partir de investigações realizadas no período entre 1982 e 1988, acerca da etiologia dos vírus da hepatite não-A e não-B, através de ensaios moleculares, por Michael Houghton, Qui-Lim-Choo, George Kuo, e Daniel Bradley (*apud* Houghton, 2009; *apud* Fonseca, 2010).

Assim como ocorre para a hepatite B, a infecção por HCV é apontada como um grave problema de saúde pública no mundo todo, já que um grande número de indivíduos desenvolve doenças hepáticas crônicas, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular, e muitas vezes, é necessário o transplante de fígado. O número global estimado de pacientes com hepatite C crônica é de 71 milhões, e cerca de 399.000 pessoas vão a óbito anualmente devido à infecção por HCV (World Health Organization, 2017b).

É descrito que a infecção por HCV está associada principalmente a fatores como: idade avançada, UDI e inaláveis, hospitalização, e injeção com seringas de vidro. Essas associações são dependentes de características sócio demográficas dos indivíduos (Strauss, 2001; Pereira et al., 2013).

Existem as formas aguda e crônica da infecção HCV, sendo que a forma aguda normalmente é assintomática. Aproximadamente 15% a 30% dos infectados apresentam o clareamento viral nos seis primeiros meses de infecção, sem a necessidade de tratamento; no entanto, este percentual pode aumentar nos casos com genótipo da IL28B favorável (CC na rs12979860), ter tido sintoma agudo de infecção e ser do sexo feminino (Hajarizadeh et al., 2013). Dentre os casos que acabam progredindo para a forma crônica (70% a 85%), o risco de desenvolver cirrose hepática ocorre em torno de 10% a 20% durante um intervalo de 20 a 30 anos de infecção (Brasil, Ministério da Saúde, 2005; Westbrook & Dusheiko, 2014; World Health Organization, 2017b).

Para os pacientes cuja doença hepática torna-se progressiva tendendo à cronicidade, pode ocorrer uma inflamação hepatocelular contínua e o aumento da fibrose hepática, acarretando no desenvolvimento da cirrose, e conseqüentemente, do carcinoma hepatocelular. Esses processos podem se desenvolver em um período estimado de duas a quatro décadas. Quando o indivíduo apresenta a cirrose, estima-se que há um risco anual de cerca de 1% a 5% de evolução para o carcinoma hepatocelular e um risco de 3% a 6% de descompensação hepática. Após ocasionada a descompensação, o risco de morte no ano seguinte pode ser em torno de 15% a 20% (Seeff, 2009; Westbrook & Dusheiko, 2014).

Existem fatores que podem exercer uma importante função na progressão da hepatite C crônica, podendo estar associados ao vírus, ao hospedeiro ou às causas externas ou ambientais. Em relação aos fatores inerentes ao vírus, embora existam poucas evidências do real impacto sobre a progressão da doença, pode-se destacar a carga viral e o genótipo viral; no que condiz aos inúmeros fatores relacionados ao hospedeiro, as características demográficas de idade (com pior prognóstico àqueles com mais de 40 anos), sexo (com progressão mais severa em indivíduos do sexo masculino) e raça podem influenciar no desenvolvimento da fibrose.

Ademais, alguns estudos apontam que os polimorfismos genéticos, principalmente em relação aos alelos de histocompatibilidade de Classe I e II, além de fatores metabólicos, como esteatose hepática, diabetes e obesidade, assim como a coinfeção com HIV e HBV, também exercem impacto na evolução da doença hepática. E, por fim, no tocante aos fatores externos, são apontados como importantes o alcoolismo e o tabagismo (Strauss, 2001; Thein et al., 2008; Seeff, 2009; Pereira et al., 2013; Westbrook & Dusheiko, 2014).

Assim como existem fatores associados à progressão da fibrose hepática, também a progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular pode estar relacionada à duração prolongada da infecção, à idade avançada, aos níveis elevados do consumo de álcool, e ao sexo masculino (Hajarizadeh et al., 2013).

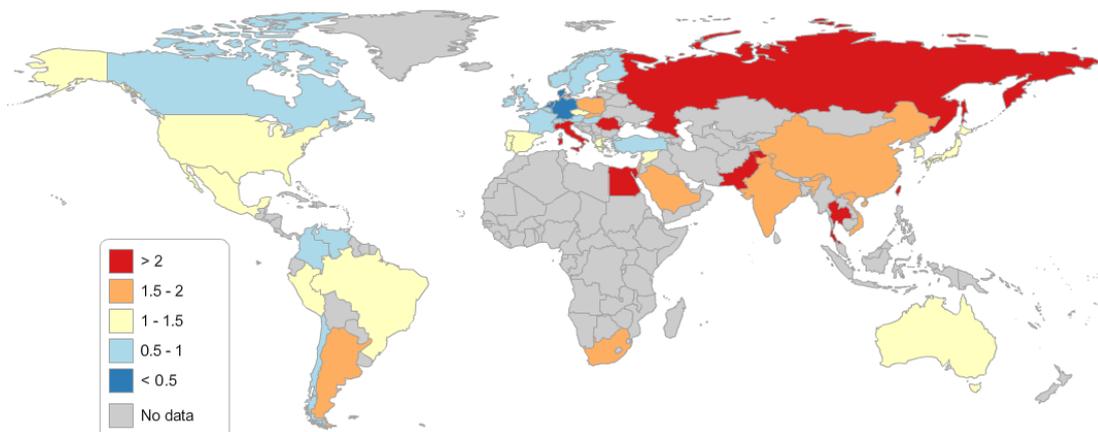
No Brasil, a sorologia para HCV tornou-se obrigatória em bancos de sangue em 1993 (Brasil, Ministério da Saúde, 1993), e a infecção por HCV é de notificação obrigatória desde 1998. Os pacientes que apresentam a infecção por HCV são notificados ao Ministério da Saúde, o qual disponibiliza acesso universal gratuito ao tratamento, além da genotipagem do vírus e avaliação da CV, utilizada para confirmação do diagnóstico e determinação do clareamento viral espontâneo após seis meses de acompanhamento do paciente. Para aqueles cujo clareamento viral não ocorreu e/ou já tenham iniciado o tratamento, a realização da quantificação da CV dependerá do esquema terapêutico recomendado (Brasil, Ministério da Saúde, 2015; Brasil, Ministério da Saúde, 2016).

#### **1.4.1. Prevalência da infecção por HCV**

A prevalência global da infecção por HCV é estimada em torno de 2% a 3%, com cerca de 170 milhões de infectados. De destaque, o Egito é o

país com a maior prevalência de infecção por HCV do mundo: 15,2% (Hajarizadeh et al., 2013).

A prevalência de infecção por HCV varia de < 1% a > 10%, em diferentes países, de modo que as maiores prevalências são encontradas em regiões da África e Oriente Médio, e as menores prevalências nas Américas, Austrália e parte da Europa. Os países com as maiores prevalências são: Egito (15,2%), Paquistão (3,6%), Itália (3,2%), Romênia (3,2%), Tailândia (2,4%) e Rússia (2,1%). A maior parte dos países desenvolvidos distribuídos na América do Norte, oeste e norte europeu, Austrália e Japão apresenta uma baixa prevalência da infecção por HCV (< 1,5%) (Hajarizadeh et al., 2013).



**Figura 4.** Prevalências estimadas de infecção por HCV pelo mundo.

**Fonte:** Hajarizadeh et al., 2013. Disponível em: <http://c4da.com/HepC/HepMap.html>

Durante o período de 1999 a 2016, foram notificados no Brasil 319.751 casos de hepatite C, utilizando um dos marcadores anti-HCV ou HCV-RNA. Quando os dois marcadores foram pesquisados, o número de casos foi 155.032. Ao se analisar a distribuição dos casos notificados, pôde-se obter que 64,1% deles foram notificados na região Sudeste, 24,5% na região Sul, e 5,5% na região Norte. Isto pode estar relacionado a fatores como melhor serviço e/ou melhor notificação, sem no entanto estar

relacionado com região de maior prevalência desta infecção viral. Quanto ao sexo, 58,5% dos casos de hepatite C foram em indivíduos do sexo masculino, e com relação à idade, 18,8% naqueles com mais de 60 anos; entretanto, na estratificação por sexo, notou-se que entre os homens, a maioria dos casos de infecção ocorreu em pacientes com idade entre 45 e 49 anos (16,4%), e para as mulheres com 60 anos ou mais (24,2%).

No ano de 2016, as taxas mais elevadas de infecção foram observadas em ambos os sexos, na faixa etária entre 55 a 59 anos, sendo que, a detecção foi referente a 46,6 casos a cada 100 mil habitantes para o sexo masculino, e 33,7 para o sexo feminino. No que diz respeito aos indivíduos com até 34 anos de idade, as taxas de detecção da infecção apresentaram similaridade para ambos os sexos. Quanto às prováveis vias de contaminação, foi relatado que mais da metade dos casos foram desprovidos da informação, porém, entre os quais os dados foram apresentados, constatou-se como principal via de transmissão o UDI (29,2%), seguida de transfusão sanguínea (25,3%) e relações sexuais sem o uso de preservativos (18,3%) (Brasil, Ministério da Saúde, 2017b).

Em um estudo transversal populacional realizado no Brasil, durante o período de 2005 a 2009, foi encontrada prevalência geral de HCV de 1,38% (classificando o Brasil como uma área de baixa endemicidade), com aproximadamente 1,3 milhões de pessoas infectadas por HCV no país. É válido ressaltar que na região sudeste do Brasil, a infecção por HCV foi detectada em 0,9% de indivíduos com idade entre 10 a 19 anos, e em 1,63% naqueles com 20 a 69 anos (Pereira et al., 2013).

#### **1.4.2. Vias de transmissão do HCV**

O HCV é transmitido pelo sangue contaminado. A transmissão ocorre principalmente por via parenteral. As rotas mais frequentes de

transmissão ocorrem através do compartilhamento de seringas e agulhas entre UDI; esterilização inadequada de equipamentos médicos; relações sexuais e da mãe para o filho (sendo essas formas menos comuns de transmissão); e transfusão sanguínea. A transmissão por via sexual, apesar de menos importante, pode apresentar maior risco quando existem múltiplos parceiros sexuais, e também, nos casos em que há a presença de outras doenças sexualmente transmissíveis, adoção de práticas sexuais que causem atrito à mucosa, e na coinfeção por HIV (Terrault, 2002; Moosavy et al., 2017; Santos AD et al., 2017; World Health Organization, 2017b).

Segundo Strauss (2001), o HCV é o agente responsável por mais de 90% dos casos de hepatites pós-transfusionais. Entretanto, sabe-se que desde 1993 é realizado teste sorológico anti-HCV em bancos de sangue no Brasil, reduzindo, dessa forma, o número de indivíduos que adquiriram a hepatite C pós-transfusional. Portanto, as pessoas que receberam transfusão sanguínea até o início dos anos 90 devem ser avaliadas quanto à presença da infecção por HCV.

O compartilhamento de equipamentos utilizados por UDI é considerado o maior fator de risco para a transmissão do HCV. Ademais, pessoas com tatuagens e *piercings* (quando o procedimento é realizado sem a devida esterilização dos materiais), pacientes em hemodiálise, equipe de profissionais da área da saúde, e pacientes infectados por HIV representam os grupos que possuem maiores riscos de exposição ao vírus (Martins et al., 2011; Pacheco et al., 2014; Santos AD et al., 2017).

## **1.5. Coinfecções**

Visto que os retrovírus humanos (HTLV-1, HTLV-2 e HIV-1) apresentam vias de transmissão semelhantes aos HBV e HCV, torna-se esperado o surgimento das coinfecções por esses agentes, o que pode

resultar em diferentes respostas no que concerne ao desenvolvimento das doenças ocasionadas por tais vírus.

Existem algumas especulações a respeito desse assunto, entretanto, ainda é pouco investigado. Ainda, pelo impacto e relevância das doenças ocasionadas pelos HIV-1, HBV e HCV em todo o mundo e no Brasil, as coinfeções por estes vírus têm sido mais estudadas que as coinfeções por HTLV-1 e HTLV-2, apesar do Brasil ser um país endêmico para esses dois retrovírus. Cabe ressaltar que, no Brasil, dependendo de fatores como o *background* genético dos pacientes, a região geográfica, as condições socioeconômicas, e os comportamentos individuais, há risco variável em adquirir essas viroses (Catalan-Soares et al., 2005; Ximenes et al., 2015).

Um trabalho de revisão sobre a prevalência de HIV-1/HCV no Brasil que avaliou 40 artigos publicados selecionados do Medline, Lilacs e SciELO mostrou que a coinfeção HIV/HCV é mais frequente em homens (71%) adultos jovens com idade média de 26,7 anos. As prevalências variaram de 3,3% a 82,4% dependendo da população de estudo: gestantes, população geral HIV+, detentos e UDI, sendo os últimos os que apresentaram as maiores taxas de coinfeção. Houve associação com o UDI e transfusão de sangue (Kuehlkamp & Shuelter-Trevisol, 2013).

Ademais, alguns estudos pontuam o impacto negativo do HIV frente à infecção por HCV, devido à imunossupressão ocasionada por esse retrovírus resultar em maior probabilidade do desenvolvimento de cirrose hepática para os pacientes coinfectados HIV/HCV (Bonacini & Puoti, 2000; Graham et al., 2001). Porém, os dados referentes à soroprevalência da infecção por HCV entre pacientes com HIV/AIDS em região como a América Latina são escassos. Em uma revisão sistemática realizada por Tengan et al. (2016) que avaliou 37 estudos abordando a prevalência da hepatite C entre indivíduos com HIV/AIDS de regiões da América Latina e também do

Caribe, foi detectada soroprevalência da infecção por HCV variando entre 0,7% a 58,5%, com as maiores taxas relacionadas à Argentina e ao Brasil, e as menores à Venezuela e Colômbia. A média da soroprevalência regional da infecção por HCV entre esses pacientes foi de aproximadamente 17,4%, reforçando a necessidade de maiores investigações acerca da infecção por HCV entre pacientes com HIV/AIDS, a fim de se obter melhores condutas de acompanhamento e tratamento para os coinfectados.

Em regiões endêmicas de HTLV-1 do Brasil, as taxas de coinfeção HIV-1/HCV variam de 15% a 70% e a tripla infecção HIV-1/HCV/HTLV-1 vem sendo documentada, principalmente em UDI (Bahia et al., 2011).

Na coinfeção HIV/HTLV-1, foi relatada uma progressão mais rápida para o surgimento da AIDS, o que confere um mau prognóstico ao paciente. Foi sugerido que isso ocorre devido à indução no aumento do número de células T CD4+ não funcionais pelo HTLV-1. Apesar de haver o aumento na contagem do número dessas células, isto não confere benefícios ao indivíduo. Além disso, foi proposto que o HTLV-1 é capaz de induzir a replicação do HIV em reservatórios virais latentes (Moriuchi & Moriuchi, 2000; Brites et al., 2001, 2009; Gudo et al., 2009; Beilke, 2012; Ticona et al., 2013).

Em contrapartida, a coinfeção HIV/HTLV-2 parece promover um papel protetor na evolução para AIDS, já que foi relacionada a uma progressão mais lenta e a um aumento no período de tempo de sobrevivência do paciente (Brites et al., 2009; Beilke, 2012). Essa resposta pode estar associada à produção de citocinas com perfil Th1 ou à produção de quimiocinas, que ao se ligarem a co-receptores do HIV-1, impedem sua penetração na célula hospedeira (*apud* Beilke, 2012).

Um estudo de revisão de coinfeção HCV/HTLV em UDI que avaliou 34 trabalhos publicados de vários países inclusive do Brasil, no período de

1997 a 2005, demonstrou associação da coinfeção HCV/HTLV-1 com fatores que incluíram: a história de migração de região endêmica de infecção por HTLV-1, o encarceramento, a presença de outras doenças de transmissão sanguínea como o HIV, e a influência do HTLV-1 na carga viral de HCV, na resposta virológica sustentada após tratamento com  $\alpha$ -interferon e progressão da doença hepática (Castro & Roger, 2016). Por exemplo, um estudo conduzido com 2280 residentes da ilha de Iki, prefeitura de Nagasaki, situada na região sudoeste do Japão (região endêmica para HTLV-1 e HCV), revelou que nos casos com a coinfeção HCV/HTLV-1 (n=112) houve menor clareamento espontâneo do HCV, menor resposta virológica sustentada pós-tratamento com  $\alpha$ -interferon e maior viremia HCV quando comparados com os casos de pacientes monoinfectados por HCV (n=201), resultando em diferença estatisticamente significativa. Deste modo, os autores concluíram que o HTLV-1 afeta o clareamento do HCV, tanto espontâneo como pós-tratamento com  $\alpha$ -interferon (Kishihara et al., 2001). Curiosamente, dois trabalhos do Brasil mostraram dados opostos, ou seja, clareamento espontâneo do HCV em coinfectados (Bahia et al., 2011; Le Marchand et al., 2015).

Além disso, segundo dados obtidos de um outro trabalho realizado com uma coorte de estudo de infecção por HTLV-1 no Japão (em Miyazaki), onde aproximadamente 27% das pessoas são soropositivas para HTLV-1, constatou-se que a infecção por HCV também era frequente. Assim, foi possível avaliar o impacto da coinfeção HCV/HTLV-1 durante o curso da infecção por HCV. Nesse estudo prospectivo foram analisados 63 indivíduos com a coinfeção HCV/HTLV-1 e comparados com 154 indivíduos monoinfectados por HCV. Houve associação da coinfeção com maior risco de doença hepática e mortalidade por câncer de fígado. Esses dados permitiram aos pesquisadores concluir que o HTLV-1 pode afetar o curso da infecção por HCV (Boschi-Pinto et al., 2000).

Ainda em relação a pesquisas realizadas no Japão, Tokunaga et al. (2014) demonstraram, através de um estudo retrospectivo de doença crônica pelo HCV, que ao longo de dez anos houve um maior número de casos de carcinoma hepatocelular em pacientes coinfetados HCV/HTLV-1 em relação aos monoinfetados, principalmente entre pacientes do sexo feminino.

Não obstante, outros trabalhos conduzidos no Brasil, mostraram maior clareamento viral do HCV em casos de coinfeção HCV/HIV/HTLV-1, quando comparados com casos de monoinfecção por HCV ou a coinfeção HCV/HIV, e ainda, redução de danos hepáticos, confirmados pelos níveis mais baixos nas dosagens séricas das enzimas hepáticas (Cardoso et al., 2009; Bahia et al., 2011; Moreira et al., 2013; Le Marchand et al., 2015; Castro & Roger, 2016). Uma possível explicação sugerida por estes pesquisadores seria o fato do HTLV-1 infectar e alterar os linfócitos T CD4+, permitindo uma redução da resposta imunológica frente à infecção pelo HCV, e assim uma diminuição das agressões hepáticas. Outras hipóteses seriam o balanço entre as respostas Th2 induzida pelo HCV e Th1 induzida pelo HTLV-1 modulando a patogênese do HCV com consequente progressão mais lenta da doença hepática e, por fim, a indução da produção de citocinas pro-inflamatórias pelo HTLV-1, acentuando o clareamento do HCV (Moreira et al., 2013; Le Marchand et al., 2015; Silva et al., 2016; Espíndola et al., 2017). No entanto, outras hipóteses foram apontadas em anos anteriores, contrapondo-se a estas.

Boschi-Pinto e colaboradores sugeriram que poderia haver menor capacidade de resposta de linfócitos T citotóxicos na coinfeção HCV/HTLV-1 resultando em controle ineficiente do HCV, e consequentemente, persistência da lesão hepática e desenvolvimento de câncer de fígado (Boschi-Pinto et al., 2000). Já de acordo com Jorge Casseb, ao invés de uma imunossupressão poderia estar ocorrendo uma imunoestimulação, pois durante a infecção por HTLV-1 há produção de grandes quantidades de

citocinas pró-inflamatórias (IL-2 e IFN- $\gamma$ ) e de IL-6, a qual é uma citocina idêntica ao fator inibidor de crescimento de hepatócitos (HGF, *hepatocyte growth inhibitory factor*). Então, uma possível explicação para a progressão da doença hepática poderia ser a lesão ocasionada pelas citocinas pró-inflamatórias bem como a falta de reparo do tecido hepático causado pela IL-6 (Casseb, 2000). Em conjunto, a desregulação da função imune celular durante a infecção por HTLV-1 é incontestável, porém, ela pode exercer papel imunossupressor ou imunoestimulador, e não pode ser atribuída a uma explicação simplista (Stuver et al, 2000), o que torna este tema intrigante e desafiador.

Em contrapartida, diferentemente do que foi descrito para a coinfeção HCV/HTLV-1, um estudo realizado com indivíduos coinfectados pelo HTLV-2 e/ou HIV, mostrou maior CV do HCV (Hisada et al., 2003). Uma possível explicação seria o fato do HTLV-2 apresentar tropismo preferencial por linfócitos T CD8+, podendo haver um aumento da atividade citotóxica dessas células, aumentando os danos teciduais hepáticos.

Já em relação à infecção por HBV, existe apenas um estudo que descreve taxa mais elevada de HBsAg em pacientes infectados por HTLV-1 e coinfectados HIV/HTLV-1, quando comparados com indivíduos HIV-monoinfectados. Esse resultado sugere uma redução no clareamento espontâneo do HBV em pacientes com HTLV-1. Portanto, o HTLV-1 parece exercer efeito positivo quanto ao clareamento do HCV na maioria dos estudos, e efeito negativo no que se refere ao clareamento do HBV (Moreira et al., 2013; Marr et al., 2017).

Com o anteriormente exposto fica claro que existem controvérsias e lacunas que precisam ser preenchidas em relação às coinfeções virais, e cabe aos países endêmicos para estas infecções acrescentar informações sobre esta matéria.

O Instituto Adolfo Lutz (IAL), que é um Laboratório de Saúde Pública de São Paulo, realiza a sorologia para HTLV-1/2 desde a década de 1990, e tem encontrado percentuais altos de positividade para tais infecções em população infectada pelo HIV de São Paulo e do norte do Paraná. Em um estudo realizado em 1994 com pacientes HIV+ do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, revelou uma prevalência de 10,1% da infecção por HTLV, sendo 4% referente à infecção por HTLV-1 e 6,1% por HTLV-2. Todavia, no ano de 2007, quando analisados pacientes atendidos em Centros de Referência e Treinamento em AIDS de São Paulo (CRTA), a prevalência diminuiu para 5,8%, sendo 3,3% para o HTLV-1, e 2,5% para o HTLV-2. Já em 2015, a taxa foi de 3,1% (1,55% para HTLV-1 e 1,31% para HTLV-2) (de-Araujo et al., 1994; Caterino-de-Araujo et al., 1998; Jacob et al., 2007; Caterino-de-Araujo et al., 2015). De acordo com esses dados, é possível notar uma queda nas taxas de coinfeção HIV/HTLV-1/2 com o passar dos anos, o que provavelmente se deu devido à introdução da política de redução de danos, através da qual são fornecidas aos UDI agulhas e seringas descartáveis, e também à mudança de comportamento da população exposta ao HIV e ao tipo de droga utilizada atualmente (crack, ao invés de cocaína injetável). Na maioria dos estudos conduzidos no IAL foi observada forte associação da coinfeção HIV/HTLV-1/2 com o UDI e infecção por HBV e HCV (de-Araujo et al., 1994; Caterino-de-Araujo et al., 1998; Morimoto et al., 2005; Caterino-de-Araujo et al., 2015). Com base em informações recentes, as taxas de infecção por HCV e HBV em pacientes com a coinfeção HIV/HTLV-1/2 de São Paulo foram de 70% e 44%, respectivamente, confirmando como maior fator de risco o UDI (Caterino-de-Araujo et al., 2015).

Há que se ressaltar que nos estudos de coinfeções envolvendo os HTLV conduzidos no Brasil, incluindo os do IAL, partiu-se de populações de Ambulatórios de HTLV e/ou de HIV/AIDS para a busca de associação com HBV e HCV e não o contrário.

Assim, diante da escassez de informações quanto à prevalência de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em pacientes com hepatites B e C, independentemente da presença ou ausência da infecção pelo HIV, bem como, pelo fato de existir um grupo de Vigilância e Diagnóstico de Infecção por HTLV-1 e HTLV-2 e um Laboratório de Hepatites Virais (o qual é Referência Nacional, e realiza a genotipagem e determinação de CV de HBV e HCV) no IAL, decidiu-se realizar o presente estudo.

## **2. Objetivo**

### **2.1. Objetivo Geral**

- Pesquisar infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em pacientes infectados pelos vírus HBV e HCV.

### **2.2. Objetivos Específicos**

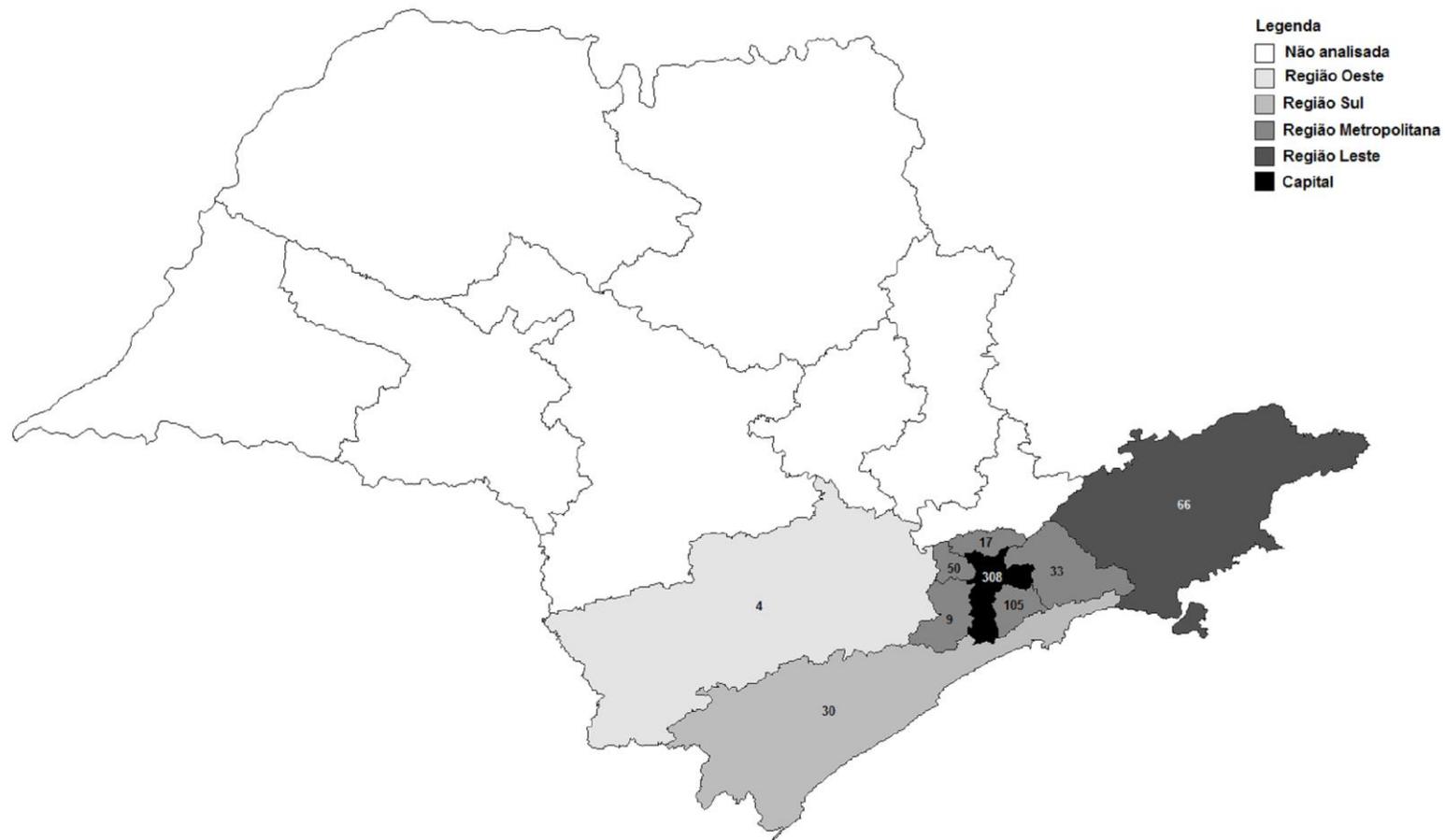
- Determinar a prevalência de infecção por HTLV-1/-2 em pacientes infectados pelos HBV e HCV pela pesquisa de anticorpos específicos presentes no plasma/soro usando ensaio imunoenzimático na triagem e os testes confirmatórios de *Western blot* e imunoensaio de linha;
- Pesquisar infecção por HIV-1 no soro/plasma dos pacientes infectados por HBV e HCV usando teste imunocromatográfico rápido e ensaio imunoenzimático;
- Analisar os resultados obtidos na sorologia para HTLV-1/-2 e HIV-1 com dados demográficos e carga viral de HBV e HCV dos pacientes;
- Avaliar a pertinência da pesquisa de infecção por HTLV-1/-2 na bateria de testes para acompanhamento dos pacientes com hepatite B e C.

### **3. Material e Métodos**

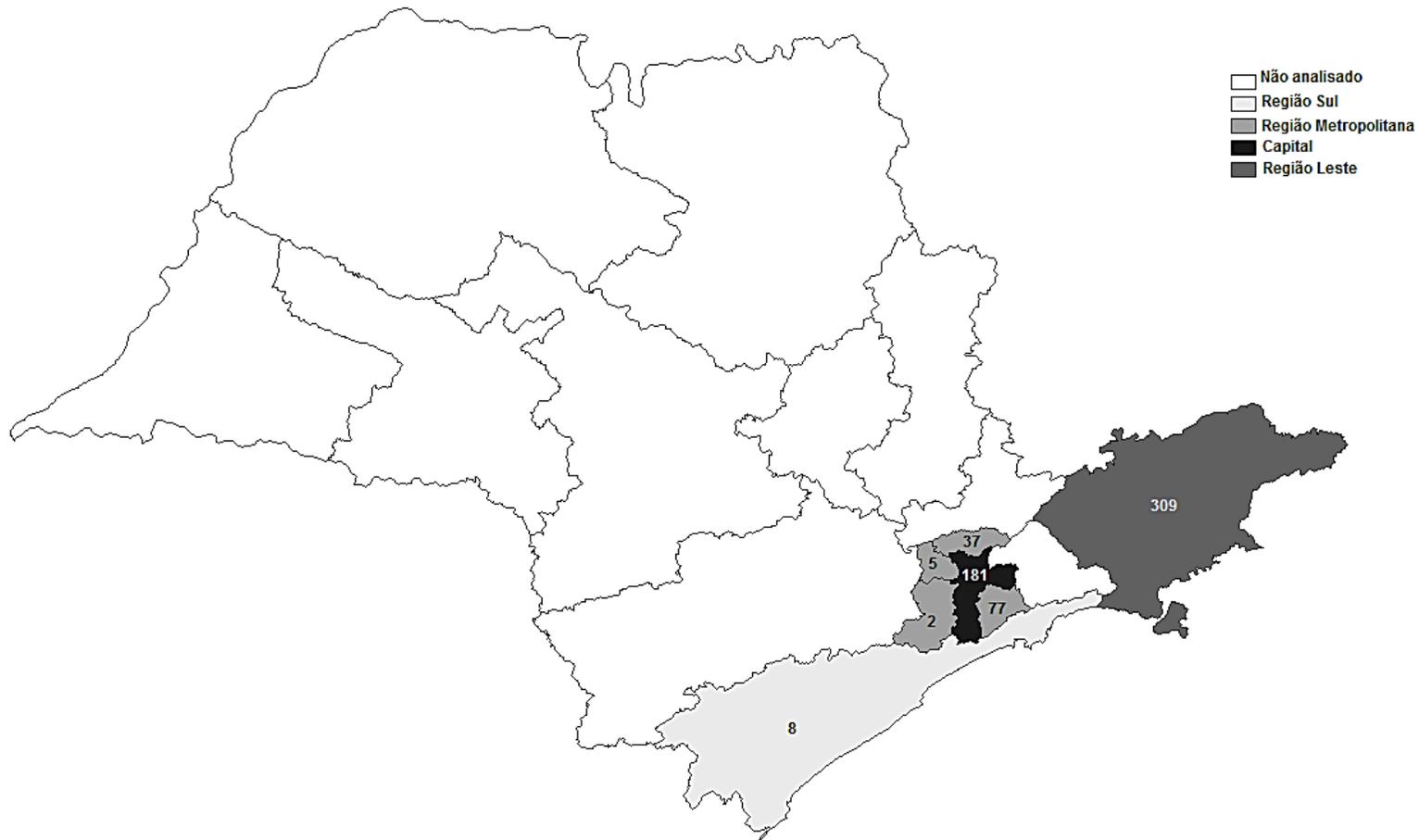
#### **3.1. Casuística**

A pesquisa foi realizada mediante estudo epidemiológico, transversal descritivo, com amostras de soro/plasma de 1.244 pacientes com hepatites virais B e C, sendo 622 amostras de plasma referentes aos indivíduos com HBV (Grupo HBV, 327 do sexo masculino e 295 feminino) e 622 amostras de soro de indivíduos com HCV (Grupo HCV, 343 do sexo masculino e 279 do sexo feminino).

As amostras dos pacientes incluídos no estudo foram enviadas ao Laboratório de Hepatites Virais (Instituto Adolfo Lutz, São Paulo) para a determinação CV de HBV e HCV, no período de junho de 2014 a janeiro de 2015. Estas amostras provinham de serviços de saúde que fornecem atendimento aos pacientes com hepatites virais na capital e em alguns municípios localizados no estado de São Paulo, compreendendo regiões como o Vale do Paraíba, Grande ABC, Grande São Paulo e Litoral (**Figuras 5 e 6**).



**Figura 5.** Regiões do estado de São Paulo referentes às localizações dos serviços de saúde que encaminharam as amostras de plasma ao Laboratório de Hepatites Virais para a quantificação da carga viral de HBV. O número de amostras enviadas por cada região está destacado no mapa.



**Figura 6.** Regiões do estado de São Paulo referentes às localizações dos serviços de saúde que encaminharam as amostras de soro ao Laboratório de Hepatites Virais para a quantificação da carga viral de HCV. O número de amostras enviadas por cada região está destacado no mapa.

## **3.2. Métodos**

### **3.2.1. Triagem sorológica para HTLV-1/2**

Inicialmente, aplicou-se técnica imunoenzimática (*enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA) para pesquisa dos anticorpos anti-HTLV-1 e anti-HTLV-2 (triagem sorológica). Foi utilizado o *Kit* GOLD ELISA HTLV-I/II, REM, São Paulo, Brasil, cujo método consiste no formato “sanduíche”. Resumidamente, o método emprega antígenos recombinantes de HTLV-1 e HTLV-2, tanto na fase adsorvida em placa, como no conjugado. Nos casos em que há a presença de anticorpos anti-HTLV-1/2 nas amostras de soro/plasma, forma-se o complexo antígeno-anticorpo e, ao ser adicionado o conjugado marcado com peroxidase e o substrato cromogênico tetra metil benzidina, ocorre coloração que é bloqueada por ácido clorídrico.

A leitura da reação imunoenzimática foi realizada em espectrofotômetro (Multiskan MCC/340, Labsystems, USA), utilizando comprimento de onda de 450 nm e filtro de referência 620-630 nm. Para análise dos resultados, foi observada a relação *DO/cut-off* (densidade óptica da amostra/ponto de corte da reação), de modo que, na obtenção de valor igual ou acima de 1, o resultado foi considerado positivo; entre 0,9 a 1, indeterminado (zona cinza) e abaixo de 0,9, negativo. O valor do *cut-off* empregado se referiu à média das absorbâncias do controle negativo + 0,250 (fator de correção), conforme estabelecido pelo fabricante.

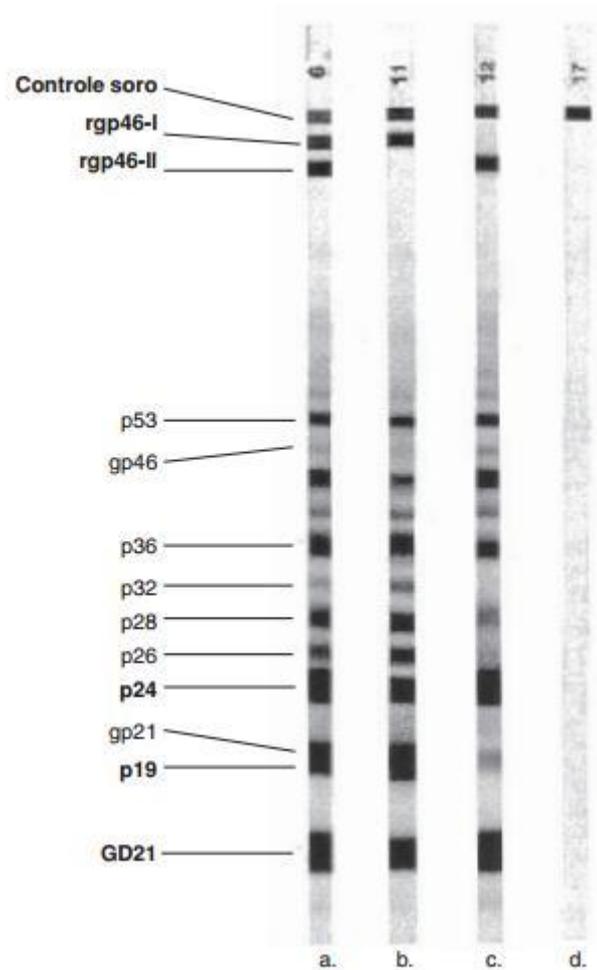
### **3.2.2. Testes confirmatórios para HTLV-1/2**

#### **3.2.2.1. WESTERN BLOT**

As amostras de soro/plasma com resultados positivos e indeterminados no teste de triagem para anti-HTLV-1/2 foram submetidas à confirmação, empregando-se a técnica de imunoblot.

Utilizou-se o *kit* HTLV BLOT 2.4, MP Biomedicals Asia Pacific Pte Ltd., Genelabs, Singapore, composto por fitas de nitrocelulose contendo proteínas provenientes do lisado viral de HTLV-1, além de proteínas recombinantes dos envelopes de HTLV-1 e HTLV-2: MTA-1, restrita ao HTLV-1 (rgp46-I) e K55, restrita ao HTLV-2 (rgp46-II); proteína GD21, transmembrana comum ao HTLV-1 e HTLV-2, além do controle interno de reação (anti-Ig humana) (**Figura 7**). As reações foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, após o contato dos soros/plasmas com os antígenos correspondentes presentes nas tiras de nitrocelulose, os anticorpos específicos que se ligaram aos antígenos correspondentes foram identificados pela adição de conjugado anti-IgG humana ligada à fosfatase alcalina e do substrato, composto por uma mistura de 5-bromo-4-cloro-3-indol fosfato e de *nitrobluetetrazolium* (BCIP/NBT). A reação foi bloqueada pela adição de água destilada quando surgiram bandas de intensidade visível.

Para a interpretação dos resultados, observou-se primeiramente, a banda referente ao controle, indicando a presença de imunoglobulinas humanas. O resultado foi considerado negativo, quando não foi observada reatividade com as proteínas específicas do HTLV, apenas com o controle; positivo para HTLV-1, nos casos em que houve presença das bandas p19 (junto ou não à p24), GD21 e rgp46-I, sendo estas codificadas pelo gene *gag* e genes do envelope viral, respectivamente; positivo para HTLV-2, quando notada reatividade para p24 (com ou sem a p19), GD21 e rgp46-II. Os testes foram considerados positivos para HTLV, se observadas as bandas p19, p24 e GD21; e indeterminados, nos casos em que não houve a detecção de bandas que cumprissem os critérios precisos para a confirmação de positividade para o HTLV ou HTLV-1 ou HTLV-2.



Bandas virais específicas conforme visualizadas com:  
a. Um soro com infecção dupla por HTLV-III.  
b. Controle Reativo Forte I. (Reativo unicamente para HTLV-I)  
c. Controle Reativo Forte II. (Reativo unicamente para HTLV-II)  
d. Controle Não Reativo.

**Figura 7.** Ilustração dos perfis das bandas nas tiras de nitrocelulose observados em resultados do teste *Western Blot* (HTLV BLOT 2.4, Genelabs). **Fonte:** Bula *Kit* HTLV BLOT 2.4, MP Biomedicals Asia Pacific Pte Ltd., Genelabs.

### 3.2.2.2. INNO-LIA

As amostras indeterminadas no *Western Blot* foram submetidas ao imunoenensaio de linha idealizado pela companhia Innogenetics (INNO-LIA). Utilizou-se o *Kit* INNO-LIA HTLV I/II Score, Fujirebio, Europe N.V., Belgium.

O teste consistiu na detecção de anticorpos anti-HTLV-1/2 presentes no soro/plasma dos pacientes infectados pelo vírus HTLV, bem como, na diferenciação entre os tipos 1 e 2. O *Kit* é composto por tiras de nylon, na qual são fixados peptídeos sintéticos ou proteínas recombinantes dos HTLV, incluindo as que confirmam a infecção viral, além de proteínas específicas para o HTLV-1 e HTLV-2, possibilitando a discriminação. Ademais, são incluídos nas tiras quatro controles que indicam a validação do ensaio. São eles: *background control*, *control 3+* (anti-Ig humano, relacionado a todas as classes de anticorpos humanos; também utilizado para o controle da adição da amostra), *control 1+* (IgG humano), e *control +/- cut-off*, o qual determina o “ponto de corte” para confirmação ou refutação quanto à presença das bandas que permitem confirmar e distinguir entre os tipos 1 e 2 do HTLV. Portanto, a interpretação do resultado deve ser pautada na observação e comparação entre o grau de intensidade de coloração das bandas relacionadas à amostra e o grau de intensidade de coloração da banda referente ao controle “*+/- cut-off*”. Somente as bandas que apresentarem uma intensidade de cor  $\geq$  à banda *cut-off* são consideradas reativas **(Figuras 8 e 9)**.

Para a interpretação dos resultados, foram seguidos os critérios recomendados pelo fabricante. As bandas analisadas foram: *gag p19 I/II*, *gag p24 I/II*, *env gp46 I/II* e *env gp21 I/II*. Na ausência das bandas ou na presença de uma única banda (*p19 I/II* ou *p24 I/II* ou *gp46 I/II*), o teste foi considerado negativo. A reação foi indeterminada quando houve presença somente da *gp21 I/II*, ou na presença de duas outras bandas (considerando a *p19 I/II*, a *p24 I/II* e a *gp46 I/II*). Os testes positivos foram determinados pela presença de duas ou mais bandas (*p19 I/II*, *p24 I/II*, *gp46 I/II* e *gp21 I/II*) sendo que, nestes casos, a reação da *gp21 I/II* se faz obrigatória.

Ao ser confirmada reatividade do HTLV, foi realizada a discriminação entre os tipos 1 e 2. Na presença das bandas correspondentes ao *gag p19-I* e ao *env gp46-I*, considerou-se positivo para o HTLV-1, e a presença da



### **3.2.3. Triagem sorológica para HIV-1/-2**

#### **3.2.3.1. Teste imunocromatográfico**

Utilizou-se o ensaio imunocromatográfico (*kit* Rapid Check HIV 1 e 2, NDI, Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil), para a triagem rápida de anticorpos anti-HIV-1/-2. O teste usou cassete contendo membrana de nitrocelulose com proteínas recombinantes dos envelopes virais de HIV-1 (gp41 e gp120) e HIV-2 (gp36) imobilizados na região teste (T) e anticorpos monoclonais anti-IgG e anti-IgM humanos conjugados a partículas coloridas de látex na região controle (C). Resumidamente, os anticorpos presentes no soro/plasma (resultado positivo) foram detectados após ser adicionada a solução tampão, por deslocamento da amostra e do conjugado específico para o HIV por fluxo lateral, com subsequente formação de linhas rósea nas regiões T e C. Na ausência de linha na região T, o resultado foi considerado negativo e na ausência de linha na região C, considerado inválido.

#### **3.2.3.2. Teste imunoenzimático**

Empregou-se o método de ELISA no formato sanduíche (*Kit* GS HIV-1/HIV-2 Plus O EIA, Bio-Rad Laboratories, USA) para a confirmação dos resultados do teste rápido de pesquisa de anticorpos anti-HIV-1/2. Resumidamente, proteínas recombinantes dos HIV-1 (rgp 160 e p24 do HIV-1) e rgp 36 do HIV-2 mais peptídeos sintéticos mimetizando epítipo do grupo O do HIV-1 foram usadas para recobrir as microplacas e os anticorpos específicos presentes no soro foram detectados pelos mesmos antígenos conjugados a peroxidase, tendo como substrato a treta metil benzidina. A reação foi bloqueada com ácido sulfúrico e a leitura dos testes foi realizada em espectrofotômetro a 450 nm, com filtro de 615 a 630 nm de referência. O valor de *cut-off* adotado para análise referiu-se à média das absorvâncias dos controles negativo + 0,250, considerando-se a relação  $DO/cut-off$ , em

que os resultados com valores acima de 1 foram positivos, e abaixo de 1, negativos.

#### **3.2.4. Análise estatística**

A análise estatística das variáveis quantitativas (idade em anos e carga viral de HBV e HCV em  $\log_{10}$ ), utilizou o software Graph Pad Prism Version 5.00 (Trial) 2007, empregando teste não-paramétrico Mann-Whitney U-test, quando comparados dois grupos de estudo; e teste Kruskal-Wallis ANNOVA, na comparação entre três ou mais grupos.

A avaliação das variáveis qualitativas foi efetuada pelo teste do quiquadrado, usando programa EpiInfo versão 3.5.4 para Windows. O valor de  $p \leq 0,05$  foi considerado significativo.

#### **3.2.5. Aspectos éticos**

Foram cumpridas as normas estabelecidas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde. Por tratar-se de um estudo anônimo não vinculado, a identificação e local de origem dos pacientes, bem como todas as informações clínicas e laboratoriais foram preservadas. Ademais, o trabalho teve aprovação dos Comitês Científico e de Ética do Instituto Adolfo Lutz (**Anexo 1**), e foi cadastrado na Plataforma Brasil sob o número CAAC 55837316.0.0000.0059.

## 4. Resultados

### 4.1. Reatividade para o HTLV

No total de amostras de soro/plasma analisadas (n=1.244), 44 resultaram reagentes no teste de triagem para HTLV-1/2: 25 amostras confirmaram infecção por HTLV-1 (cinco no grupo HBV e 20 no grupo HCV). Já a infecção por HTLV-2 foi confirmada em 16 amostras: três no grupo HBV e 13 no grupo HCV. Duas amostras resultaram em padrão indeterminado (grupo HCV), e uma resultou negativa (grupo HBV). Digno de nota, nas 25 amostras que confirmaram infecção por HTLV-1, três resultaram *Western Blot* indeterminadas e uma HTLV não tipada e foram confirmadas pelo INNO-LIA (16,0%); três no grupo HBV e uma no grupo HCV. Das 16 amostras que confirmaram infecção por HTLV-2, dez resultaram *Western Blot* indeterminadas e foram confirmadas pelo INNO-LIA (62,5%); duas no grupo HBV e oito no grupo HCV.

Assim, no grupo HBV houve oito amostras positivas para HTLV-1/2 com uma prevalência de infecção de 1,3%, sendo 0,8% para HTLV-1 e 0,55% para HTLV-2. Quatro de 381 amostras (1,3%) foram encaminhadas por serviços localizados na cidade de São Paulo, uma de 121 (0,8%) da região metropolitana de São Paulo e três de 309 (1 %) de cidades da região leste do estado de São Paulo.

No que concerne à população infectada pelo HCV, a prevalência de infecção por HTLV-1/-2 foi de 5,3%, sendo 3,2% para HTLV-1 e 2,1% para HTLV-2. Em relação ao local de encaminhamento das amostras dos pacientes com hepatite C, a coinfeção HCV/HTLV-1/-2 foi detectada em 11 (6,1%) das 181 amostras encaminhadas pelo serviço de Gastroenterologia da cidade de São Paulo; 16 (5,2%) das 309 amostras encaminhadas pelas cidades localizadas na região leste do estado de São Paulo, e 6 (4,5%) das

132 amostras encaminhadas por outros serviços da região metropolitana e sul de São Paulo.

#### 4.2. Reatividade para o HIV

Houve resultados concordantes nos testes imunocromatográfico e ELISA na detecção de infecção por HIV. Quando observada a população geral infectada pelo HBV (n=622), 42 amostras resultaram positivas para HIV (6,7%) e entre as oito amostras dos casos coinfectados HBV/HTLV-1/2, sete resultaram HIV positivas (87,5%). Em relação ao grupo HCV (n=622), 49 amostras resultaram positivas para HIV (7,9%) e quando analisada a população coinfectada HCV/HTLV-1/2, 9/33 (27,3%) resultaram HIV positivas. Os resultados da sorologia para HTLV-1/-2 e HIV dos dois grupos de estudo são apresentados na **Tabela 1**.

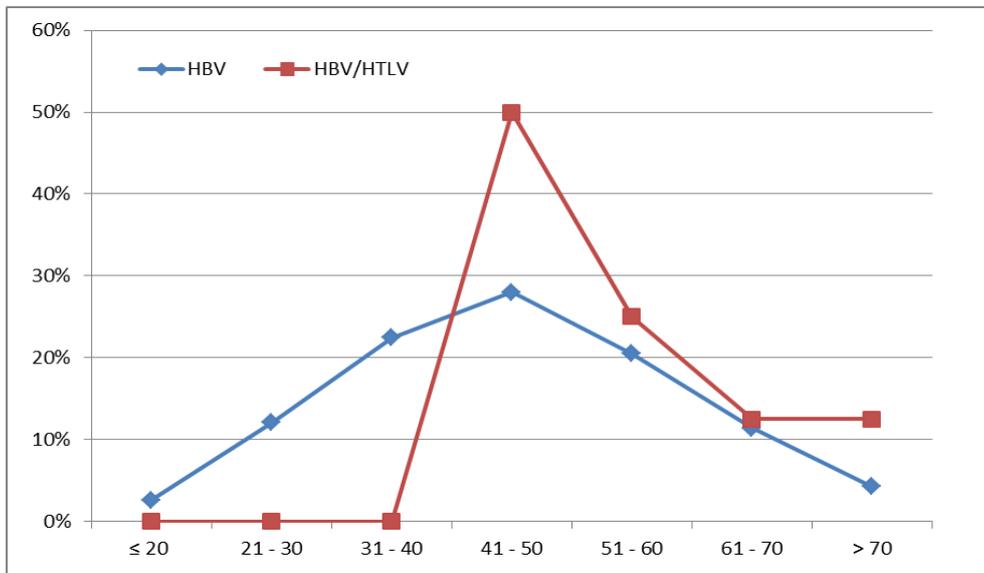
**Tabela 1.** Resultados obtidos com a sorologia para a infecção por HTLV-1/-2 e HIV nas amostras de soro/plasma de indivíduos infectados por HBV e HCV dos anos de 2014-2015, na região de estudo.

Grupos		HBV n (%)	HCV n (%)
<b>Total</b>		<b>622</b>	<b>622</b>
HTLV-1/2	HTLV-1	5 (0,8)	20 (3,2)
	HTLV-2	3 (0,5)	13 (2,1)
	<b>Total</b>	<b>8 (1,3)</b>	<b>33 (5,3)</b>
HIV	HIV	35 (5,6)	40 (6,5)
	HIV/HTLV-1/2	7 (1,1)	9 (1,4)
	HIV/HTLV-1	4 (0,6)	4 (0,6)
	HIV/HTLV-2	3 (0,5)	5 (0,8)
	<b>Total</b>	<b>42 (6,7)</b>	<b>49 (7,9)</b>

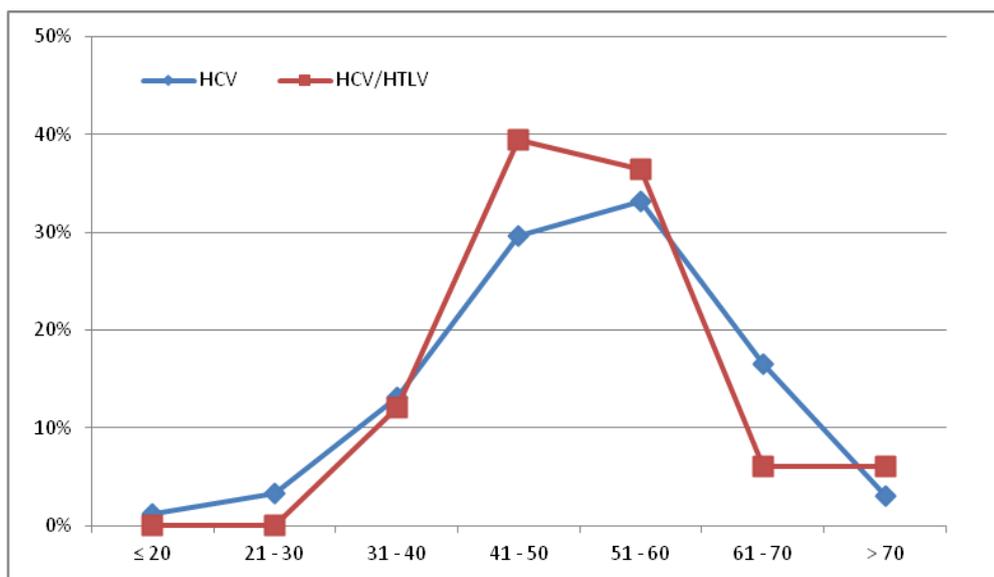
Resultados de sorologia HTLV-1, HTLV-2 e HIV de acordo com Material e Métodos.

### 4.3. Idade e Sexo

A média de idade da população de estudo cujas amostras de soro/plasma foram analisadas foi de 48,3 anos; entre os infectados por HBV e coinfectados HBV/HTLV a média de idade foi de 45,8 e 53,5 anos, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p=0,1074$ ). O mesmo foi detectado nos pacientes infectados por HCV e coinfectados por HCV/HTLV; a média de idade foi de 50,8 e 50,6 anos, respectivamente ( $p=0,5678$ ). Houve distribuição de casos de infecção por HBV e HCV e de coinfecção HBV/HTLV e HCV/HTLV em diferentes faixas etárias, com predomínio nas faixas etárias mais elevadas (>40 anos), sem diferença estatisticamente significativa entre mono e coinfectados (**Figuras 10 e 11**).



**Figura 10.** Distribuição em percentagem de casos de infecção por HBV e coinfecção HBV/HTLV-1/-2 dos anos de 2014-2015, segundo faixa etária da população de estudo.



**Figura 11.** Distribuição em porcentagem de casos de infecção por HCV e co-infecção HCV/HTLV-1/-2 dos anos de 2014-2015, segundo faixa etária da população de estudo.

Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias de idade em relação ao sexo em todos os grupos analisados, com  $p > 0,05$  em todas as análises.

Apesar de haver mais homens entre os indivíduos infectados por HBV e HCV, não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos nas duas populações de estudo e em todos os grupos analisados (mono e coinfetados), exceto no grupo HCV/HIV onde houve predomínio de indivíduos do sexo masculino ( $p=0,002$ ).

#### 4.4. Carga Viral ( $\log_{10}$ ) dos pacientes infectados pelo HBV

Os resultados obtidos em relação à CV de HBV na população geral e de acordo com idade, sexo e grupo viral (HBV-mono e HBV-coinfetados por HIV e/ou HTLV) são apresentados na **Tabela 2**. Devido ao número reduzido de coinfetados por HBV/HTLV ( $n=8$ ) não foi possível realizar análises estatísticas dos resultados obtidos em cada grupo, exceto no grupo

mono e coinfectedado por HIV, onde a média de CV em  $\log_{10}$  UI/ml mostrou-se ligeiramente maior entre os coinfectedados (2,87  $\log_{10}$  UI/ml versus 2,85  $\log_{10}$  UI/ml), porém, sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0760$ ). Igualmente, não foram encontrados valores de  $p$  significantes quando analisados os dados em relação ao sexo (todos  $p>0,05$ ). Apesar da aparente maior CV detectada em mulheres coinfectedadas por HBV/HIV em relação aos homens, esses resultados não puderam ser considerados, devido ao número reduzido de mulheres neste grupo (**Tabela 2**,  $n=2$ ).

**Tabela 2.** Características da população infectada pelo HBV dos anos de 2014-2015 da região de estudo e, resultados da carga viral de HBV de acordo com o sexo e grupo viral (HBV-mono e HBV-coinfectados por HIV e/ou HTLV).

	Grupo						
	População Geral n=622	HBV n=579	HBV/HIV n=35	HBV/HTLV-1 n=1	HBV/HTLV-2 n=0	HBV/HIV/HTLV-1 n=4	HBV/HIV/HTLV-2 n=3
<b>Sexo (número)</b>							
<b>Masculino</b>	327	289	33	1	0	2	2
<b>Feminino</b>	295	290	2	0	0	2	1
<b>Idade (anos) Média (mínimo-máximo)</b>							
<b>Masculino</b>	45.0 (14 - 88)	44.8 (14 - 88)	45.8 (24 - 69)	76	-	54.0 (50 - 58)	43.5 (42 - 45)
<b>Feminino</b>	46.6 (17 - 94)	46.7 (17 - 94)	32.0 (24 - 40)	-	-	57.0 (52 - 62)	43
<b>Total</b>	<b>45.8 (14 - 94)</b>	<b>45.7 (14 - 94)</b>	<b>45.0 (24 - 69)</b>	-	-	<b>55.5 (50 - 62)</b>	<b>43.3 (42 - 45)</b>
<b>Carga Viral (log<sub>10</sub> UI/ml)<sup>a</sup> Média ± DP</b>							
<b>Masculino</b>	2.94 ± 1.73	2.98 ± 1.68	2.74 ± 2.13	1.86	-	1.87 ± 0.90	1.70 ± 0.48
<b>Feminino</b>	2.74 ± 1.21	2.71 ± 1.15	5.18 ± 4.44	-	-	4.56 ± 3.70	2.19
<b>Total</b>	<b>2.85 ± 1.51</b>	<b>2.85 ± 1.45</b>	<b>2.87 ± 2.27</b>	-	-	<b>3.21 ± 2.69</b>	<b>1.87 ± 0.44</b>

**Legenda:** n, número de indivíduos; UI, unidades internacionais; DP, desvio padrão; <sup>a</sup>determinação da carga viral de HBV utilizando o ensaio Abbot Real Time HBV (Abbot Molecular Inc., Illinois, USA).

#### 4.5. Carga viral ( $\log_{10}$ UI/ml) dos pacientes infectados pelo HCV

A média de CV na população geral de estudo no grupo HCV foi de  $5,29 \log_{10}$  UI/ml, sendo  $0,34 \log_{10}$  UI/ml maior em indivíduos do sexo masculino em relação ao sexo feminino ( $p=0,0016$ ) (**Tabela 3**). O mesmo foi observado para o grupo HCV mono infectado, que apresentou média de CV de  $5,23 \log_{10}$  UI/ml, com  $0,31 \log_{10}$  UI/ml maior para os indivíduos do sexo masculino ( $p=0,0156$ ).

De maneira geral, na população infectada por HCV os grupos co infectados por HIV e HTLV-1 apresentaram os valores mais elevados de CV. Houve um aumento de  $0,51 \log_{10}$ ,  $0,54 \log_{10}$ , e  $1,43 \log_{10}$  UI/ml nos grupos HCV/HIV, HCV/HTLV-1 e HCV/HIV/HTLV-1, respectivamente, quando comparado com o grupo HCV-mono infectado. Em contrapartida, uma CV de HCV de  $5,0 \log_{10}$  UI/ml (a mais baixa) foi detectada nos pacientes com a co infecção HCV/HTLV-2 ( $0,23 \log_{10}$  menor que no grupo HCV-mono infectado), e uma diminuição de  $0,37 \log_{10}$  UI/ml no grupo HCV/HIV/HTLV-2, quando comparado com o grupo HCV/HIV (**Tabela 3**).

Quando comparada a CV de todos os grupos, houve diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p=0,0004$ ), com o maior valor encontrado no grupo HCV/HIV/HTLV-1 (média  $6,66 \log_{10}$  UI/ml) e o menor valor no HCV/HTLV-2 (média  $5,0 \log_{10}$  UI/ml). Houve diferença na CV entre o grupo HCV-mono infectado e HCV/HIV ( $p=0,0012$ ) e, entre o grupo HCV/HIV e HCV/HIV/HTLV-1 ( $p=0,0433$ ). Apesar de não alcançar diferença estatisticamente significativa, houve diferença na CV entre os grupos HCV/HIV vs. HCV/HTLV-2 ( $p=0,072$ ).

Vale salientar que nenhum paciente apresentou CV indetectável, e apenas 33,3% deles tinham apenas uma determinação de CV.

**Tabela 3.** Características da população infectada pelo HCV dos anos de 2014-2015 da região de estudo e, resultados da carga viral de HCV de acordo com o sexo e grupo viral (HCV-mono e HCV-coinfectados por HIV e/ou HTLV).

	Grupo						
	População Geral n=622	HCV n=549	HCV/HIV n=40	HCV/HTLV-1 n=16	HCV/HTLV-2 n=8	HCV/HIV/HTLV-1 n=4	HCV/HIV/HTLV-2 n=5
<b>Sexo (número)</b>							
<b>Masculino</b>	343	287	34	9	6	2	4
<b>Feminino</b>	279	262	6	7	2	2	1
<b>Idade (anos) Média (mínimo-máximo)</b>							
<b>Masculino</b>	50.0 (16 - 76)	50.6 (16 - 76)	44.8 (25 - 63)	55.2 (39 - 73)	46.3 (42 - 51)	43.5 (43 - 44)	43.0 (35 - 55)
<b>Feminino</b>	51.8 (13 - 86)	51.9 (13 - 86)	48.7 (41 - 60)	54.3 (41 - 74)	46.5 (42 - 51)	50.0 (40 - 60)	64
<b>Total</b>	<b>50.8 (13 - 86)</b>	<b>51.2 (13 - 86)</b>	<b>45.3 (25 - 63)</b>	<b>54.8 (39 - 74)</b>	<b>46.4 (42 - 51)</b>	<b>46.7 (40 - 60)</b>	<b>47.2 (35 - 64)</b>
<b>Carga Viral (log<sub>10</sub> UI/ml)<sup>a</sup> Média ± DP</b>							
<b>Masculino</b>	5.44 ± 1.21	5.38 ± 1.20	5.79 ± 1.15	5.82 ± 0.42	5.06 ± 1.48	6.81 ± 0.12	5.29 ± 2.65
<b>Feminino</b>	5.10 ± 1.38	5.07 ± 1.41	5.45 ± 1.14	5.70 ± 0.45	4.81 ± 1.12	6.52 ± 0.50	5.71
<b>Total</b>	<b>5.29 ± 1.30</b>	<b>5.23 ± 1.31</b>	<b>5.74 ± 1.14</b>	<b>5.77 ± 0.42</b>	<b>5.00 ± 1.32</b>	<b>6.66 ± 0.34</b>	<b>5.37 ± 2.30</b>

**Legenda:** n, número de indivíduos; UI, unidades internacionais; DP, desvio padrão; <sup>a</sup>determinação da carga viral de HCV utilizando o ensaio Abbot Real Time HCV (Abbot Molecular Inc., Illinois, USA).

## 5. Discussão

O presente estudo determinou a prevalência de infecção por HTLV em amostras de plasma/soro de pacientes com hepatites virais B e C encaminhadas ao IAL para a determinação de CV de HBV e HCV. O estudo foi epidemiológico, transversal descritivo, e não houve seleção de amostras em relação ao local de encaminhamento, idade, sexo, cor/raça, ou outro dado epidemiológico. O estudo foi cego e os dados de idade, sexo e CV foram obtidos posteriormente a realização das sorologias para HTLV e HIV.

Assim, a casuística do estudo representou a clientela que é atendida no Laboratório de Hepatites Virais do IAL e, por conta disto, os subgrupos foram heterogêneos, compostos por pacientes atendidos em Clínicas de Especialidades em DST/AIDS e Serviços de Gastroenterologia e Hepatologia da capital, e de alguns municípios localizados no estado de São Paulo, compreendendo regiões como o Vale do Paraíba, Grande ABC, Grande São Paulo e Litoral. Há que se ressaltar que foram testadas mais amostras de soro/plasma do que as necessárias para as prevalências detectadas, usando cálculo estatístico (n=493 para HBV e n=482 para HCV).

Apesar da prevalência dos HTLV detectada no presente estudo aparentar ser baixa nos casos de hepatite B (1,3%), ela se equipara às prevalências detectadas em populações consideradas endêmicas para a infecção por HTLV no Brasil (Catalan-Soares et al., 2005; Gessain & Cassar, 2012; Carneiro-Proietti, 2015).

Embora nos casos de hepatite B, a principal via de transmissão seja a sexual (Pereira et al., 2016), ambos, HTLV-1 e HTLV-2 (0,8% e 0,5%, respectivamente) foram detectados no presente estudo e fortemente associados com a presença do HIV. Este fato aliado à faixa etária dos coinfectados (acima dos 40 anos) pode sugerir que esses vírus foram adquiridos durante as relações sexuais desprotegidas e durante a adição de

drogas ilícitas injetáveis, antes da introdução da política de redução de danos para os UDI e populações vulneráveis no Brasil (Brasil, Ministério da Saúde, 1993; Mesquita et al. 2001, 2003). Cabe ressaltar que nas décadas de 1980 e 1990 os homossexuais e bissexuais masculinos, assim como os UDI, eram os principais grupos “de risco” para adquirir o HIV. Ainda, o uso de drogas ilícitas injetáveis era um dos principais fatores de risco para adquirir a infecção por HTLV (principalmente por HTLV-2) no Brasil e no mundo (de-Araujo et al., 1994; Caterino-de-Araujo et al., 1998, 2015). De fato, e corroborando estas hipóteses, na população geral infectada pelo HBV, 6,7% resultaram HIV-soropositivos, e nos coinfectados HBV/HTLV, 87,5% eram HIV-soropositivos. Então, o fato de todos os indivíduos coinfectados HBV/HTLV-1/-2, exceto um, terem apresentado a infecção por HIV, reforça essa hipótese. Este dado também faz supor que os pacientes infectados pelo HIV possam ter tido acesso à sorologia HTLV, uma vez que ela é recomendada pelo Ministério da Saúde para o acompanhamento de pacientes com infecção HIV desde 2014 (Brasil, Ministério da Saúde, 2014a).

Em relação aos pacientes infectados por HCV, houve prevalência de 5,3% de coinfecção por HTLV (3,2% para HTLV-1 e 2,1% para HTLV-2). Essa informação é alarmante, pois esta porcentagem se mostra elevada, mesmo quando comparada com outras populações consideradas de alto risco para adquirir a infecção pelo HTLV, como HSH e pacientes com HIV/AIDS. Em um estudo conduzido com HSH em Campinas foi detectada prevalência de 1,5% de infecção por HTLV-1/2 (Soares et al, 2014), enquanto em São Paulo, em pacientes infectados pelo HIV/AIDS, foram detectadas prevalências de 3,1% (1,7% para HTLV-1, 1,3% para HTLV-2, e 0,1% para HTLV) e 4,2% (2,1% para HTLV-1, 1,7% para HTLV-2, e 0,3% para HTLV) de infecção por HTLV-1/-2 nos últimos anos (Caterino-de-Araujo et al., 2015; Campos et al., 2017).

Corroborando resultados obtidos em anos anteriores no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (IAL) que apontaram dificuldades no diagnóstico sorológico confirmatório de infecção por HTLV, principalmente por HTLV-2 em população infectada pelo HIV-1 (de-Araujo et al., 1994, Caterino-de-Araujo et al., 1998, 2015; Jacob et al, 2007, 2008; Morimoto et al., 2007), no presente estudo um grande número de amostras com padrão indeterminado à análise pelo *Western Blot* foi detectado e, posteriormente, confirmaram infecção por HTLV-1 (16%) e HTLV-2 (62,5%) quando empregado o teste sorológico INNO-LIA. Este resultado concorda com os obtidos por Campos e colaboradores que relataram ser o INNO-LIA o teste de escolha para o diagnóstico sorológico confirmatório de infecção por HTLV, em população infectada pelo HIV-1 de São Paulo (Campos et al., 2017a,b). Portanto, o mesmo parece se aplicar às populações com hepatite B e C.

Quanto à infecção HIV no grupo com hepatite C, 7,9% resultaram HIV-soropositivos, enquanto nos pacientes com a coinfeção HCV/HTLV-1/2 a infecção HIV foi detectada em 27,3%, ou seja, a maioria dos pacientes HCV/HTLV (72,7%) não tinha a infecção HIV. Novamente, e levando em consideração o fato do Ministério da Saúde recomendar a realização da sorologia HIV durante o acompanhamento de pacientes com hepatites virais, e a sorologia HTLV, ao menos uma vez, nos pacientes com HIV, este dado faz supor que parte dos pacientes com hepatite C, infectados pelo HTLV, desconhece seu status HTLV (Brasil, Ministério da Saúde, 2014a,b). Esta hipótese advém do fato de, apesar de existirem serviços de acompanhamento de pacientes com hepatites virais que dispõe de acesso a bateria de exames de triagem para HIV, HCV, HBV, HTLV e sífilis durante o acompanhamento dos pacientes, como o Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em outros serviços, por outro lado, como no CRT-DST/Aids-SP, esta conduta não é realizada de rotina (Caterino-de-Araujo A, comunicação pessoal). Portanto, nem todos os pacientes com hepatites virais são testados para a infecção por HTLV-1/2.

De maneira geral, os resultados de infecção HIV detectados no presente estudo estão de acordo com os registrados pelo Ministério da Saúde no Brasil e na região Sudeste. De acordo com esses registros, entre os anos de 2007 a 2016, foram encontrados percentuais de infecção por HIV referentes a 5,2% no Brasil e a 8,1% na região Sudeste, entre os pacientes infectados por HBV. Já em relação aos infectados por HCV, as taxas de infecção por HIV foram 9,8% no Brasil, e 9,5% na região Sudeste (Brasil, Ministério da Saúde, 2017a).

Outrossim, no que diz respeito à idade e sexo dos pacientes, os dados encontrados no presente estudo (média de idade maior de 50 anos e maior prevalência no sexo masculino) estão de acordo com outros estudos e com notificações do Ministério da Saúde (Cardoso et al., 2009; Moreira et al., 2013; Le Marchand et al., 2015; Brasil, Ministério da Saúde, 2017a,b).

Além disto, os dados obtidos no presente estudo também indicam que ambos os tipos virais (HTLV-1 e -2) circulam pelo estado de São Paulo, o que é coerente, se levado em consideração o fato de que essa é a maior cidade da América Latina, e apresenta uma população mista, além de receber um número contínuo de migrantes e imigrantes oriundos de diversas regiões. Mais ainda, estes dados concordam com os obtidos em todos os estudos realizados no IAL com população de São Paulo que mostram que ambos, HTLV-1 e HTLV-2 circulam nesta cidade (de-Araujo et al., 1994, Caterino-de-Araujo et al., 1998, 2015; Jacob et al., 2007, 2008; Costa et al., 2011; Magri et al. 2010, 2012a,b,c, 2013; Campos et al, 2017a,b).

No que diz respeito à CV de HBV na casuística de estudo, não foi possível realizar análises estatísticas dos resultados obtidos em cada grupo, exceto no grupo mono e coinfestado por HIV, onde a média de CV mostrou-se ligeiramente maior entre os coinfetados, porém, sem diferença estatisticamente significativa. De fato, dados de CV de HBV são escassos e

praticamente inexistentes nas coinfeções por HTLV, tanto na literatura nacional quanto estrangeira.

No que tange à comparação da CV entre os grupos dos pacientes infectados por HCV, é relevante salientar que no presente estudo não puderam ser obtidas informações na totalidade dos indivíduos acerca do estágio da infecção (se aguda ou crônica), da presença ou ausência de tratamento, do subtipo viral, entre outras características. Entretanto, apesar disso, nenhuma das amostras apresentou CV indetectável. E também, os resultados da CV entre os grupos apresentaram grande similaridade entre si, o que pode ser notado quando observados os valores dos desvios padrões encontrados. Assim, foi possível realizar a análise comparativa entre esses grupos.

Digno de nota, usando informações obtidas do Sistema de Informação e Gestão Hospitalar (SIGH), foi possível conhecer o genótipo HCV de 26 dos 33 pacientes com a coinfeção HCV/HTLV; 21 (80,8%) genótipo 1 e cinco (19,2%) genótipo 3. As frequências encontradas para os dois genótipos concordam com as obtidas em outras populações do Brasil, onde prevalecem o genótipo 1 seguido do genótipo 3. No entanto, também há descrição da presença dos genótipos 2 e raramente dos 4 e 5 circulando no país (Corvino et al., 2006; Lopes et al., 2009; Araújo et al., 2011; Malacrida et al., 2016). Dentre os 26 casos com genótipo HCV conhecido, oito tinham a infecção HIV e destes, três o genótipo 3. Há que se ressaltar que o genótipo 3 é o considerado de melhor prognóstico, ou seja, está associado a maior clareamento viral espontâneo e resposta virológica sustentada pós-tratamento (Brasil, Ministério da Saúde, 2016). Na casuística do presente trabalho, todos os casos que estavam em tratamento haviam recebido o esquema vigente à época composto por alfapecuinterferona + ribavirina (PR). Atualmente, outros esquemas terapêuticos vêm sendo utilizados com base no genótipo HCV, permanecendo o PR + Sofosbuvir restrito ao tratamento dos pacientes que se infectaram com HCV genótipo 3

(Brasil, Ministério da Saúde, 2016). Não houve diferença na frequência de genótipos 1 e 3 em relação à infecção por HTLV-1 e HTLV-2, prevalecendo nos dois casos o genótipo 1. Tampouco houve associação com maior ou menor CV de HCV e resposta virológica sustentada (dados não apresentados, porém todos os testes realizados resultaram  $p>0,05$ ).

Segundo os resultados obtidos, pôde-se constatar uma maior CV de HCV no sexo masculino, para todos os grupos analisados. E também entre os coinfectados HCV/HIV/HTLV-1, HCV/HTLV-1 e HCV/HIV. Em contraste, a menor CV do HCV foi observada entre pacientes do sexo feminino, e entre aqueles coinfectados por HTLV-2. Esses dados estão de acordo com dados obtidos em pesquisa realizada nos Estados Unidos, reportando uma menor CV de HCV para as mulheres em comparação com os homens (Hisada et al., 2003). Além disso, de acordo com o atual estudo, a coinfeção com o HTLV-1 parece aumentar a viremia HCV, o que corrobora pesquisas realizadas em diferentes países, exceto no Brasil (Kishihara et al., 2001; Castro & Roger, 2016). No Brasil, foi documentado maior clareamento viral do HCV e menos lesões hepáticas nos casos de coinfeção HCV/HTLV-1 (Cardoso et al., 2009; Moreira et al., 2013; Castro & Roger, 2016; Espíndola et al., 2017).

Para explicar esses resultados contraditórios, podem-se levar em consideração as características das populações de estudo. Enquanto no presente trabalho a maioria das amostras biológicas era proveniente de pacientes atendidos em serviços especializados em hepatites e em DST/AIDS, a maior parte das demais pesquisas brasileiras foi realizada com amostras de pacientes atendidos em clínicas e ambulatórios de HTLV, o que poderia acarretar em erros na interpretação dos resultados, já que a infecção por HTLV-1 é mais frequente na região Nordeste do Brasil, principalmente entre os indivíduos de origem africana (Catalan-Soares et al., 2005; Gessain & Cassar, 2012). De fato, a maioria dos estudos do Brasil é da cidade de Salvador, Bahia, conhecida como sendo a cidade com o maior número de

Afrodescendentes no país (Bahia et al., 2011; Moreira et al., 2013; Silva et al., 2016). Portanto, uma possível explicação para os resultados discordantes entre a população do estado de São Paulo e as populações de outras regiões do Brasil poderia estar associada ao *background* genético dos pacientes, bem como, às diferentes características das populações recrutadas para os estudos. Nesse contexto, cabe destacar que a população do estado de São Paulo é composta por pessoas de diversas raças, devido às colonizações advindas da Europa, Ásia e Oriente Médio, além da constante presença de migrantes.

Não é possível determinar se a origem populacional poderia interferir, de fato, nos resultados obtidos. Todavia, pode-se especular que o *background* genético poderia estar associado ao aumento ou diminuição da CV do HCV, assim como nas respostas às infecções por HIV e HTLV-1 como descrito por Assone et al. (2016). Concordando com esta hipótese, alguns estudos relacionam a presença de polimorfismos no gene da IL28B com o clareamento viral espontâneo do HCV e a resposta virológica sustentada, nos casos de hepatite C (Thomas et al., 2009; Rauch et al., 2010; Assone et al., 2016). No presente estudo não foi possível realizar a pesquisa do *background* genético dos pacientes, tampouco de polimorfismos na IL28B, visto que o material utilizado foi soro/plasma.

Ao contrário do que foi detectado na coinfeção HCV/HTLV-1, quando observados os pacientes com a coinfeção HCV/HTLV-2, a resposta foi diferente. O HTLV-2 mostrou diminuir a viremia HCV, e isso foi observado para ambos os sexos. No entanto, contrapondo-se a esse resultado, em outro estudo realizado por Hisada e colaboradores (2003) com UDI dos Estados Unidos, foi relatada CV de HCV aumentada, principalmente entre os indivíduos de raça branca, coinfectados por HCV/HTLV-2 e/ou coinfectados por HCV/HIV. Hipoteticamente, as diferenças entre os resultados encontrados nos pacientes de São Paulo e dos Estados Unidos poderiam estar relacionadas ao *background* genético desses indivíduos, bem como, às

diferentes cepas do HTLV-2 encontradas no Brasil e nos Estados Unidos (HTLV-2c e HTLV-2a, respectivamente) (Eiraku et al., 1996; Magri et al., 2013). De fato, o HTLV-2c possui uma proteína reguladora Tax com 25 aminoácidos a mais na região C-terminal em relação à Tax do HTLV-2a. Se este fato pode ter alguma implicação nos resultados obtidos, permanece por ser elucidado.

Corroborando os dados de maior CV de HCV na coinfeção HCV/HTLV-1 e menor CV na coinfeção HCV/HTLV-2, uma pesquisa no SIGH ao longo dos três últimos anos mostrou que houve maior porcentagem do clareamento viral do HCV entre os coinfectados por HCV/HTLV-2 (23,1%) em relação aos coinfectados por HCV/HTLV-1 (15%) ( $p=0.02$ ) (dados não apresentados), reafirmando, portanto, a diminuição da viremia HCV na coinfeção HCV/HTLV-2. Este dado concorda também com o descrito na coinfeção HIV/HTLV-1 e HIV/HTLV-2, em que o HTLV-1 foi relacionado à evolução mais rápida da infecção HIV e morte por AIDS, enquanto o HTLV-2 foi relacionado com progressão lenta para AIDS (Brites et al., 2001, 2009; Beilke, 2012).

O sexo masculino foi o que predominou entre os pacientes coinfectados por HTLV-1/-2, e isso foi observado para ambos os grupos (infectados por HBV e infectados por HCV), embora existam relatos de que a frequência de infecção por HTLV seja maior entre as mulheres (Gessain & Cassar, 2012; Caterino-de-Araujo et al., 2015; Campos et al., 2017). Esse resultado pode estar relacionado a diferentes categorias de exposição e risco dos pacientes deste estudo.

Em relação à idade da casuística de estudo, não houve diferença estatisticamente significativa quando analisados todos os grupos referentes tanto aos pacientes infectados por HCV quanto aos infectados por HBV, assim como não houve diferença na comparação das idades entre o sexo masculino e feminino (todos resultaram em valor de  $p>0,05$ ). Novamente, a

maioria dos indivíduos tinha média de idade acima de 45 anos, o que coincide também com o período em que a triagem do HCV ainda não era obrigatória nos bancos de sangue brasileiros, e ainda, às décadas em que o uso de drogas injetáveis era mais frequente no país, principalmente entre homens infectados por HIV (Mesquita et al., 2001, 2003; Caterino-de-Araujo et al., 2015). Portanto, essas informações sugerem que pelo menos parte desses pacientes possa ter adquirido a infecção HCV, assim como o HIV e HTLV, através das rotas parenterais, por transfusões sanguíneas ou UDI. Porém, não se pode descartar que nos pacientes coinfectados do presente estudo, práticas sexuais promíscuas com lesão de mucosas possam ter favorecido a aquisição destes vírus.

Concluindo, os dados obtidos neste estudo podem auxiliar no Planejamento Nacional de Saúde e no Plano Estadual de Saúde de São Paulo, e na recomendação da sorologia para HTLV-1/2 na bateria de exames de acompanhamento aos pacientes com hepatites virais tipos B e C.

## 6. Considerações Finais

O presente estudo deu visibilidade a duas infecções retrovirais (HTLV-1 e HTLV-2) que eram praticamente invisíveis em casos de hepatites virais no Brasil (Caterino-de-Araujo et al., 2018).

Embora em outros estudos de prevalência de HTLV tenham sido pesquisados e encontradas associações entre HTLV e HBV e/ou HCV, não foi dada a devida importância a essas coinfeções, já que até o momento não foi incorporada a pesquisa de infecção HTLV no acompanhamento dos pacientes com hepatites virais no Brasil e no mundo. Tampouco a infecção por HTLV consta da lista de agravos de notificação compulsória, sendo a infecção HTLV e as doenças associadas consideradas negligenciadas pela OMS e pelo Ministério da Saúde do Brasil, pois sequer constam do rol de doenças negligenciadas.

Todavia, o presente estudo possibilitou sugerir a inclusão da sorologia HTLV na bateria de exames para acompanhamento de pacientes com hepatites B e C, principalmente em áreas endêmicas para estas retrovirose no Brasil (Caterino-de-Araujo et al., 2018).

Ainda, mostrou que mais estudos se fazem necessários para confirmar o papel dos HTLV no curso da infecção por HBV e HCV, já que os resultados obtidos com a determinação da CV de HBV e HCV, principalmente nos casos de hepatite C foram contrários aos descritos em outras populações do Brasil (Alves et al., 2018).

De todo modo, se os resultados obtidos neste estudo decorrem de diferenças regionais, do *background* genético dos pacientes ou de erros na escolha da casuística com conseqüente viés de interpretação, permanece por ser determinado. No entanto, cabe aos países endêmicos para as infecções por HTLV responderem a estas perguntas, e aos laboratórios de

pesquisa auxiliar na busca por marcadores de valor prognóstico para uma melhor condução e tratamento aos pacientes. Neste contexto, o IAL enquanto Laboratório de Saúde Pública vem desempenhando seu papel.

## 7. Conclusões

- Foram detectadas altas prevalências de infecção por HTLV-1/2 em pacientes com hepatite B e C de São Paulo (1,3% e 5,3%, respectivamente), o que é preocupante uma vez que essas prevalências são encontradas em populações consideradas endêmicas para a infecção por HTLV-1/2 no Brasil e no mundo;

- Foi comprovado melhor desempenho do imunoensaio de linha em relação ao *Western Blot* para confirmar infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em população infectada pelos HBV e HCV.

- A infecção por HIV foi detectada em 6,7% e 7,9% da população infectada pelo HBV e HCV de São Paulo, respectivamente, concordando com dados descritos pelo Ministério da Saúde do Brasil. Porém, quando analisados os casos de hepatite B e C com a coinfeção por HTLV-1/2, essas taxas se elevaram para 87,5% e 27,3%, respectivamente;

- Houve maior carga viral de HCV no sexo masculino e na coinfeção por HIV e/ou HTLV-1, e menor carga viral de HCV no sexo feminino e na coinfeção por HTLV-2; ou seja, o HIV-1 e/ou HTLV-1 podem estar associados ao aumento da viremia HCV e o HTLV-2 a diminuição da viremia HCV;

- Os resultados obtidos dão visibilidade à infecção por HTLV-1/2 nos casos de hepatites B e C de São Paulo e permitem sugerir a introdução da sorologia para HTLV na bateria de exames de acompanhamento dos pacientes com hepatites virais no país, independentemente de seu status HIV.

## 8. Referências Bibliográficas

Aires RS. Infecção pelo vírus da hepatite b em pacientes com tuberculose em hospital de referência em Goiânia-Goiás [tese] [internet]. Goiás: Universidade Federal de Goiás – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública; 2011. [acesso em 19 dez 2017]. Disponível em: <https://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/up/59/o/RodrigoSebba2011.pdf>.

Alcântara Jr LC, Shindo N, Van Dooren S, Salami M, Costa MC, Kashima S, et al. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retrov*. 2003; 19(6): 519-523.

Alves FA, Campos KR, Lemos MF, Moreira RC, Caterino-de-Araujo A. Hepatitis C viral load in HCV-mono and HCV/HIV-1, HCV/HTLV-1/-2, and/or HCV/HIV/HTLV-1/-2 co-infected patients from São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2018; 22(2): 123-128.

Araujo A, Hall WW. Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol*. 2004; 56: 10-19.

Araújo AR, Almeida CM, Fraporti L, Garcia N, Lima TA, Maia LPV. Caracterização do vírus da hepatite C em pacientes com hepatite crônica: genótipos no Estado do Amazonas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(5): 638-640.

Assone T, Paiva A, Fonseca LAM, Casseb J. Genetic markers of the host in persons living with HTLV-1, HIV and HCV infections. *Viruses*. 2016; 8(2): 38. doi:10.3390/v8020038

Attilio JS, Rodrigues FP, Renovato RD, Sales CM, Alvarenga MRM, Moreira MT et al. Hepatitis B vaccination use and risk behaviors among users of illicit drugs. *Acta Paul Enferm.* 2011; 24(1): 101-106.

Bahia F, Novais V, Evans J, Marchand CL, Netto E, Page K et al. The impact of human T-cell lymphotropic virus I infection on clinical and immunologic outcomes in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57(3): 202-207.

Banerjee P, Rochford R, Antel J, Canute G, Wrzesinski S, Sieburg M et al. Proinflammatory cytokine gene induction by human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 tax in primary human glial cells. *J Virol.* 2007; 81: 1690-1700.

Barone AA. Hepatites virais – Hepatite crônica pelo vírus B. O ABC das hepatites: manual clínico para o manuseio, terapia e prevenção da hepatite B. Bristol-Myers Squibb. 2008; 168p.

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983; 220: 868-871.

Barrientos A, Lopez M, Sotomayor C, Pilleux L, Calderón S, Navarrete M, et al. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 and 2 among patients with malignant hematological diseases in south Chile. *J Med Virol.* 2011; 83: 745-8.

Beilke MA. Retroviral coinfections: HIV and HTLV: taking stock of more than a quarter century of research. *AIDS Res Human Retrovir.* 2012; 28(2): 139-147.

Biswas HH, Kaidarova Z, Garratty G, Gobble JW, Newman BH, Smith JW et al. Increased all-cause and cancer mortality in HTLV-II infection. *J Acquir Imm Defic Syndr.* 2010; 54(3): 290-6.

Bonacini M, Puoti M. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2000; 160:3365-3373.

Boschi-Pinto C, Stuver S, Okayama A, Trichopoulos D, Orav EJ, Tsubouchi H et al. A follow-up study of morbidity and mortality associated with hepatitis c virus infection and its interaction with human T lymphotropic virus type I in Miyazaki, Japan. *J Infect Dis.* 2000; 181: 35-41.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 1.376, de nov. 1993. Diário Oficial da União, Brasília, 2 de dez. 1993. [Aprova alterações na Portaria n. 721/GM, de 9 de ago. 1989, que aprova normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências].

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Hepatites virais: o Brasil está atento. Série B - Textos Básicos de Saúde. Brasília. 2005; 42p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Aspectos epidemiológicos e prevenção na infecção pelo HTLV-1. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV. Brasília. 2013; 80p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília. 2014a; 416p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diagnóstico de hepatites virais. 2014b; 19p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília. 2015; 102p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasília. 2016; 5(1): 72p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV AIDS. Brasília. 2017a; 5(1): 5-8.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. Brasília. 2017b; 48(24): 68p.

Brignol S, Kerr L, Amorim LD, Dourado I. Fatores associados a infecção por HIV numa amostra respondent-driven sampling de homens que fazem sexo com homens, Salvador. Rev Bras Epidemiol. 2016; 19(2): 256-271.

Brites C, Alencar R, Gusmão R, Pedroso C, Netto EM, Pedral-Sampaio D et al. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil. AIDS. 2001; 15(15): 2053-2055.

Brites C, Sampaio J, Oliveira A. HIV/Human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. AIDS Rev. 2009; 11: 8-16.

Campos KR, Gonçalves MG, Caterino-de-Araujo A. Failures in detecting HTLV-1 and HTLV-2 in patients infected with HIV-1. AIDS Res Hum Retroviruses. 2015; 33(4): 382-385.

Campos KR, Gonçalves MG, Costa NA, Caterino-de-Araujo A. Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Braz J Infect Dis.* 2017; 21(3): 297-305.

Canini SRMS, Reis RB, Pereira LA, Gir E, Pelá NTR. Qualidade de vida de indivíduos com HIV/AIDS: a de indivíduos com HIV/AIDS: uma revisão de literatura. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2004; 12(6): 940-945.

Cardoso DF, Souza FV, Fonseca LAM, Duarte AJS, Casseb J. Influence of human t-cell lymphotropic virus type 1 (htlv-1) infection on laboratory parameters of patients with chronic hepatitis c vírus. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2009; 51(6): 325-329.

Carneiro-Proietti ABF. HTLV Cadernos Hemominas. Fundação Hemominas, Belo Horizonte. 2015; 16: 651p.

Carpentier A, Barez P, Hamaidia M, Gazon H, Brogniez A, Perike S et al. Modes of human T cell leukemia virus type 1 transmission, replication and persistence. *Viruses.* 2015; 7: 3603-3624.

Carvalho MS. A vigilância epidemiológica e a infecção pelo HIV. *Cad. Saúde Pública.* 1989; 5(2): 160-168.

Casseb J. Possible mechanism for positive interaction of human T cell leukemia type I on liver disease in a hepatitis C virus–infected Japanese cohort. *J Infect Dis.* 2000; 182:379.

Castro E, Roger E. Hepatitis C virus/human T lymphotropic virus 1/2 coinfection: regional burden and virological outcomes in people who inject drugs. *World J Virol.* 2016; 5(2): 68-72.

Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti ABF, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2005; 21(3): 926-931.

Caterino-de-Araujo A, Santos-Fortuna E, Meleiro MCZ, Suleiman J, Calabrò ML, Favero A et al. Sensitivity of two enzyme-linked immunosorbent assay tests in relation to Western Blot in detecting human T-cell lymphotropic virus types I and II infection among HIV-1 infected patients from São Paulo, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 30: 173-182.

Caterino-de-Araujo A, Sacchi CT, Gonçalves MG, Campos KR, Magri MC, Alencar WK. Short Communication: Current prevalence and risk factors associated with human T lymphotropic virus type 1 and human T lymphotropic virus type 2 infections among HIV/AIDS patients in São Paulo, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015; 31(5): 543-549.

Caterino-de-Araujo A, Campos KR. Spread of human retrovirus infections in individuals at the second and third decades of life in São Paulo, Brazil. *Austin J HIV/AIDS Res.* 2017; 4(1): 1036. Disponível em: [www.austinpublishinggroup.com](http://www.austinpublishinggroup.com)

Caterino-de-Araujo A, Alves FA, Campos KR, Lemos MF, Moreira RC. Making the invisible visible: searching for human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in Brazilian patients with viral hepatitis B and C. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2018; 113(2):130-134.

Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981 Jul 3; 30(25): 305-308.

Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science. 1986; 233: 343-346.

Conceição JS, Diniz-Santos DR, Ferreira CD, Paes FN, Melo CN, Silva LR. Conhecimento dos obstetras sobre a transmissão vertical da hepatite B. Arq Gastroenterol. 2009; 46(1): 57-61.

Corvino SM, Henriques RMS, Grotto RMT, Pardini MIMC. Distribuição dos genótipos do HCV em pacientes das regiões de Botucatu, Bauru e Assis, SP, Brasil. Rev Inst Adolfo Lutz. 2006; 65(2): 137-140.

Costa EAS, Magri MC, Caterino-Araujo A. The best algorithm to confirm the diagnosis of HTLV-1 and HTLV-2 in at-risk individuals from São Paulo, Brazil. J Virol Methods. 2011; 173: 280-283.

De-Araujo AC, Casseb JSR, Neitzert E, Souza MLX, Del Mistro A, De Rossi A et al. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, Brazil. Eur J Epidemiol. 1994; 10: 165-171.

Dourado I, Milroy CA, Mello MAG, Ferraro GA, Filho HCL, Guimarães ML. HIV-1 seroprevalence in the general population of Salvador, Bahia State, Northeast Brazil. Cad. Saúde Pública. 2007; 23(1): 25-32.

Eiraku N, Novoa P, Ferreira MC, Monken C, Ishak R, Ferreira OC et al. Identification and characterization of new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. Journal of Virology, v.70, n.3, p.1481-1392, 1996.

Espíndola OM, Vizzoni AG, Lampe E, Andrada-Serpa MJ, Araújo AQC, Leite ACC. Hepatitis C virus and human T-cell lymphotropic virus type 1 co-infection: impact on liver disease, virological markers, and neurological outcomes. *Int J Infect Dis.* 2017; 57: 116-122.

Fonseca JCF. Natural history of chronic hepatitis B. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(6): 672-677.

Fonseca JCF. Hepatite B: aspectos imunológicos. O ABC das hepatites: manual clínico para o manuseio, terapia e prevenção da hepatite B. Bristol-Myers Squibb. 2008; 168p.

Fonseca JCF. History of viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43(3): 322-330.

Furtado KC, Costa CA, Ferreira Lde S, Martins LC, Linhares Ada C, Ishikawa EA, et al. Occurrence of strongyloidiasis among patients with HTLV-1/2 seen at the outpatient clinic of the Núcleo de Medicina Tropical, Belém, State of Pará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013; 46: 241-3.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science.* 1984; 224: 500-503.

Gallo RC. The early years of HIV/AIDS. *Science.* 2002; 298: 1728-1730.

Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med.* 2003; 349(24): 2283-2285.

Gallo RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology.* 2005; 2:17.

Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997; 37: 242-243.

Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012; 3: 388.

Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(3): 577-589.

Gudo ES, Bhatt NB, Bila DR, Abreu CM, Tanuri A, Savino W et al. Co-infection by human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): does immune activation lead to a faster progression to AIDS?. *BMC Infect Dis*. 2009; 9: 211.

Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 562-9.

Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 10:553-62.

Hallal R, Ravasi G, Kuchenbecker R, Greco D, Simão M. Acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Revista Tempus Actas em Saúde Coletiva* 2010; 53-65.

Hisada M, Chatterjee N, Zhang M, Battjes R, Goedert J. Increased hepatitis C virus load among injection drug users infected with human immunodeficiency virus and human T lymphotropic virus type II. *J Infect Dis*. 2003; 188: 891-897.

Horiguchi CLF, Damásio MAS, Bastos RHC, Freitas GS, Borowiak DR, Santos MM et al. HTLV-1/2 transmission in family groups: possible routes of contamination. *Rev Med Minas Gerais*. 2014; 24: S33-S39.

Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2009; 29(1): 82-88.

Ijichi S, Ramundo MB, Takahashi H, Hall WW. In Vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). *J Exp Med*. 1992; 176: 293-296.

Ishak R, Vallinoto ACR, Azevedo VN, Ishak MOG. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon region of Brazil. *Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro*. 2003; 19(4): 901-914.

Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Performances of HTLV serological tests in diagnosing HTLV infection in high-risk population of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop*. 2007; 49(6):361-364.

Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Serological patterns and temporal trends of HTLV-1/2 infection in high-risk populations attending Public Health Units in São Paulo, Brazil. *J Clin Virol*. 2008; 42: 149-155.

Joint United Nations Program on HIV/AIDS - UNAIDS. 2017. [acesso em 13 dez 2017]. Disponível em: [https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2017/12/UNAIDSBR\\_FactSheet.pdf](https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2017/12/UNAIDSBR_FactSheet.pdf).

Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 1982; 218: 571-573.

Kishihara Y, Furusyo N, Kashiwagi K, Mitsutake A, Kashiwagi S, Hayashi J. Human T lymphotropic virus type 1 infection influences hepatitis C virus clearance. *J Infect Dis.* 2001; 184: 1114-1119.

Kroon EG, Proietti ABFC. *Cadernos Hemominas – HTLV. HTLV-1/2 – O vírus, sua multiplicação e estrutura genômica.* Belo Horizonte. 2015; p. 15.

Kuehlkamp VM, Schuelter-Trevisol F. Prevalence of human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection in Brazil and associated factors: a review. *Brazilian J Infec Dis.* 2013; 17(4): 455-463.

LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher B, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet.* 1990; 336: 1345-1347.

Laurindo-Teodorescu L, Teixeira PR. *Histórias da aids no Brasil, v. 1: as respostas governamentais à epidemia de aids / -- Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2015. 464 p.*

Le Marchand C, Bahia F, Page K, Brites C. Hepatitis C virus infection and spontaneous clearance in HTLV-1 and HIV co-infected patients in Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2015; 19(5): 486-491.

Lopes CLR, Teles SA, Espírito-Santo MP, Lampe E, Rodrigues FP, Motta-Castro ARC. Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43(Supl. 1): 43-50.

Lopes TGSL, Schinoni MI. General aspects of hepatitis B. *R Ci Med Biol.* 2011; 10(3): 337-344.

Magalhães RLB, Carvalho VM, Brito GMI, Oliveira LB, Galvão MTG, Gir E. Risk practices and immunization against hepatitis B among female sex workers. *Rev Rene*. 2016; 17(5): 636-642.

Magri MC, Morimoto HK, Brigido LFM, Rodrigues R, Caterino-de-Araujo A. Long terminal repeat sequence analysis of HTLV-2 molecular variants identified in Southern Brazil. *AIDS Res Human Retroviruses*. 2010; 26(12): 1327-1331.

Magri MC, Brigido LFM, Rodrigues R, Morimoto HK, Ferreira JLP, Caterino-de-Araujo A. Phylogenetic and similarity analysis of HTLV-1 isolates from HIV-coinfected patients from the south and southeast regions of Brazil. *AIDS Res Human Retroviruses*. 2012a; 28: 110-14.

Magri MC, Brigido LFM, Rodrigues R, Morimoto HK, Caterino-de-Araujo A. Tax gene characterization of HTLV-1 strains from Brazilian HIV-coinfected patients. *AIDS Res Human Retroviruses*. 2012b; 28: 1775-8.

Magri MC, Costa EAS, Caterino-de-Araujo A. LTR point mutations in the Tax-responsive elements of HTLV-1 isolates from HIV/HTLV-1-coinfected patients. *Virology*. 2012c; 9: 184.

Magri MC, Brigido LFM, Morimoto HK, Caterino-de-Araujo, A. HTLV type 2a strains among HIV-1-coinfected patients from Brazil have originated mostly from Brazilian Amerindians. *AIDS Res Human Retroviruses*. 2013; 29: 1010-1018.

Malacrida AM, Miyamoto SK, Menezes HC, Santos Neta MF, Bertolini DA. Prevalência dos genótipos do vírus da Hepatite C na Macrorregião noroeste do estado do Paraná, Brasil. *Rev Saúde e Pesquisa*. 2016; 9(2): 381-388.

Marr I, Davies J, Baird RW. Hepatitis B virus and human T-cell lymphotropic virus type 1 co-infection in the Northern Territory, Australia. *Int J Infect Dis.* 2017; 58: 90-95.

Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(1): 107-112.

Martins A, Monteiro F, Fialho R, Canavarro MC, Pereira M. Qualidade de vida na infecção VIH: perfis segundo o modo de transmissão. *Psicol Saúde Doenças.* 2016; 17(1): 7-14.

Melamed A, Witkover AD, Laydon DJ, Brown R, Ladell K, Miners K et al. Clonality of HTLV-2 in natural infection. *Plos Pathogens.* 2014; 10(3): e1004006.

Mendoza C, Caballero E, Aguilera A, Requena S, Lejarazu RO, Pirón M et al. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and disease in Spain. *AIDS.* 2017; 31: 1653-1663.

Mesquita F, Kral A, Reingold A, Bueno R, Trigueiros D, Araujo PJ et al.: Trends of HIV infection among injection drug users in Brazil in the 1990s: the impact of changes in patterns of drug use. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28: 298-302.

Mesquita F, Doneda D, Gandolfi D, Nemes MIB, Andrade T, Bueno R et al.: Brazilian response to the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic among injection drug users. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(Suppl 5): S382-S385.

Moosavy SH, Davoodian P, Nazarnezhad MA, Nejatizaheh A, Eftekhar E, Mahboobi H. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. *Electron Physician.* 2017; 9(10): 5646-5656.

Moraes JC, Luna EJA, Grimaldi RA. Immunogenicity of the Brazilian hepatitis B vaccine in adults. *Rev Saúde Pública*. 2010; 44(2): 353-9.

Moreira M, Ramos A, Netto EM, Brites C. Characteristics of co-infections by HCV and HBV among Brazilian patients infected by HIV-1 and/or HTLV-1. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17(6): 661-666.

Morimoto HK, Caterino-de-Araujo A, Morimoto AA, Reiche EMV, Ueda LT, Matsuo T et al. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS Referral Center Health Units in Londrina and other communities in Paraná, Brazil. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2005; 21: 256-262.

Morimoto HK, Morimoto AA, Reiche EMV, Ueda LT, Matsuo T, Reiche FV et al. Difficulties in the diagnosis of HTLV-2 infection in HIV/AIDS patients from Brazil: comparative performances of serologic and molecular assays, and detection of HTLV-2b subtype. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2007; 49(4): 225-230.

Moriuchi H, Moriuchi M. In Vitro Induction of HIV-1 Replication in resting CD4 T cells derived from individuals with undetectable plasma viremia upon stimulation with human T-cell leukemia virus Type I. *Virology*. 2000; 278: 514-519.

Moxoto I, Boa-Sorte N, Nunes C, Mota A, Dumas A, Dourado I et al. Sociodemographic, epidemiological and behavioral profile of women infected with HTLV-1 in Salvador, Bahia, an endemic area for HTLV. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40(1): 37-41.

Murphy EL, Glynn SA, Fridey J, Smith JW, Sacher RA, Nass CC, et al. Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of

human T-lymphotropic virus type II – and I – infected blood donors. Arch Intern Med. 1999; 159: 1485-91.

Nunes TSO, Lacet C. Natural history of chronic hepatitis B. Rev Bras Clin Med. 2009; 7:124-131.

Ono-Nita SK, Carrilho FJ. Virologia do VHB. O ABC das hepatites: manual clínico para o manuseio, terapia e prevenção da hepatite B. Bristol-Myers Squibb. 2008; 168p.

Pacheco SDB, Silva-Oliveira GC, Maradei-Pereira LMC, Crescente JAB, Lemos JAR, Oliveira-Filho AB. Prevalence of HCV infection and associated factors among illicit drug users in Breves, state of Pará, Northern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2014; 47(3): 367-370.

Paiva A, Casseb J. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (htlv-1) and type 2 (htlv-2) among indigenous populations in the américas. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2015; 57(1): 1-13.

Paraná R, Souto F, Salcedo JM, Dantas T, Braga W, Lopes E et al. Recomendações da SBH para diagnóstico e tratamento das hepatites B e Delta. Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2015; 12p. [acesso em 19 dez 2017]. Disponível em: [http://sbhepatologia.org.br/pdf/HEPATITE\\_B\\_e\\_DELTA\\_SBH.pdf](http://sbhepatologia.org.br/pdf/HEPATITE_B_e_DELTA_SBH.pdf)

Pechansky F, Diemen LV, Inciardi JA, Surratt H, Boni R. Risk factors for HIV transmission in drug users from Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil. Cad. Saúde Pública. 2004; 20(6): 1651-1660.

Pelegriani A, Barbanera EE, Gonçalves FB. Infection incidence and risk factors to hepatitis B and C virus in different populations and the association

with serological, biochemical and molecular diagnosis. *Rev Panam Infectol.* 2007; 9(3): 32-38.

Pereira FS, Gusmão BM, Rocha AP, Fernandes MBS, Dias OV, Costa SM. Lifestyle and exposure to biological material among reported with hepatitis B. *J Health Biol Sci.* 2016; 4(2): 117-122.

Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hammam E, Stein AT, Cardoso MRA. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:60.

Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gasdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo, RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Medical Sciences. Proc Natl Acad Sci.* 1980; 77: 7415-7419.

Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005; 24: 6058-6068.

Pudelco P, Koehler AE, Bisetto LHL. Impacto da vacinação na redução da hepatite B no Paraná. *Rev Gaúcha Enferm.* 2014; 35(1): 78-86.

Purcell R. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology.* 1993; 104:955-963.

Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di-Iulio J, Mueller T et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis c and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterol.* 2010; 138: 1338-1345.

Ribas JGR, Melo GCN. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35: 377-384.

Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, Castro N, Muniz AL, Salgado K et al. The cause of urinary symptoms among human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 15.

Romanelli LCF, Caramelli P, Proietti ABFC. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56: 340-347.

Roucoux DF & Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004; 6: 144-154.

Santos AD, Araújo DC, Lima SVMA, Góes MAO, Menezes AF, Araújo KCGM. Spatial and temporal dynamics of infection by the hepatitis C vírus. *Arq Ciênc Saúde.* 2017; 24(4): 14-19.

Santos JMJ, Santos LA, Oliveira FM. Exposure to risk factors and hepatitis B vaccine among students attending public high schools. *Rev Bras Promoç Saúde.* 2017; 30(2): 195-204.

Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver Int.* 2009; 29(01): 89–99.

Serôdio AEM. A Imunossupressão e a Reativação do Vírus da Hepatite B. [dissertação]. Porto: Universidade do Porto; 2014.

Silva EA, Otsuki K, Leite AC, Alamy AH, Sá-Carvalho D, Vicente AC. HTLV-II infection associated with a chronic neurodegenerative disease: clinical and molecular analysis. *J Med Virol.* 2002; 66: 253-7.

Silva MC, Silva CAC, Machado GU, Atta A, Freire SM, Carvalho E et al. HCV/HTLV coinfection: does HTLV-1 interfere in the natural history of HCV-related diseases? *J Med Virol.* 2016; 88: 1967-72.

Souza BMB, Vasconcelos CC, Tenório DM, Lucena MGA, Holanda RLT. A política de AIDS no Brasil: uma abordagem histórica. *J Manag Prim Health Care.* 2010; 1(1):23-26.

Souza FO, Freitas PSP, Araújo TM, Gomes MR. Hepatitis B and anti-HBS vaccination among health workers. *Cad Saúde Colet.* 2015; 23(2): 172-179.

Strauss E. Hepatitis C. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34(1): 69-82.

Stuver SO, Boschi-Pinto C, Okayama A, Mueller N. Reply - Possible mechanism for positive interaction of human T cell leukemia type I on liver disease in a hepatitis C virus–infected Japanese cohort. *J Infect Dis.* 2000; 182: 379-380.

Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology.* 2005; 2:16.

Tengan FM, Ibrahim KY, Dantas BP, Manchiero C, Magri MC, Bernardo WM. Seroprevalence of hepatitis C virus among people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:663.

Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36(5): 99-105.

Thein H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008; 48:418-431.

Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’huigin C et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461: 798-801.

Ticona E, Huaman MA, Yanque O, Zunt JR. HIV and HTLV-1 Coinfection: the need to initiate antiretroviral therapy. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013; 12(6): 373–374.

Tokunaga M, Uto H, Oda K, Masahito Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K et al. Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 1567-1577.

Viana GMC, Nascimento MDSB, Oliveira RAS, Santos AC, Galvão CS, Silva MACN. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014; 36(1): 50-53.

Weiss RA. Retrovirus classification and cell interactions. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 37:1-11.

Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014; 61: 558-568.

Willems L, Hasegawa H, Acolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U et al. Reducing the global burden of HTLV-1 infection: an agenda for research and action. *Antiviral Res*. 2017; 137: 41-48.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015; 166p.

World Health Organization. Hepatitis B. 2017a. [internet] [acesso em 20 dez 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.

World Health Organization. Hepatitis C. 2017b. [internet] [acesso em 21 dez 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>

Ximenes RAA, Figueiredo GM, Cardoso MRA, Stein AT, Moreira RC, Coral G et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the north, south, and southeast regions of Brazil, 10–20 years after the beginning of vaccination. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 93(6): 1341-1348.

Zrein M, Louwagie J, Boeykens H, Govers L, Hendrickx G, Bosman F et al. Assessment of a new immunoassay for serological confirmation and discrimination of human T-Cell lymphotropic virus infections. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998; 5(1): 45-49.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ/SES



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Prevalência de infecção pelos vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 (HTLV-1) e 2 (HTLV-2) em população infectada pelos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV)

**Pesquisador:** Adele Caterino de Araujo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 55837316.0.0000.0059

**Instituição Proponente:** Instituto Adolfo Lutz

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.624.918

**Apresentação do Projeto:**

O presente projeto tem como objetivo conhecer a prevalência de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em pacientes com hepatite B e C, e auxiliar no acompanhamento e tratamento dos pacientes com hepatite B e C coinfectados pelos HTLV-1 e HTLV-2.

Os vírus linfotrópicos de células T humanas dos tipos 1 (HTLV-1) e 2 (HTLV-2) assim como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam mecanismos de transmissão superponíveis aos vírus da hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV), pelo exposto a coinfeção por estes vírus é esperada. Sabe-se que em pacientes com HIV/aids as taxas de coinfeção podem ser elevadas dependendo da região geográfica e de fatores de risco da população de estudo. As coinfeções HIV/HTLV-1/-2/HCV ou HIV/HTLV-1/-2/HBV estão associadas principalmente ao uso de drogas injetáveis (UDI) ou a relações sexuais com UDI, porém outras formas de infecção vêm sendo descritas. O impacto das coinfeções na evolução das doenças relacionadas a estes vírus é pouco estudado. No entanto, sabe-se, por exemplo, que a coinfeção HIV/HTLV-1 faz com que o paciente evolua mais rapidamente para aids, enquanto a coinfeção HIV/HTLV-2 está associada ao estado de “progressor lento” para aids. Paradoxalmente, a coinfeção HCV/HTLV-1 foi relacionada com melhor evolução da hepatite C (menor carga viral-CV de HCV e menos lesão hepática), enquanto a

**Endereço:** Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

**Bairro:** Cerqueira César

**CEP:** 01.246-902

**UF:** SP

**Município:** SÃO PAULO

**Telefone:** (11)3068-2859

**Fax:** (11)3085-3505

**E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

Continuação do Parecer: 1.624.918

coinfecção HCV/HTLV-2 com maior CV de HCV. Nada foi descrito em relação à infecção HBV/HTLV-1/-2 exceto que é frequente em população com HIV/aids. No Instituto Adolfo Lutz de São Paulo (IAL) existe um grupo de Vigilância e Diagnóstico de Infecção por HTLV-1 e HTLV-2 que busca por marcadores de valor prognóstico e um Laboratório de Hepatites Virais que é Referência Nacional e realiza a genotipagem e a determinação de CV de HBV e HCV. Com estas expertises, decidiu-se realizar um estudo piloto de pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/-2, em amostras de soro/plasma da rotina de CV de HBV e HCV, com vistas a determinar sua frequência.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo primário

Determinar a prevalência de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em pacientes com hepatite do tipo B e C.

Objetivos secundários

- Realizar a triagem sorológica de infecção por HTLV-1/2 usando ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos.
- Confirmar e discriminar infecção por HTLV-1 de HTLV-2 usando o teste sorológico confirmatório de Western Blot.
- Determinar a prevalência de infecção por HTLV-1/-2 na infecção por HBV e HCV.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos

A pesquisadora relata não haver riscos, pois empregará amostras de biorrepositório.

Este projeto apresenta riscos mínimos aos pacientes por utilizar amostras já colhidas com dados associados; estão asseguradas a confidencialidade e a privacidade das informações clínicas, laboratoriais e a identificação dos pacientes.

Benefícios

Conhecer a prevalência de infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em pacientes com hepatite B e C, e caso seja alta, entrar em contato com serviços especializados de São Paulo e região para elaborar projeto e monitorar os casos de coinfecção.

Auxiliar na melhor condução do tratamento dos pacientes com a coinfecção HTLV/HBV e HTLV/HCV que poderá ser personalizado, reduzindo custos desnecessários ao SUS com o uso de medicamentos inadequados.

**Endereço:** Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

**Bairro:** Cerqueira César

**CEP:** 01.246-902

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3068-2859

**Fax:** (11)3085-3505

**E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

Continuação do Parecer: 1.624.918

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto de pesquisa submetido a este comitê é de importância em Saúde Pública.

Trata-se de um estudo de corte transversal descritivo, utilizando como material soro/plasma enviado ao Laboratório de Hepatites Virais do IAL para determinação de CV, HBV e HCV. Estima-se a utilização de 920 amostras a serem avaliadas quanto à presença de anticorpos anti-HTLV-1/-2 (460 de infecção por HBV e 460 por HCV). O projeto propõe dispensa do TCLE e justifica por ser um estudo anônimo não vinculado, sendo mantidos os aspectos relativos a confidencialidade e a privacidade das informações clínicas, laboratoriais e a identificação dos pacientes. Não haverá retenção de amostras para esta pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados e de acordo a seguir.

1. Folha de rosto.
2. Justificativa de dispensa do TCLE.
3. Aprovação do CTC/IAL, corroborada pela diretoria geral da instituição.
4. Termos de Compromisso, Responsabilidade e Sigilo de todos os participantes da pesquisa.
5. Regras Básicas de Biorrepositório do Laboratório de Hepatites Virais do Centro de Virologia do IAL, assinado por Dra. Regina Célia Moreira, sem data.

**Recomendações:**

1. Refletir do ponto de vista ético a categoria dos riscos.
2. Em próxima edição do protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil, anexar termo de conhecimento da Portaria DG IAL 16/2010 sobre Normas de temporalidade das amostras biológicas e dos produtos armazenados no IAL.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Protocolo de pesquisa aprovado do ponto de vista ético e coerente com as normas institucionais.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O protocolo de pesquisa foi aprovado do ponto de vista ético à luz da Resolução CNS 466/2012

**Endereço:** Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

**Bairro:** Cerqueira César

**CEP:** 01.246-902

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3068-2859

**Fax:** (11)3085-3505

**E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

Continuação do Parecer: 1.624.918

pelo colegiado do CEPIAL com base nas deliberações da reunião ordinária de 16 de junho de 2016.

Em conformidade com a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, o pesquisador responsável deverá cumprir o item transcrito integralmente a seguir.

XI - Do pesquisador responsável

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Os relatórios deverão ser adicionados ao protocolo de pesquisa na Plataforma Brasil para análise do CEPIAL a cada seis meses a partir do início da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_710328.pdf	06/05/2016 12:01:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_HTLV_hepatites.pdf	06/05/2016 12:00:19	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Plataforma_Brasil.pdf	06/05/2016 11:51:15	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Sigilo_Compromisso_MOB.pdf	04/05/2016 09:19:39	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Sigilo_Compromisso_KRC.pdf	04/05/2016 09:19:22	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Sigilo_Compromisso_FCA.pdf	04/05/2016 09:19:08	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de	Declaracao_Sigilo_Compromisso_BVA	04/05/2016	Adele Caterino de	Aceito

**Endereço:** Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

**Bairro:** Cerqueira César

**CEP:** 01.246-902

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3068-2859

**Fax:** (11)3085-3505

**E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br

Continuação do Parecer: 1.624.918

Pesquisadores	.pdf	09:18:53	Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Sigilo_Compromisso_ACLA.pdf	04/05/2016 09:18:34	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_responsabilidade_Marcilio.pdf	03/05/2016 15:28:45	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_responsabilidade_Regina.pdf	03/05/2016 15:28:30	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_responsabilidade_sigilo_Adele.pdf	03/05/2016 15:28:17	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Sigilo_Compromisso_Adele.pdf	03/05/2016 15:28:00	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_anuencia_Regina_LB.pdf	03/05/2016 15:27:35	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorio_Regina.pdf	03/05/2016 15:26:54	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Outros	Aprovacao_CTC_DG_inicial.pdf	03/05/2016 15:26:33	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Outros	Equipe.pdf	03/05/2016 15:25:55	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Orçamento	anexo_3_orcamentos_ctc2.pdf	03/05/2016 15:25:16	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Orçamento	anexo_3_orcamentos_ctc1.pdf	03/05/2016 15:24:58	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Cronograma	anexo_1_cronograma_ctc_2017.pdf	03/05/2016 15:24:40	Adele Caterino de Araujo	Aceito
Cronograma	anexo_1_cronograma_ctc_2016.pdf	03/05/2016 15:24:27	Adele Caterino de Araujo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 06 de Julho de 2016

---

**Assinado por:  
Luz Marina Trujillo  
(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Dr. Arnaldo 355 - 3º andar - Sala 90

**Bairro:** Cerqueira César

**CEP:** 01.246-902

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3068-2859

**Fax:** (11)3085-3505

**E-mail:** cepial@ial.sp.gov.br