

Moderada endemicidade da infecção pelo vírus linfotrópico-T humano na região metropolitana de Belém, Pará, Brasil

Moderate endemicity of the human T-lymphotropic virus infection in the metropolitan region of Belém, Pará, Brazil

Ingrid Christiane Silva^I, Bruna Teles Pinheiro^I, Akim Felipe Santos Nobre^I, Jaciana Lima Coelho^I, Cássia Cristine Costa Pereira^I, Louise de Souza Canto Ferreira^I, Camila Pâmela Santos de Almeida^I, Maria de Nazaré do Socorro de Almeida Viana^I, Danilo Souza de Almeida^I, Jairo Ribeiro Falcão^{III}, Yago Costa Vasconcelos dos Santos^I, Marcos William Leão de Araújo^I, Mariza da Silva Borges^{IV}, Lisandra Duarte Nascimento^I, Lorena Saldanha Valentim^I, Jorge Simão do Rosario Casseb^V, Carlos Araújo da Costa^I, Maísa Silva de Sousa^I

RESUMO: *Introdução:* A disseminação da infecção pelo vírus linfotrópico-T humano (HTLV) em famílias da área metropolitana de Belém, Pará, Brasil, e a ausência de estudos na população em geral requisitam investigações que esclareçam melhor a sua prevalência na região. *Metodologia:* Foi realizada pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/HTLV-2 em indivíduos adultos transeuntes de logradouros públicos de Belém, entre novembro de 2014 e novembro de 2015. A infecção foi confirmada por pesquisa de DNA proviral e foi realizada avaliação clínica e investigação intrafamiliar dos infectados. *Resultados:* Dos 1.059 indivíduos investigados, 21 (2,0%) apresentaram amostras sororeagentes, 15 (1,4%) confirmados para HTLV-1, 5 (0,5%) para HTLV-2 e o DNA proviral foi indetectável em 1 caso. A média de idade dos infectados (57,2) foi maior que a dos não infectados (46,2) ($p = 0,0010$). A infecção aumentou com a idade e se destacou nos indivíduos com renda familiar menor ou igual a um salário mínimo. A transmissão intrafamiliar parece ter ocorrido em todas as famílias investigadas. Dentre os portadores de HTLV-1, 30% (3/10) já apresentavam algum sintoma relacionado à infecção. *Discussão:* O aumento da infecção de acordo com a idade pode ocorrer por soroconversão tardia de infecção pré-adquirida ou pelo risco cumulativo de novas infecções, sobretudo em mulheres. *Conclusão:* A infecção por HTLV demonstrou moderada prevalência na população estudada, com predomínio do HTLV-1. Essa mostrou-se associada à baixa renda e ao aumento da idade das mulheres. Também apresentou disseminação intrafamiliar e negligência no diagnóstico das doenças associadas.

Palavras-chave: Deltaretrovírus. Epidemiologia. Estudos transversais. Saúde da família.

^IFaculdade de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará – Belém (PA), Brasil.

^{II}Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará – Belém (PA), Brasil.

^{III}Mestrado Profissionalizante em Análises Clínicas, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará – Belém (PA), Brasil.

^{IV}Faculdade de Enfermagem, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará – Belém (PA), Brasil.

^VInstituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Ingrid Christiane Silva. Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Avenida Generalíssimo Deodoro, 92, Umarizal, CEP: 66055-240, Belém, PA, Brasil. E-mail: ingridchristiane22@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** Este trabalho obteve suporte financeiro da Pró-Reitoria de Extensão (PROEX) da Universidade Federal do Pará (UFPA) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (MCTI/CNPq/Universal 14/2014, n° 459352/2014-8).

ABSTRACT: Introduction: The spread of the HTLV infection in families living in the metropolitan area of Belém, Pará, Brazil, and the lack of studies in the general population requires studies to better understand its prevalence in the region. **Methods:** An anti-HTLV-1/HTLV-2 antibodies test was carried out on random adults in public places in Belém between November 2014 and November 2015. A proviral DNA test detected if the person was infected, and then a clinical evaluation and an intrafamilial investigation were carried out. **Results:** Of the 1059 individuals being investigated, 21 (2.0%) had seroreagent samples, 15 (1.4%) had HTLV-1, 5 (0.5%) had HTLV-2, and proviral DNA was undetectable in one case. The mean age of the infected people (57.2) was higher than that of those that were uninfected (46.2) ($p = 0.0010$). The prevalence of infection increased with age, especially in individuals with a family income equal to or less than a minimum wage. Intrafamilial transmission seems to have occurred in all of the families being studied. Among the patients with HTLV-1, 30% (3/10) already had some symptom related to the infection. **Discussion:** The increase in prevalence rates according to age may be due to late seroconversion of a previously acquired infection, or the cumulative risk of new infections, especially in women. **Conclusion:** There was a moderate prevalence of the HTLV infection among adult individuals from the metropolitan area of Belém, with a predominance of HTLV-1. This infection was associated with low income and increasingly older women. It also presented intrafamilial spread and negligence in the diagnosis of associated diseases.

Keywords: Deltaretrovirus. Epidemiology. Cross-sectional studies. Family health.

INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico-T humano (HTLV) foi o primeiro retrovírus identificado em humanos^{1,2}. Trata-se de um retrovírus envelopado, que contém duas moléculas de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples, iguais e com polaridade positiva. O HTLV pertence ao gênero *Deltaretrovirus* da família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*³, e estão descritos atualmente quatro tipos (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, HTLV-4), entretanto, apenas os HTLV-1 e HTLV-2 são associados a casos de doenças⁴.

O HTLV-1 mostra-se associado ao desenvolvimento de doenças graves, como leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), além de doenças correlacionadas como uveíte, dermatite infecciosa e estromboloidíase^{5,6}. Quanto ao HTLV-2, esse tem sido associado a casos raros de perturbações neurológicas semelhantes à HAM/TSP, mesmo que não haja indicações precisas de manifestações clínicas bem definidas^{7,8}.

As principais vias de transmissão do HTLV são a sexual; a vertical ou de mãe para filho; e através de transfusão de sangue ou pelo uso de agulhas e/ou seringas contaminadas⁹. A explicação do risco intrafamiliar de infecção são as vias de transmissão vertical e sexual¹⁰. A transmissão vertical ocorre principalmente através da amamentação, com transferência de linfócitos infectados ao neonato, sendo rara a transmissão intrauterina. O tempo de amamentação influencia na possibilidade de ocorrer a transmissão por essa via^{6,9,11}. Estudo realizado no Japão propõe que a transmissão sexual é mais eficiente do homem para a mulher, visto que o contrário é menos comum¹².

O diagnóstico da infecção pelo HTLV é realizado através da detecção de anticorpos anti-HTLV-1/HTLV-2, por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) somado ao Western blot e/ou reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR), para a respectiva detecção de proteínas e DNA proviral, com consequente diferenciação de genótipos do vírus¹³.

A infecção por HTLV está presente entre 5 e 10 milhões de indivíduos no mundo todo e é amplamente distribuída, com aglomerados de alta endemicidade no sudoeste do Japão, na África Subsaariana, América do Sul, na bacia do Caribe e em áreas localizadas do Irã e da Melanésia. Nas Américas, pode ser encontrado com taxas mais elevadas em países do Caribe e em menores taxas no Brasil⁴.

No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 2,5 milhões de infectados, sendo, portanto, o território com maior número absoluto de infectados. Os estados da Bahia, Pará e Maranhão apresentam as maiores taxas de prevalência para essa infecção em doadores de sangue¹⁴⁻¹⁶. Além dos estudos realizados junto aos doadores de sangue do estado do Pará, existem também pesquisas da infecção por HTLV em grupos específicos de gestantes¹⁷, indígenas¹⁸, portadores de doenças neurológicas¹⁹ e do vírus da imunodeficiência humana (HIV)²⁰. Outros estudos comprovam a presença dessa infecção também em populações de áreas rurais do estado do Pará²¹⁻²³, mas não se conhece a prevalência do HTLV na população da região metropolitana de Belém, a maior área urbana do estado.

A alta endemicidade da infecção por HTLV em agregados familiares da área metropolitana de Belém²⁴ e a ausência de estudos dessa infecção na população requisitam investigações que caracterizem sua epidemiologia na região. Dessa forma, este estudo descreveu a prevalência e os fatores associados à infecção por HTLV em indivíduos adultos da região metropolitana de Belém, Pará, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

CASUÍSTICA, PERÍODO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo, transversal, analítico, realizado no período de novembro de 2014 a novembro de 2015, junto a indivíduos adultos, transeuntes de logradouros públicos (Complexo Ver-o-Peso e Praça da República) da cidade de Belém, Pará, Brasil. O complexo arquitetônico e paisagístico do Ver-o-Peso compreende uma área de 35 mil metros quadrados, com uma série de construções históricas, que incluem mercados, praças e ruas. Localizado às margens da baía do Guajará, é um importante ponto de abastecimento, turístico e cultural de Belém. Possui a maior feira ao ar livre da América Latina, a qual comercializa variados tipos de gêneros alimentícios e ervas medicinais, fornecidos principalmente por via fluvial. A Praça da República é um dos mais importantes espaços públicos urbanos de lazer para o desempenho da vida ao ar livre da população de Belém e tem um público com estilos bem diversificados.

Os participantes deste estudo foram atendidos em ações de extensão universitária, realizadas por iniciativa do Laboratório de Biologia Molecular e Celular (LBMC) do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará (UFPA), durante as quais foram distribuídos 3.500 folhetos informativos sobre o HTLV, com esclarecimento sobre a infecção, suas formas de transmissão, doenças associadas e a realização dos exames necessários.

COLETA DE DADOS E AMOSTRAS

Após a explicação do objetivo, dos riscos e benefícios do estudo, foi obtido o consentimento de participação dos indivíduos, mediante a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados sócio-epidemiológicos foram coletados em protocolo de pesquisa próprio, com investigação das variáveis idade, gênero, estado civil, histórico de ter recebido transfusão sanguínea, escolaridade e renda familiar mensal. As informações clínicas foram obtidas dos prontuários após a consulta no ambulatório da unidade universitária.

O sangue foi coletado por punção venosa (aproximadamente 5 mL) em tubo contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e armazenado refrigerado (8°C). As amostras foram identificadas com as iniciais do nome e o respectivo número de cadastro do participante. O sangue coletado foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos e separado em alíquotas de plasma e camada de leucócito, respectivamente, para pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/2 e, caso necessário, pesquisa de DNA proviral.

EXAMES LABORATORIAIS

A pesquisa de anticorpos anti-HTLV foi realizada pelo Kit Gold ELISA Anti-HTLV 1/2 (REM, São Paulo, Brasil), de acordo com instruções do fabricante. As amostras reativas e aquelas com valores 20% abaixo ou acima do *cut off* (casos suspeitos) passaram por um novo teste imunoenzimático e pesquisa de DNA proviral.

A extração de DNA foi realizada a partir de células da camada de leucócitos (300 µL), seguindo as recomendações do kit Wizard[®] GenomicDNA Purification (Promega, Madison, Wisconsin, Estados Unidos).

A amplificação do gene da β-globina humana, para avaliação da integridade do DNA extraído, utilizou os oligonucleotídeos PC04 (5'-CAACTTCATCCACGTCACCC-3') e GH20 (5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3') e gerou um fragmento de 268 pares de bases (pb) após a PCR²⁵.

A pesquisa do DNA proviral foi realizada por nested-PCR, com amplificação da região pX do HTLV, para a confirmação da infecção viral em amostras sororreagentes ou suspeitas. Uma reação de digestão enzimática do produto da nested-PCR foi realizada para diferenciação dos tipos I e II²⁶.

A primeira etapa da nested-PCR foi realizada com 3,5 µL de Go Taq Green Master Mix, 1,0 µL de água, 0,25 µL (10 pmol) de cada iniciador HTLV_externo F 5'-TTCCCAGGGTTTGGACGAAG-3' (7219-7238, direto) e HTLV_externo R 5'-GGGTAAG GACCTTGAGGGTC-3' (7483-7464, reverso) e 2,0 µL de DNA, para um volume final de 7 µL. O protocolo para amplificação seguiu a temperatura de desnaturação de 94°C por 4 minutos, seguida de 30 ciclos (repetições), com desnaturação de 94°C por 40 segundos, hibridização a 51,6°C por 30 segundos e, por fim, a extensão a 72°C por 40 segundos, seguida da extensão final de 72°C por 10 minutos, e 10°C por 10 minutos.

A segunda etapa da nested-PCR foi realizada com 6,0 µL de Go Taq Green Master Mix, 0,25 µL (10 pmol) de cada oligonucleotídeo, HTLV_interno F 5'-CGGATACCCAGTCTACGTGTT-3' (7248-7268, direto) e HTLV_interno R 5'-GAGCCGATAACGCGTCCATCG-3' (7406-7386, reverso), 5,2 µL de água e 0,3 µL do produto da primeira PCR, completando uma reação com volume final de 12 µL, gerando um fragmento de 159 pb. O protocolo de amplificação dessa reação seguiu 35 ciclos (repetições), com desnaturação de 94°C por 30 segundos, hibridização de 51,6°C por 30 segundos, extensão de 72°C por 30 segundos, seguida da extensão final a 72°C, por 10 minutos, e 10°C por 10 minutos.

Foram utilizados os controles positivo (amostras de HTLV-1 e HTLV-2) e negativo (água estéril) em cada reação de PCR.

A reação de polimorfismo no comprimento de fragmentos de restrição (RFLP) do produto do região pX (159 pb) foi realizada misturando-se 6,0 µL do produto amplificado, 2,8 µL de água, 0,1 µL de proteína albumina do soro bovino (BSA), 1 µL tampão de restrição (10 x) e 0,1 µL da enzima de restrição TaqI (10 U/µL, Promega, Madison WI, EUA), com posterior incubação a 65°C por 2 horas. Foram consideradas positivas para HTLV-2 as amostras que apresentaram dois fragmentos (85, 53 e 21 pb), ausentes nas amostras de HTLV-1 (138 e 21 pb).

Os produtos das reações de β-globina humana, nested-PCR e digestão enzimática foram aplicados em gel de agarose a 1, 2 e 3%, respectivamente, contendo brometo de etídio (1 mg/mL), submetidos a 100 V por 60 minutos e visualizados em transiluminador ultravioleta.

AVALIAÇÃO DOS INFECTADOS E INVESTIGAÇÃO FAMILIAR

Os indivíduos identificados com a infecção, denominados casos índices (CI), foram encaminhados ao NMT para avaliação clínico-ambulatorial por profissionais especializados. A investigação familiar priorizou a realização de exames para HTLV em cônjuges e mãe dos CI masculinos; e em mãe, cônjuges e filhos dos CI femininos. No caso de mãe falecida, foram investigados os irmãos dos CI.

ARMAZENAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As informações coletadas na entrevista, no laboratório e nos prontuários foram inseridas em planilha para a identificação das frequências e confecção de gráficos e tabelas, utilizando

os programas Microsoft Office Excel® 2016 e Bioestat 5.0. O teste G foi utilizado para análise de significância das proporções (frequências relativas) e foram considerados significativos os valores de p menores ou iguais a 0,05 ($p \leq 0,05$). Para a avaliação da normalidade e da diferença das médias das idades, dos casos positivos e negativos, foram utilizados os testes de Lilliefors e Mann-Whitney, respectivamente.

ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo faz parte do projeto “Pesquisando infecções e doenças infecciosas na extensão universitária”, o qual possui aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, por meio da Plataforma Brasil, obedecendo à Resolução n° 466/2012 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE: 38202214.6.0000.5172), número do parecer 1.218.417, de 08 de setembro de 2015.

RESULTADOS

Foram investigados 1.059 indivíduos, dentre os quais 21 (2,0%) foram identificados com anticorpos anti-HTLV-1/2; e 20 desses apresentaram o DNA proviral, confirmando 15 (1,4%) casos de HTLV-1 e 5 (0,5%) de HTLV-2. O indivíduo sem detecção do DNA proviral não compareceu para nova coleta de sangue.

De todos os investigados, 61,1% eram mulheres, 51,2% tinham relacionamento conjugal estável, 80,2% disseram nunca ter recebido transfusão sanguínea, 54% concluíram o ensino médio ou superior e 70,9% afirmaram possuir renda menor ou igual a 1 salário mínimo brasileiro. Dentre essas características, a infecção por HTLV se destacou nas pessoas com renda familiar menor ou igual a 1 salário mínimo brasileiro ($p = 0,0114$), quando comparadas ao grupo com renda superior (Tabela 1).

Um total de 1.019 (96%) investigados residiam na região metropolitana de Belém, sendo 84,7% (863/1.019) do município de Belém, 12,6% (128/1.019) de Ananindeua, 1,8% (18/1.019) de Marituba, 0,7% (7/1.019) de Benevides e 0,3% (3/1.019) de Santa Bárbara do Pará. Os demais 4% ($n = 40$) dos investigados residiam em outros municípios do estado do Pará. Todos os indivíduos identificados com anticorpos anti-HTLV1/2 residiam na região metropolitana de Belém, sendo 19 habitantes do município de Belém e 2 do município de Ananindeua.

As idades dos indivíduos investigados variaram de 18 a 88 anos, com média de 46,4 ($\pm 15,2$) anos e 10,4% ($n = 110$) deles tinham mais de 65 anos de idade. As idades dos indivíduos infectados variaram de 35 a 77 anos, com média de 57,2 ($\pm 11,6$) anos e, nos casos negativos para a infecção, a média de idade foi de 46,2 ($\pm 15,2$) anos ($p = 0,0010$) (Figura 1).

No geral, houve mais infectados quando separada a população em indivíduos com mais de 30 anos ($p = 0,0260$), 40 anos ($p = 0,0036$) e 50 anos ($p = 0,0054$), em comparação aos grupos com idades respectivamente maiores. Nas mulheres, a frequência da infecção também se mostrou maior naquelas acima de 40 anos ($p = 0,0018$) e 50 anos ($p = 0,0083$), quando comparadas com grupos que tinham idades menores. A proporção da infecção por faixa etária nos homens não demonstrou significância expressiva (Tabela 2).

Dos 21 indivíduos sororreagentes, 14 (10 HTLV-1 e 4 HTLV-2) compareceram para a avaliação clínica. Dentre os portadores de HTLV-1, 30% (3/10) apresentaram algum sintoma ou doença associada à infecção, sendo 1 caso de HAM/TSP, 1 caso de uveíte e 1 caso de artropatia crônica e disfunção vesical. Esses indivíduos já faziam tratamento de suas doenças, porém com outro diagnóstico clínico, sem o conhecimento prévio da infecção pelo HTLV-1.

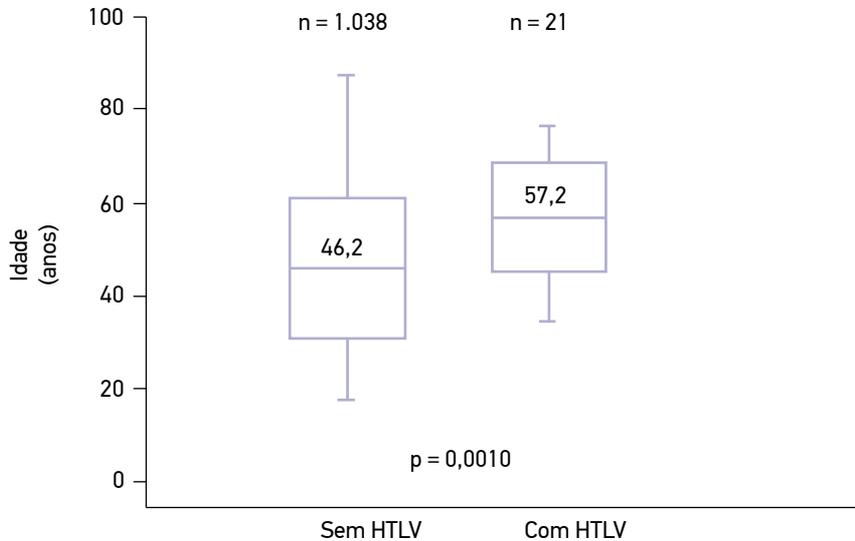
Seis famílias (5 HTLV-1 e 1 HTLV-2) deram prosseguimento na investigação da transmissão intrafamiliar e todas (100%) apresentaram pelo menos mais um indivíduo infectado

Tabela 1. Características epidemiológicas dos investigados e infectados pelo vírus linfotrópico-T humano, pesquisados em logradouros públicos de Belém, Pará, Brasil, entre novembro de 2014 e novembro de 2015.

	Investigados		Infectados		Valor p
	n	%	n	%	
Gênero					
Feminino	647	61,1	14	2,2	0,7608
Masculino	412	38,9	7	1,7	
Estado civil					
Casado/união estável	542	51,2	11	2,0	0,9130
Solteiro/separado/divorciado/viúvo	517	48,8	10	1,9	
Histórico de ter recebido transfusão					
Não	849	80,2	19	2,2	0,9499
Sim	110	10,4	2	1,8	
Não informado	100	9,4	–	–	
Escolaridade (anos)					
0 a 11	487	46	13	2,7	0,2092
≥ 12	572	54	8	1,4	
Renda (salário mínimo)					
≤ 1	751	70,9	20	2,7	0,0114*
> 1	308	29,1	1	0,3	

*Valor significativo para o teste G.

pelo mesmo tipo viral do CI. Dessas 6 famílias, foram investigados 14 familiares dos CI, dos quais 9 (64%) apresentaram a infecção. A transmissão intrafamiliar pode ter ocorrido em 100% (4/4) das relações conjugais e em 42% (5/12) das relações verticais (incluindo as famílias 6.653, 6.663, 7.006 e 7.013) (Tabela 3).



HTLV: vírus linfotrópico-T humano.

Figura 1. *Box-plot* das médias das idades dos indivíduos, sem e com infecção pelo vírus linfotrópico-T humano, investigados em logradouros públicos da cidade de Belém, Pará, Brasil, de novembro de 2014 a novembro de 2015.

Tabela 2. Idades dos investigados e infectados pelo vírus linfotrópico-T humano, pesquisados em logradouros públicos de Belém, Pará, Brasil, entre novembro de 2014 e novembro de 2015.

Faixa etária (anos)	Total					Mulheres					Homens				
	Investigados		Infectados		Valor p	Investigados		Infectados		Valor p	Investigados		Infectados		Valor p
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
< 30	185	17,5	-	-	0,0260*	134	21	-	-	0,0584	51	12	-	-	0,6486
≥ 30	874	82,5	21	2,4		513	79	14	2,7		361	88	7	1,9	
< 40	354	33,4	1	0,3	0,0036*	246	38	-	-	0,0018*	108	26	1	0,9	0,7668
≥ 40	705	66,6	20	2,8		401	62	14	3,5		304	74	6	2,0	
< 50	591	55,8	5	0,8	0,0054*	384	59	3	0,8	0,0083*	207	50	2	1,0	0,4351
≥ 50	468	44,2	16	3,4		263	41	11	4,2		205	50	5	2,4	

*Valor significativo para o teste G.

DISCUSSÃO

As investigações sobre a frequência da infecção por HTLV, no estado do Pará, são especialmente realizadas em grupos específicos de doadores de sangue¹⁵, grávidas¹⁷, comunidades rurais e/ou remanescentes de quilombos¹⁸, portadores de HIV²⁰ e de doenças neurológicas²⁷. No entanto, por ser um dos três estados brasileiros com maior endemicidade para essa infecção, em doadores de sangue¹⁵, pela alta agregação familiar da infecção na área metropolitana de Belém²⁴ e pela ausência de estudos em demanda não referenciada da maior área de densidade populacional do estado, pesquisamos a prevalência da infecção por HTLV em indivíduos adultos transeuntes de logradouros públicos da cidade de Belém, Pará, Brasil.

Tabela 3. Famílias investigadas para a infecção pelo vírus linfotrópico-T humano, a partir de pessoas identificadas em logradouros públicos de Belém, Pará, Brasil, entre novembro de 2014 e novembro de 2015.

Família	Gênero	Idade	Parentesco	Sorologia	PCR
6.653	F	40	Caso índice	Reagente	HTLV-1
	F	59	Mãe	Não reagente	Indetectável
	M	42	Cônjuge	Reagente	HTLV-1
	M	23	Filho	Não reagente	Indetectável
	F	22	Filha	Não reagente	Indetectável
	F	21	Filha	Reagente	HTLV-1
6.663	F	52	Caso índice	Reagente	HTLV-1
	F	64	Irmã	Reagente	HTLV-1
	F	61	Irmã	Reagente	HTLV-1
	M	51	Irmão	Reagente	HTLV-1
6.662	M	64	Caso índice	Reagente	HTLV-1
	F	56	Ex-cônjuge	Reagente	HTLV-1
6.715	M	73	Caso índice	Reagente	HTLV-2
	F	66	Cônjuge	Reagente	HTLV-2
7.006	F	66	Caso índice	Reagente	HTLV-1
	F	47	Filha	Não reagente	Indetectável
	M	81	Cônjuge	Reagente	HTLV-1
7.013	F	49	Caso índice	Reagente	HTLV-1
	F	48	Irmã	Reagente	Indetectável
	F	54	Irmão	Não reagente	Indetectável

PCR: reação em cadeia mediada pela polimerase; F: feminino; M: masculino; HTLV: vírus linfotrópico-T humano.

A prevalência observada (2%) em indivíduos adultos da região metropolitana de Belém não diferiu significativamente das observadas em estudos de base populacional, realizados em comunidades ribeirinhas da região nordeste do mesmo estado (1,14%)²² e em áreas sentinelas da Bahia (1,7%)²⁸. Estudo realizado em comunidades localizadas às margens do lago de Tucuruí, também no estado do Pará, apresentou maior soroprevalência (4,7%)²³ do que a do presente estudo, porém sem confirmação molecular da infecção.

As taxas médias de infecção por HTLV-1 na população variam, de maneira geral, entre 1 e 15% nas regiões endêmicas²⁹. Uma classificação didática foi apresentada pelo Ministério da Saúde brasileiro³⁰, na qual as regiões que apresentam mais de 5% de soropositividade são consideradas de alta prevalência; entre 5 e 1%, de média prevalência; e menos de 1%, de baixa prevalência para o HTLV-1. A prevalência observada da infecção por HTLV-1 (1,4%) aponta o estado do Pará como de média endemicidade para essa infecção, segundo o Ministério da Saúde.

Foi observado um aumento linear da infecção, a partir da faixa etária dos 30 anos, mesmo com apenas 10% de indivíduos acima dos 65 anos. Isso pode ser justificado devido à elevação do número de anticorpos anti-HTLV com o aumento da idade, que ocorreria por soroconversão tardia de infecção adquirida ao nascer ou pelo risco cumulativo de novas infecções ao longo da vida^{31,32}, aspectos que justificariam a investigação continuada dos casos negativos, como também em decorrência de um aumento de exposição a parceiros sexuais infectados ao longo da vida^{23,33}.

Alguns estudos sugerem que a transmissão vertical é mais prevalente no gênero feminino do que no masculino^{34,35}. Mas ao contrário, estudo no Japão concluiu que a infecção por HTLV-1 é mais comum no gênero masculino até a idade de 20 anos, quando a transmissão sexual do homem para a mulher se torna mais provável³⁶. No Japão, após 10 anos de observação, 60% das mulheres foram infectadas quando os CI eram homens, em contrapartida, apenas de 0,1 a 1,0% dos homens foram infectados quando os CI eram mulheres¹². Esses fatos podem justificar a expressividade encontrada nas mulheres analisadas, que se mostrou ausente nos homens.

A investigação realizada não demonstrou diferença percentual significativa entre mulheres e homens portadores do vírus. No entanto, a maior frequência da infecção em mulheres é bem relatada em um estudo que observou a transmissão viral mais efetiva do homem para a mulher³⁷, chamando atenção para a necessidade de se ampliar a amostra estudada para o esclarecimento dessa variável na população estudada.

O histórico de ter recebido transfusão sanguínea não demonstrou associação com a infecção. Desde a instituição da Portaria do Ministério da Saúde nº 1.376³⁸, houve mais cuidado dos bancos de sangue do Brasil com a instituição de exames de triagem sorológica em todas as unidades de sangue coletado, com a realização de técnicas de alta sensibilidade, o que reduziu as transmissões por essa via³³.

Apesar de estudos demonstrarem que a infecção pelo HTLV está associada à baixa escolaridade²⁸, esse fato não foi observado neste estudo. Ações de educação em saúde realizadas conjuntamente com este estudo levaram informações à população, com esclarecimentos sobre a infecção viral, suas formas de transmissão e doenças associadas, visto que a desinformação pode promover maior transmissão negligenciada e omissa do vírus.

Houve associação da infecção com a baixa renda familiar, diferindo²⁸ ou concordando²³ com outras pesquisas. Estudo realizado em um centro de referência em Belém declarou que o reduzido poder aquisitivo afeta o acesso à saúde básica, sobretudo ao se tratar de infecções sexualmente transmissíveis. Muitos desses indivíduos vivem na periferia da cidade e têm acesso apenas ao plano de saúde pública, nem sempre atendendo às suas necessidades¹⁶.

Como aproximadamente 90% dos portadores são assintomáticos e suas complicações mais conhecidas e estudadas ocorrem em cerca de apenas 5% dos infectados, a infecção é tradicionalmente relacionada a uma baixa morbidade³⁰. Apesar disso, o HTLV ataca as pessoas infectadas de várias formas, muitas delas ainda pouco esclarecidas. Uma diversidade de sintomas e de diagnósticos pode ser encontrada entre indivíduos portadores de HTLV-1. É bom reforçar que os indivíduos infectados com HTLV apresentam várias manifestações clínicas que não estão associadas à HAM/TSP ou ATL, tais como uveíte, artropatia, bexiga hiperativa associada ao HTLV-1, entre outros. Mesmo com reduzida amostra de indivíduos infectados pelo HTLV-1, esta investigação demonstrou comprometimento clínico associado à infecção, porém sem conhecimento dessa, em um terço dos investigados.

Há grande dificuldade nessa busca dos sintomáticos, visto que muitos deles têm receio e/ou desinteresse em saber o resultado de seu exame, talvez por medo ou algum outro motivo desconhecido, inviabilizando a descoberta e o controle de novos casos da infecção. Além dos fatores relacionados aos indivíduos infectados, muitos profissionais de saúde desconhecem sobre a infecção por HTLV, por vezes não ser um assunto inserido desde a graduação ou por não procurarem meios de conhecê-la. Esse fato é de extrema importância para uma avaliação clínica adequada e diagnóstico diferencial dos indivíduos infectados, pois muitos deles podem não estar recebendo o tratamento adequado de suas doenças.

Algumas enfermidades degenerativas, como a HAM/TSP, podem confundir seu diagnóstico, visto que nem sempre a sintomatologia é presente ou pode não ser bem característica da infecção por HTLV. A atualização dos profissionais forneceria melhor discernimento para distinguir o diagnóstico da doença e poderia fornecer alternativas a um melhor tratamento da enfermidade. Muitos aspectos aparentemente já definidos, sobre transmissão e morbidade do vírus em indivíduos, famílias e populações, têm sido escassamente explorados, como se o assunto da epidemiologia e o problema de saúde coletiva estivessem exauridos^{39,40}.

A partir da investigação familiar da transmissão do vírus se observa a importância do estudo dessa variável, uma vez que com a descoberta de um novo infectado por HTLV se encontra o “fio da meada” da transmissão intrafamiliar da infecção e, a partir desse, inicia-se uma investigação que comprovará a transmissão da infecção na maioria das famílias, senão em todas elas, como no presente estudo.

Na ausência de programas de saúde coletiva voltados para controlar a disseminação do vírus, a implementação dessa ação de busca de casos nas famílias pode ser importante pelo alto rendimento. Neste caso, destaca-se a importância da informação aos portadores e seus familiares, pois o conhecimento pode evitar que o vírus se difunda no seio familiar, sobretudo pela amamentação natural e relação sexual²⁴.

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou moderada prevalência e disseminação intrafamiliar da infecção por HTLV em indivíduos adultos da região metropolitana de Belém. Essa infecção se mostrou associada ao aumento da idade, principalmente em mulheres, e às pessoas de baixa renda. O predomínio da infecção pelo HTLV-1 demonstrou a negligência no diagnóstico precoce de doenças debilitantes associadas a essa infecção viral.

CONTRIBUIÇÕES

ICS, BTP, AFSN e MSS redigiram o manuscrito, participaram da análise e interpretação dos dados e realização da análise estatística. JLC, CCCP, LSCF, CPSA, MNSAV, DAS, JRF, YCVS, MWLA, MSB, LDN, LSV, AFSN e MSS participaram da aquisição de dados, recolhimento das amostras biológicas, análise sorológica e molecular e ajudaram a redigir o manuscrito. JSRC, CAC, AFSN e MSS revisaram criticamente o conteúdo intelectual e a versão final do manuscrito e forneceram sugestões. Todos os autores leram e aprovaram o projeto final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar 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. *Proc Nat Acad Sci.* 1980; 77(12): 7415-9.
- 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(4572): 571-3.
- Coffin JM. Retroviridae: The viruses and Their Replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fundamental Virology.* Nova York: Raven Press; 1996. p.
- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012; 3(388): 1-23. <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388>
- Lannes P, Neves MAO, Machado DCD, Miana LC, Silva JG, Bastos VHV. Paraparesia Espástica Tropical – Mielopatia associada ao vírus HTLV-I: possíveis estratégias cinesioterapêuticas para a melhora dos padrões de marcha em portadores sintomáticos. *Rev Neurociênc.* 2006; 14(3): 153-60.
- Romanelli LCF, Caramelli P, Carneiro Proietti ABF. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(3): 340-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000300021>
- Araujo A, Hall WW. Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol.* 2004; 56: 10-9. <https://doi.org/10.1002/ana.20126>
- Hall WW, Ishak R, Zhu SW, Novoa P, Eiraku N, Takahashi H, et al. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II): epidemiology, molecular properties, and clinical features of infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: S204-14.
- Gotuzzo E, Arango C, De Queiroz-Campos A, Istúriz RE. Human T- cell lymphotropic vírus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am.* 2000; 14(1): 211-39.
- Hu CY, Lin MT, Yang YC, Tang JL, Tseng LH, Wang CH, et al. Familial transmission of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma or HTLV-1-associated myelopathy. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97(2): 101-5.

11. Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti, ABF. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): Aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2001; 4(2): 81-95. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2001000200003>
12. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Inf Dis*. 1986; 154(5): 851-7.
13. Santos FLN, Lima FWM. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. *J Bras Patol Med Lab*. 2005; 41(2): 105-16.
14. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997; 37(2): 242-3.
15. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti ABF, Proietti FA, Interdisciplinary HTLV Research Group. 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): 926-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000300027>
16. Glória LM, Damasceno SA, Rodrigues LR, Santos MSB, Medeiros R, Dias GAS, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes infectados pelo HTLV-1 em Belém/Pará. *Cad Saúde Colet*. 2015; 23(2): 157-62. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462X201400050087>
17. Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJM, Ventura AMR, Moraes-Pinto MI, Succi RCM. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the State of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(4): 453-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012005000007>
18. Vallinoto ACR, Pontes GS, Muto NA, Lopes IGL, Machado LFA, Azevedo NA, et al. Identification of human T-cell lymphotropic virus infection in a semi-isolated Afro-Brazilian quilombo located in the Marajó Island (Pará, Brazil). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101(1): 103-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762006000100020>
19. Souza LA, Lopes IGL, Maia E, Azevedo VN, Machado LFA, Ishak MOG, et al. Molecular characterization of HTLV-1 among patients with tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy in Belém, Pará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39(5): 504-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822006000500017>
20. Vallinoto ACR, Azevedo VN, Santos DEM, Carneiro S, Mesquita FCL, Hall WW, et al. Serological evidence of HTLV-I and HTLV-II coinfections in HIV-1 positive patients in Belém, state of Pará, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998; 93: 407-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761998000300026>
21. 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*. 2003; 19(4): 901-14. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2003000400013>
22. Ferreira LSC, Costa JHG, Costa CA, Melo MFC, Andrade ML, Martins LC, et al. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas em comunidades ribeirinhas da região nordeste do Estado do Pará, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde*. 2010; 1(3): 103-8. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232010000300014>
23. Falcão LFM, Fuzii HT, Libonati RMF, Aarão TLS, Guimarães AGM, Martins LC, et al. Environmental Impact and Seroepidemiology of HTLV in Two Communities in the Eastern Brazilian Amazon. *J Med Virol*. 2013; 85: 1585-90. <https://doi.org/10.1002/jmv.23620>
24. Da Costa CA, Furtado KCYO, Ferreira LSC, Almeida DS, Linhares AC, Ishak R, et al. Familial Transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus: Silent Dissemination of an Emerging but Neglected Infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(6): e2272. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002272>
25. Greer CE, Peterson SL, Kiviat NB, Manos MM. PCR amplification from paraffin-embedded tissues: effects of fixative and fixation time. *Am J Clin Pathol*. 1991; 95(2): 117-24.
26. Tuke PW, Luton P, Garson JA. Differential diagnosis of HTLV-I and HTLV-II infections by restriction enzyme analysis of nested PCR products. *J Virol Methods*. 1992; 40: 163-73.
27. Macêdo O, Ribeiro-Lima TV, Linhares AO, Moura A, Gomes MLC, Linhares AC. Human t-cell lymphotropic virus types I and II infections in a cohort of patients with neurological disorders in Belém, Pará, Brazil. *Rev Inst Med Trop*. 2004; 46(1): 13-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652004000100003>
28. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, Teixeira MG, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34(5): 527-31.
29. Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control*. 1991; 2(1): 37-52.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Guia do manejo clínico do HTLV. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
31. Blattner WA, Kalyanaraman VS, Robert-Guroff M, Lister TA, Galton DA, Sarin PS, et al. The human Type-C retrovirus, HTLV, in Blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer*. 1982; 30(3): 257-64.
32. Murphy EL. Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and-2): Implications for blood transfusion safety. *Transfus Clin Biol*. 2016; 23(1): 13-9. <https://doi.org/10.1016/j.tracbi.2015.12.001>

33. Britto APCR, Galvão-Castro B, Straatmann A, Santos-Torres S, Tavares-Neto J. Infecção pelo HTLV-I/II no Estado da Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31(1): 35-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821998000100005>
34. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoye P, Murphy E, Lepère JF, Buigues RP, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer.* 1999; 82(6): 832-6.
35. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti A, Proietti F, Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV. Vírus-T linfotrópico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa. *Rev Panam Salud Pub.* 2004; 16(6): 387-94.
36. Eshima N, Iwata O, Iwata S, Tabata M, Higuchi Y, Matsuishi T, et al. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. *J Clin Virol.* 2009; 45(2): 135-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.03.012>
37. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho AO, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35: 499-508. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822002000500013>
38. Brasil. Portaria nº 1.376 de 19 de novembro de 1993. Brasília: Ministério da Saúde; 1993.
39. Ribas JG, Melo GCN. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Soc Bras Med Trop.* 2002; 35(4): 377-384.
40. Casseb J. Is Human T Cell Lymphotropic Type 1 (HTLV-1)-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) Syndrome a Neglected Disease? *PLoS Negl Trop Dis.* 2009; 3(11): e487. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000487>

Recebido em: 23/02/2017

Versão final apresentada em: 28/06/2017

Aprovado em: 14/08/2017

