
IMPORTÂNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO-T HUMANO TIPO 1 (HTLV-1), SÍNDROMES CLÍNICAS ASSOCIADAS E TRANSMISSÃO VERTICAL

Sebastião Rodrigues de Oliveira¹ e Mariza Martins Avelino²

RESUMO

Objetivo: Enfatizar a importância do HTLV-1 na gestante, especificando formas de diagnóstico e valorizando a utilização de medidas de prevenção primária para o controle da propagação da virose, especialmente para a profilaxia da transmissão vertical. *Fonte de dados:* Revisão bibliográfica com a utilização dos bancos de dados MEDLINE, LILACS, SCIELO. *Síntese dos dados:* o HTLV-1 está associado à leucemia/linfoma de células-T de adultos (LLTA), à mielopatia crônica neurodegenerativa/paraparesia espástica tropical (MAH/PET) e à uveíte (HAU), este retrovírus apresenta distribuição mundial heterogênea, com regiões de elevada prevalência (Japão, Caribe, África, Melanésia, Nova Guiné e América Latina, incluindo o Brasil). Sua transmissão ocorre por: hemotransfusão, amamentação prolongada, relações sexuais desprotegidas, compartilhamento de agulhas contaminadas entre usuários de drogas ilícitas injetáveis e transmissão vertical (possibilidade entre 15% e 25%). A infecção é diagnosticada por Western-blot e/ou Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), na rotina de gestantes nos estados de Goiás e Mato Grosso do Sul. *Conclusão:* O diagnóstico permite a orientação das infectadas para: não amamentar seus filhos (medida garantida com a distribuição de leite artificial no primeiro ano de vida do bebê, como para HIV-positivas); evitar doação de sangue, órgãos e leite; usar preservativos nas relações sexuais e evitar compartilhamento de agulhas durante o uso de drogas ilícitas injetáveis.

DESCRITORES: HTLV-1 e soroprevalência. HTLV-1 em gestantes. Transmissão vertical.

INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico de células-T humano tipo I é o primeiro onco-retrovírus conhecido que afeta o homem. Ele foi isolado em 1980, nos EUA, no

1 Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

2 Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina/UFG. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical (Doenças Infecciosas e Parasitárias) IPTSP/UFG.

Endereço para correspondência: Sebastião Rodrigues de Oliveira, Alameda D-5, Qd. 16, Lt. 15, Jd. Mômaco, Aparecida de Goiânia, Goiás, CEP: 74.936.560. E-mail: sebasma@brturbo.com.br. Mariza Martins Avelino. E-mail: mariza.avelino@gmail.com

Recebido para publicação em 26/05/2006. Revisto em 6/1/2007. Aceito em 19/3/2007.

laboratório de R. Gallo, a partir de cultura de linfócitos-T do sangue periférico de paciente portador de linfoma cutâneo de células – T (21). Sua origem é controversa, presume-se que ocorra transmissão enzoótica para o homem a partir de primatas, já que outros retrovírus foram isolados desses animais na África e na Ásia (53). Quanto à sua presença na América do Sul, duas hipóteses principais foram formuladas: a primeira é a de que teria sido trazido pelos imigrantes asiáticos que chegaram via América do Norte há cerca de 10.000 anos; a segunda é a de que tenha vindo com os negros africanos durante o período de tráfico de escravos no século XVI. Essas duas rotas se baseiam em estudos filogenéticos realizados em populações étnicas da América do Sul (91). A imigração japonesa no início do século XX também parece ter contribuído para a entrada desse vírus, especialmente no Brasil. Essa hipótese foi reforçada por estudo multicêntrico realizado nesses dois países, o qual evidenciou uma baixa variabilidade genômica entre os vírus encontrados (92).

Sua distribuição é mundial e afeta um grande número de pessoas (15 a 20 milhões). A prevalência aumenta com a idade, principalmente entre as mulheres (52, 68, 78), e varia conforme a região geográfica (88), o grupo étnico e/ou racial (27, 36, 42) e a subpopulação de risco (3, 12, 28). Apresenta características peculiares, como a concentração em áreas geográficas específicas e, dentro dessas áreas, a distribuição ocorre de forma muito heterogênea, de acordo com os grupos estudados (10, 20, 34, 44, 53, 58, 86, 90). O HTLV-1 é endêmico no Japão (a maior prevalência do mundo é registrada na região sul do país), na região sub-saariana da África, no Caribe (Guadeloupe, Jamaica, Martinica, Trinidad e Tobago), na Melanésia, na Nova Guiné e na América do Sul (Argentina, Brasil, Colômbia e Peru) (70, 78, 88, 91).

No Brasil, foi inicialmente descrito em 1986 por Kitagawa et al., em uma comunidade japonesa em Campo Grande (MS), com soroprevalência de 13% em indivíduos oriundos de Okinawa, no sul do Japão (42). Cortes et al. (1989) observaram taxas de 1% entre prostitutas da zona rural e 13% entre hemofílicos nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro (9), evidenciando a variabilidade da infecção em grupos populacionais distintos.

A transfusão sanguínea é, provavelmente, o modo mais eficiente de transmissão do vírus. Por isso, nos EUA, desde 1988 é exigida a pesquisa para o HTLV-1 entre os hemodoadores (48); no Brasil, esse rastreamento teve início em 1993, a partir da publicação da Portaria 1.376, de 19 de novembro de 1993, editada pelo Ministério da Saúde (85). As taxas de infecção entre doadores voluntários variam entre 0,07% a 1,5% (11, 18, 27, 28, 48, 68).

A transmissão vertical (2, 5, 8, 20, 34, 38, 41, 44, 51, 56, 62, 63, 71, 73, 86) e a sexual (maior do homem para a mulher) e o compartilhamento de agulhas entre os usuários de drogas ilícitas injetáveis (UDIs) também são formas importantes de aquisição da infecção (3, 21, 28, 68, 78, 85).

A transmissão vertical depende da prevalência da infecção entre mulheres em idade procriativa, que também é variável nas diferentes áreas geográficas e nos diversos grupos étnicos e de risco (1, 23, 34, 44, 51, 59, 62). Entre as gestantes

no Brasil, são descritos 0,1% em Botucatu (59), Mato Grosso do Sul (20) e em Goiânia (63) e 0,8% em Salvador (8). Assim, acredita-se que o maior percentual de transmissão ocorra por meio da amamentação prolongada, sendo observado em 15,4% a 25% das infectadas que alimentam o filho ao seio (44). Por outro lado, o papel da passagem intra-uterina e/ou perinatal do vírus da mãe infectada para o filho permanece desconhecido (38), sabendo-se que ocorre em 3,3% a 12,8% entre filhos de infectadas que não se alimentaram ao seio materno (2, 33). Esses dados sugerem a realização de pesquisas para investigar rotas alternativas desse tipo de transmissão.

Além disso, são descritos na literatura casos de leucemia-linfoma de células T (18, 19, 26, 29, 50, 52, 68, 79, 89, 93) e de dermatite infecciosa (45, 46, 60), condições diretamente ligadas à transmissão vertical. Também foi observada mielopatia associada ao HTLV-1 (infanto-juvenis) (2), comprovando a importância da transmissão vertical da infecção. Em Goiás e Mato Grosso do Sul, é rotina a pesquisa do HTLV-1 entre as gestantes que frequentam o pré-natal da rede pública de saúde. Essa prática possibilita a prevenção da transmissão pela via do aleitamento materno, mediante sua proibição.

O vírus apresenta tropismo pelas células T e algumas doenças estão relacionadas à infecção, entre elas destacam-se a leucemia/linfoma de células T (LLTA) (76), a paraparesia espástica tropical (MAH/PET) (4, 13, 21, 22, 24, 25, 52) e a uveíte (HAU) (14, 52, 54, 55, 61, 65, 69). Mas a história natural dessas entidades clínicas ainda não está bem esclarecida, portanto evidencia-se a necessidade de estudos para determinação dos fatores envolvidos na sua fisiopatogenia.

O diagnóstico da infecção pelo vírus HTLV-1 é realizado em duas etapas: a primeira é o rastreamento por meio do ELISA (24, 87); na segunda faz-se o teste confirmatório pelo Western-Blot e/ou PCR (47, 52, 66, 85, 87).

As medidas profiláticas são bastante eficientes (85), especialmente no que se refere ao aconselhamento de indivíduos infectados sobre amamentação (7), práticas sexuais e compartilhamento de seringas e agulhas por usuários de drogas ilícitas injetáveis. São poucos os estudos realizados com gestantes, portanto ainda é desconhecida a real magnitude do problema nesse grupo populacional.

Este estudo teve por objetivo enfatizar a importância do HTLV-1 na gestante, especificando as formas de diagnóstico e valorizando a utilização de medidas de prevenção primária para o controle da propagação da virose, especialmente para a profilaxia da transmissão vertical.

ASPECTOS VIROLÓGICOS

O HTLV-1 é classificado no gênero *Deltaretrovirus* da família *Retroviridae* e apresenta potencial oncogênico. A partícula viral é envelopada e tem um diâmetro de 80 a 110 nanômetros (85). O genoma é constituído por RNA de fita única diplóide, com aproximadamente 9 Kb e contém os genes estruturais *gag*, *pol* e *env*, os genes reguladores *tax* e *rex* e duas terminações longas de seqüências

repetidas (LTRs) (21, 39, 40, 85). O gene *gag* codifica as proteínas do core P19 e P24, o gene *pol* codifica as enzimas transcriptase reversa e integrase e o gene *env*, as glicoproteínas gp 21 (proteína transmembrana) e a gp 46, que é a mais externa do envelope (47). O gene *rex* codifica a proteína *rex*, que é responsável pela regulação pós-transcricional, ao passo que o gene *tax* codifica a proteína *tax* (85). *Tax* é uma fosfoproteína nuclear que regula a transcrição do genoma proviral indiretamente ao interagir com diferentes proteínas reguladoras celulares. Ela é essencial para a eficiência da expressão viral e desenvolve um importante papel na ativação de genes celulares, como os genes de citocinas e protooncogenes (21, 85). Além disso, é um alvo antigênico de linfócitos T citotóxicos (CTL) na resposta ao HTLV-1 (72). Diferenças no gene *px* podem influenciar na carga viral em virtude de mudanças na habilidade de transativação da proteína *tax* ou pela capacidade de reconhecimento dos CTL. Diferenças na atividade de transativação no gene de citocina pela proteína *tax* também podem influenciar no desenvolvimento da infecção. Diversos estudos mostraram que *tax* induziu o aumento da expressão de diferentes genes relacionados com o crescimento celular, como os protooncogenes *c-fos*, *c-myc* e *erg*, fatores de crescimento ou seus receptores, como interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6), cadeia δ do receptor para IL-2 (IL-2R α), *c-sis* (protooncogene que codifica o PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas), fator estimulador de colônias de granulócito-macrófago (GM-CSF), fator de crescimento e transformação β (TGF- β), proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP), vimentina (proteína do citoesqueleto), complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I), fator nuclear κ B (NF- κ B) e fator de necrose tumoral β (TNF- β). O único gene até agora descrito como tendo a sua transcrição iniciada pela *Tax* é o gene que codifica para a polimerase β , uma enzima envolvida no reparo do DNA. Por outro lado, *rex* também é uma fosfoproteína nuclear e atua como um regulador pós-transcricional do genoma do HTLV-1 ao controlar o processamento (splicing) do mRNA viral. A proteína *rex* favorece o acúmulo de proteínas estruturais em detrimento das proteínas reguladoras, e um fino balanço entre a expressão e a atividade de *tax* e *rex* pode direcionar o estado de replicação viral, mas também pode interferir nas funções da célula hospedeira em diferentes níveis, afetando a transcrição e a tradução de vários genes celulares. Esses efeitos de *tax* e *rex* certamente são relevantes na patogênese das doenças associadas ao HTLV-1 (18, 19, 43, 67, 85).

O vírus apresenta tropismo pelos linfócitos-T e, quando se encontra no interior dessas células-alvo, sob a ação da transcriptase reversa, promove a síntese da fita de DNA que se integra ao genoma da célula hospedeira (21, 84).

A estabilidade genética entre as cepas de HTLV-1 é muito grande se comparada com a seqüência *env* do HIV, que apresenta mais de 30% de variabilidade genética; no HTLV-1 esta variabilidade é de apenas 4% (24). Uma análise mais detalhada do genoma proviral demonstrou que as regiões LTR e *env* do vírus apresentam larga variabilidade, ao passo que as regiões *gag* e *pol* apresentam uma elevada similaridade entre diferentes isolados provirais. Por essa razão, as seqüências

da região LTR são particularmente preteridas para a caracterização genotípica dos subtipos virais, como nos demais retrovírus (43, 47).

No mundo, três grandes grupos filogenéticos do vírus foram identificados: **Ia** ou cosmopolita, endêmico em diferentes regiões geográficas da Europa, sul da América do Norte e na América do Sul, incluindo o Brasil; **Ib** ou centro-africano; **Ic** ou melanésio, endêmico na Austrália e em Papua na Nova Guiné; **Id** descrito como um novo subtipo isolado de pigmeus de Camarões e de um indivíduo do Gabão; **Ie** (descrito de um pigmeu Efe-Mbuti vivendo no Congo); **If** (isolado de um indivíduo vivendo no Gabão). O subtipo cosmopolita pode ser subdividido em cinco subgrupos: A (transcontinental), B (japoneses), C (oeste da África), D (norte da África) e E, que é o único grupo filogenético encontrado no Brasil. Os subgrupos transcontinental e do oeste africano foram confirmados em vários países americanos (24, 72). Em São Paulo, Segurado et al. identificaram 73,8% do subgrupo A, 7,1% do B, 7,1% do C e 12% do E (74).

EPIDEMIOLOGIA

Na América Latina há elevada endemicidade da infecção pelo HTLV-1 em populações de ancestrais africanos e entre alguns descendentes japoneses (24), comprovando sua importância nesses grupos raciais. Na Guiana Francesa, onde a população apresenta uma variedade étnica grande, podemos observar variação epidemiológica distinta dentro da mesma região (39). Nos EUA, observa-se 0,016% a 0,1% (48) e no Japão (região de maior soroprevalência do HTLV-1), é descrito em 17% a 25% dos doadores de sangue (79). No Caribe, a prevalência varia de 4% a 9% entre doadores de sangue (78). Em Londres, em mulheres não imigrantes de áreas endêmicas, existe baixa prevalência (0,006% a 0,012%) e 1,7% entre as grávidas provenientes do Caribe (área endêmica) (1). No Peru, a soroprevalência média em mulheres com idade ≥ 20 anos nas cidades de Huanta, Lima e El Carmem é de 2,5% (70).

No Brasil, entre doadores voluntários de sangue, observa-se 0,07% na Amazônia Ocidental (37); 0,08% em Florianópolis; 0,1% no Piauí; 0,3% em São Paulo (68) e 1,5% em Salvador (5, 68, 72). A determinação da presença da infecção pelo HTLV-1 entre doadores de sangue é importante porque a eficiência da transmissão do vírus por essa via é variável de 20% (EUA) (48) a 60% (Japão) (78); portanto essa é uma significativa via de difusão da infecção.

Entre os portadores de uveítes relacionadas ao HTLV-1 (UDIs), Andrade et al. encontraram 25,5% de positividade para o vírus na cidade de Salvador (3) e Guimarães et al., 13% no Rio de Janeiro (28).

Entre os portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) no nordeste brasileiro, Moreira et al. encontraram 22,7% de co-infecção com o HTLV-1 (57); Casseb et al. descreveram 14% em São Paulo-SP (10). Já entre portadores assintomáticos do HIV, a prevalência do HTLV-1 foi de 1,5% na cidade

de São Paulo-SP (10) e 6% em Santos-SP (17). Esses estudos mostram que a co-infecção entre o HIV e o HTLV-1 é freqüente, já que as vias de transmissão desses vírus são semelhantes.

DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

A maioria dos portadores do vírus HTLV-1 permanece assintomática ao longo da vida (98%), apesar dos possíveis efeitos imunossupressores, neoplásicos e inflamatórios relacionados aos retrovírus (24). Três síndromes clínicas têm sido diretamente associadas: LLTA (leucemia/linfoma de células T), MAH/PET (mielopatia crônica/paraparesia espástica tropical) (72, 75) e HAU (uveíte) (64, 85). Há relatos de outras doenças que podem estar relacionadas ao vírus, como artropatia inflamatória crônica, síndrome de Sjögren, polimiosite, alveolite, dermatite infecciosa e tireoidite, além de imunossupressão (85).

Alguns estudos demonstram que uma grande parte da população japonesa é portadora do vírus, porém o risco para o desenvolvimento de LLTA é de 2% a 4% e de mielopatia, de 0,25% (89). Não há dados no Brasil que indiquem a porcentagem de indivíduos portadores nas diferentes regiões e nem quantos evoluem para alguma forma clínica associada ao vírus.

Os vírus isolados de pacientes com LLTA e PET/MAH são idênticos, o que favorece a possibilidade de que fatores próprios do hospedeiro, incluindo o HLA, sejam importantes para determinar as manifestações da infecção. Em contraste com o baixo nível de resposta imune para o HTLV-1 nos pacientes com LLTA, indivíduos com mielopatia apresentam vigorosa resposta aos antígenos virais. Essa resposta é demonstrada pela concentração elevada de anticorpos contra o vírus no sangue e no fluido cerebrospinal e está associada ao haplótipo HLA-A2. No entanto, pode ser que atividades transativadoras específicas de proteínas virais, em combinação com eventos genéticos secundários e específicos em diferentes tipos de células, determinem se a infecção se manifestará como leucemia, doença neurológica ou permanecerá assintomática (68).

Leucemia / linfoma de células T (LLTA)

A LLTA é uma entidade clínico-patológica distinta em que as células-T malignas periféricas infiltram vários órgãos, como pele, baço, fígado e pulmões (52, 89). Ela foi descrita pela primeira vez em 1977, no Japão, por Takatsuki (79). Essa doença manifesta-se ao longo da vida em 2,5% dos portadores do vírus HTLV-1, sendo um pouco mais freqüente nos homens (3% a 5%) do que nas mulheres (1% a 2%). Em regiões onde a infecção é endêmica entre as crianças, acomete principalmente as pessoas na faixa etária de 60 anos, o que caracteriza como longo o período que se estende desde a infecção até o aparecimento dessa doença, ou seja, acima de 20 anos (89).

Apresenta-se com lesões infiltrantes na pele, adenopatia periférica, hepatoesplenomegalia, lesões ósseas líticas e hipercalcemia (79). Têm sido descritas quatro formas clínicas: leucêmica, linfomatosa, crônica e *smoldering*. As duas primeiras são as formas agudas e geralmente são muito agressivas e letais, com uma média de sobrevida de seis a dez meses (89). A forma clínica aguda leucêmica caracteriza-se por apresentar linfocitose atípica e hipercalcemia, ao passo que a linfomatosa é praticamente semelhante a outros linfomas não-Hodgkin, exceto por apresentar hipercalcemia e lesões de pele. A forma crônica apresenta sobrevida média de 24 meses e a *smoldering*, de 42 meses. A forma *smoldering* é um estágio entre o portador assintomático e aquele que apresenta a monoclonalidade e demora de 10 a 15 anos para evoluir para as formas aguda ou crônica (68). A crônica geralmente apresenta uma contagem de linfócitos-T superior a 3.500/mm³, lesões de pele e infecções oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, infestação persistente por *Strongyloides stercoralis* e escabiose crostosa crônica (52). A forma *smoldering* se caracteriza por apresentar menos que 4.000 linfócitos/mm³, mais de 5% de linfócitos-T maduros anormais e lesões cutâneas frequentes e resistentes ao tratamento. Tanto a forma crônica quanto a *smoldering* podem evoluir para a forma aguda. Níveis elevados de desidrogenase láctica e de cálcio séricos, lesões múltiplas e idade superior a 40 anos são fatores associados a um tempo menor de sobrevida, independentemente da forma clínica inicial (68).

No Japão, a forma clínica aguda leucêmica é a mais freqüente, com 57% dos casos. A linfomatosa e a crônica correspondem a 19% e a *smoldering* a 5% (76). Na Jamaica essa freqüência é respectivamente de 47%, 27%, 21% e 5% (30).

O tratamento adequado ainda não está estabelecido. A quimioterapia utilizada para linfomas não-Hodgkin não é eficaz. As combinações de interferon- α com zidovudina e os anticorpos anti-CD25 foram testados com bons resultados, mas ainda são necessários novos estudos randomizados para que essas opções terapêuticas sejam aceitas definitivamente (24, 31, 80, 83, 96). Essa falta de uma terapia adequada para melhorar o prognóstico da doença torna ainda mais importante a prevenção da transmissão do HTLV-1, vírus relacionado com a etiopatogenia do processo.

Mielopatia crônica / paraparesia espástica tropical (MAH/PET)

Estima-se que menos de 2% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 desenvolverão essa doença e não está claro porque apenas uma pequena parcela deles desenvolve o quadro neurológico (4, 13). Essa neuropatia é mais comum no sexo feminino e apresenta uma epidemiologia complexa (94, 95), como a participação de fatores ambientais, entre os quais a presença de plantas nativas de algumas regiões como a *Cyca revoluta* e a *Cyca circinalis* (93). Em países como Equador e Trinidad-Tobago, todos os casos foram positivos para o HTLV-1, mas em Cuba, no México e na Tailândia todos foram negativos (92).

Em 1956, foi descrito o primeiro caso por Cruickshank (13), no Caribe. Sua etiologia, no entanto, ficou sem definição por quase 30 anos quando então foi associada ao HTLV-1 por Gessain, ao encontrar anticorpos específicos no líquido de um paciente com uma doença neurológica progressiva, que foi denominada de mielopatia associada ao HTLV-1 (24). Em 1988, a Organização Mundial de Saúde decidiu que as duas patologias (PET e MAH) descritas em épocas diferentes eram a mesma (52).

O quadro neurológico é variável e por isso é mais adequado denominá-lo complexo neurológico associado ao HTLV-1 (4). Ocorre atrofia na parte inferior da medula torácica (24) e através da microscopia óptica nota-se processo inflamatório resultante de infiltração linfocitária com posterior degeneração da substância branca e reação glio-mensengueira (68). O estudo do líquido evidencia uma pleocitose moderada (menor que 30 células/ml) com predomínio de linfócitos e proteínas levemente aumentadas ou normais (24). O mecanismo pelo qual o HTLV-1 causa doença neurológica está longe de ser esclarecido. Acredita-se na possibilidade de reações auto-imunes aos linfócitos infectados que infiltram o SNC e às próprias células normais da medula, em virtude do mimetismo que ocorre entre proteínas virais e as células-alvo, além de lesões das células endoteliais (por ação direta do vírus e por ação de citocinas produzidas, como o TNF- α e a interleucina-15) (21, 22). Geralmente a carga proviral e os títulos de anticorpos séricos anti-HTLV-1 são maiores em pacientes que desenvolvem o quadro neurológico, quando comparados aos portadores sãos e àqueles com LLTA (24).

Corticóides, interferon- α , plasmáfereze, vitamina C em altas doses, heparina, azatioprina e anticorpos anti-IL-2 têm representado opções terapêuticas (24, 85). A lamivudina e a azidotimidina foram testadas em alguns ensaios clínicos, mas o uso rotineiro depende de estudos posteriores (96).

Uveíte associada ao HTLV-1 (HAU)

A uveíte é uma doença inflamatória da úvea de etiologia variada, como infecciosa (tuberculose, sífilis, citomegalia, etc) e não infecciosa (sarcoïdose, doença de Behcet, síndrome de Vogt-koyanagi-Harada, etc), mas em cerca de 40% dos casos a causa não é estabelecida (idiopática). No entanto, relaciona-se ao HTLV-1, como foi demonstrado por Mochizuki et al. (54) em estudos nos quais 35% dos pacientes com quadro de uveíte idiopática apresentavam sorologia positiva para o HTLV-1 e apenas em 10% dos casos com etiologia definida.

Em 1989, Ohba et al. descreveram várias alterações oculares em pessoas portadoras desse vírus (61), mas foi por meio de estudos abrangentes realizados no sul do Japão, três anos depois, que Mochizuki et al. se tornaram os principais responsáveis pela descrição dessa associação (54, 55). Fora do Japão, os casos descritos de HAU não são frequentes. No Brasil, Pinheiro detectou 3,6% de indivíduos positivos para o HTLV-1 entre aqueles que apresentavam um quadro de uveíte de etiologia indefinida (65). Delgado et al. encontraram 8,5% de portadores do HTLV-1 entre os indivíduos com o

mesmo quadro na cidade de Recife (14). Geralmente os portadores de HAU apresentam idade inferior a 50 anos e há uma leve predominância (60%) no sexo feminino.

Sua fisiopatologia não está esclarecida. Acredita-se que a presença do DNA pró-viral nos linfócitos-T (maioria das células no humor aquoso) causa a liberação de citocinas (em especial a interleucina-6) e leva à reação inflamatória (85), sugerindo que reações auto-imunes são as causadoras dos danos, além da ação direta do próprio vírus.

O quadro clínico se manifesta por discreta turvação visual de início agudo ou subagudo e moscas volantes geralmente unilaterais (54, 55). No exame físico são perceptíveis opacificação vítrea, irite e vasculite retiniana discretas (85).

O diagnóstico é suspeito após a exclusão das outras causas de uveítes em indivíduos com sorologia positiva para o HTLV-1 (14). A identificação do vírus através de técnicas de amplificação (reação em cadeia da polimerase ou PCR) em células monoclonais do humor vítreo pode ser realizada (24, 54).

No tratamento, o uso de corticóide tópico e/ou sistêmico produz melhora significativa da acuidade visual, mas após a suspensão da medicação pode ocorrer recidiva (54).

OUTRAS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

Algumas doenças auto-imunes têm sido associadas à infecção pelo HTLV-1 (polimiosite, síndrome de Sjögren, tireoidite e alveolite) e dermatite infecciosa. Essa última foi descrita por La Grenade et al. em 1990, na Jamaica (45). Depois disso, vários casos de afecção dermatológica foram relatados em países endêmicos para o HTLV-1, como Japão, Trinidad-Tobago, Colômbia e Brasil. Geralmente afeta crianças e se manifesta por eczema agudo com lesões eritemato-pápulo-crostosas, principalmente no vestibulo nasal. Outras regiões do corpo que podem ser acometidas são: couro cabeludo, ouvido externo, axilas e regiões retro-auricular e paranasal (60). Às vezes podem ocorrer lesões papulosas disseminadas e é freqüente uma descarga nasal aquosa crônica. O isolamento de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* em culturas de secreção nasal e de lesões de pele é comum (68). A doença responde ao uso de antibióticos, mas a recidiva é certa quando se retira a medicação (52). A relação entre imunossupressão e dermatite infecciosa é evidenciada pelo predomínio de infecção por bactérias pouco virulentas e recidivas freqüentes (68). Com o avançar da idade esse quadro melhora, mas pode sinalizar um possível desenvolvimento de LLTA ou MAH/PET no futuro (46).

HTLV-1 E GRAVIDEZ

A infecção pelo vírus HTLV-1 em gestantes apresenta grande importância pela possibilidade da transmissão vertical, especialmente pela amamentação e, em menor proporção, pela via transplacentária e pelo canal do parto (5).

A soroprevalência do vírus HTLV-1 em gestantes assintomáticas é bastante variável em todo o mundo. Em estudo realizado no Japão durante 14 anos, observou-se uma taxa de prevalência média de 3,9%. Foi maior no primeiro ano da pesquisa (7,3%), decresceu gradativamente a cada ano e no último (2002) foi de apenas 1,8%. Isso mostra claramente o efeito das medidas de prevenção adotadas naquele país há algum tempo (51). Em Londres, Ades et al. (1) encontraram a soroprevalência de 1,7% entre as gestantes nascidas no Caribe, 0,32% naquelas oriundas da África Central e de 0,006% a 0,012% entre as que não eram provenientes de áreas endêmicas. Com esses resultados foi estimado que a prevalência geral do vírus HTLV-1 entre as gestantes londrinas era de aproximadamente 0,03 %. No Brasil, são poucos os estudos publicados. Em Salvador-BA, Santos et al. encontraram uma prevalência de 0,88% entre as gestantes de baixo nível socioeconômico e cultural (71). Nessa mesma cidade, Bittencourt et al. detectaram 0,8 % de soropositivas (6) e, em Botucatu-SP, essa taxa foi de 0,1% em estudo realizado por Neto e Meira (59). Em Goiânia-GO e no Mato Grosso do Sul, foram observados 0,1% de soroprevalência da infecção entre gestantes (20, 63).

A amamentação é, sem dúvida, a principal fonte de transmissão para as crianças. Os estudos mostram que a taxa de transmissão mãe-filho, por essa via, varia de 5% a 30% (32, 33, 62). Em Okinawa, no Japão, o seguimento por 15 anos de crianças nascidas de mães portadoras do HTLV-1 e que amamentaram livremente mostrou uma taxa de transmissão de 15,4% a 25% (44).

O tempo que a criança é amamentada está associado diretamente com a possibilidade de transmissão do HTLV-1, em razão da grande quantidade de células-T infectadas presentes no leite (23). Essa transmissão é descrita em 27% dos lactentes amamentados por um período \geq 03 meses e em apenas 5% dos amamentadas por um tempo inferior (23, 85). No Japão, ao se evitar a amamentação por mães infectadas, essa taxa sofreu queda de 80% (41).

Além do tempo de amamentação, a idade materna, a antigenemia e títulos maiores de anticorpos anti-HTLV-1, especialmente anti-glicoproteína gp 46, influenciam na possibilidade de ocorrer a transmissão vertical (72, 85).

O estudo realizado por Sugiyama et al. evidenciou que as mães antígeno-positivas transmitiram o vírus a 48% de suas crianças, por outro lado apenas 8% das crianças cujas mães eram antígeno-negativas se tornaram infectadas (77). No entanto, estudos sorológicos realizados em crianças que não foram amamentadas mostraram que poderiam se tornar portadoras do HTLV-1 em 3,3% a 12,8% dos casos; esse fato estimulou a realização de pesquisas para investigar rotas alternativas de transmissão vertical do vírus (33). A presença de células mononucleares infectadas foi demonstrada no sangue do cordão umbilical de fetos (através de PCR) e o antígeno viral também foi observado em cultura dessas mesmas células (68). Fujino et al. detectaram (PCR e imunohistoquímica) a presença do vírus no sincitiotrofoblasto de 22% das placentas de gestantes infectadas (21).

Deve ser ressaltado que a presença de anticorpos no sangue do cordão umbilical não significa que o feto obrigatoriamente esteja infectado. Muitos fatores podem estar envolvidos nessa possibilidade, como a imunidade do próprio feto e a passagem de anticorpos maternos para ele. Em estudo de seguimento de crianças que apresentaram o DNA pró-viral no sangue do cordão umbilical, Katamine et al. não evidenciaram qualquer caso de soroconversão durante 24 a 48 meses (38).

Acredita-se que o HTLV-1 possa atingir a circulação fetal sob a forma de partículas livres ou sendo transportado em células-alvo. Essa última possibilidade seria através do contato célula-célula ou da penetração de linfócitos-T maternos infectados íntegros para a circulação fetal (5).

As células do sinciciotrofoblasto, as endoteliais e os fibroblastos apresentam permissividade restrita ao HTLV-1, mas a co-infecção desse vírus com o Vírus Epstein-Bar induz a permissividade da replicação viral e isso facilita a transmissão transplacentária. Quando ocorre infecção simultânea com o citomegalovírus, a replicação de ambos fica exacerbada (81, 82).

Após o nascimento, os títulos de anticorpos da classe IgG anti-HTLV-1 transferidos da mãe para o feto durante a gestação decrescem continuamente e em cerca de 20% dos casos eles ainda são detectáveis aos 6 meses de vida. Esses anticorpos raramente persistem após os 12 meses (33). A época ideal para se realizar a sorologia para o HTLV-1 em crianças de mães portadoras desse vírus ainda não está bem estabelecida. Alguns autores acreditam que a soroconversão ocorre, na maioria das vezes, por volta dos 36 meses após o parto, enquanto outros acreditam que esse período seja menor, cerca de 12 meses, e recomendam realizar a investigação aos 18 meses (33, 41, 52). Em um estudo japonês, multicêntrico, crianças nascidas de mães soropositivas para o HTLV-1 e amamentadas foram acompanhadas por 12 anos. A persistência de anticorpos específicos e/ou soroconversão foi de 44,4% aos 6 meses, 5,6% após 1 ano, 16,7% aos 18 meses e 33,3% após 2 anos, sem alteração após 2 anos (2).

Apesar de a PCR ter um alto custo, é o método ideal para avaliar a transmissão vertical, já que identifica o ácido nucléico viral e não sofre influência de anticorpos maternos transferidos para o feto e nem do longo período de latência que pode ocorrer nos casos de infecção pelo HTLV-1.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HTLV-1

Técnicas convencionais de diagnóstico sorológico para detecção dessa infecção não têm mostrado resultado satisfatório, uma vez que falham na detecção de uma infecção recente quando a resposta imune ainda está se desenvolvendo e anticorpos específicos nem sempre estão presentes nos indivíduos. Já com os testes baseados na amplificação de ácidos nucléicos (NAATs) não ocorre esse tipo de problema, pois o DNA viral pode ser encontrado em muitas células infectadas. São altamente específicos e utilizam metodologia suficientemente sensível para detectar

baixos níveis de infecção. O diagnóstico da infecção pelo vírus HTLV-1 tem sido realizado em duas etapas: a primeira é a de triagem e a segunda, a confirmatória (24).

Para a triagem são utilizados os testes sorológicos que detectam a presença de anticorpos anti-HTLV-I/II. Os primeiros testes desenvolvidos para o *screening*, baseados nos princípios de aglutinação de partículas e imunoenzimático, apresentavam alto índice de falhas na identificação dos vírus, mas a partir de 1996 uma nova geração de testes imunoenzimáticos utilizando antígenos recombinantes, derivados dos genes *env* e *gag* dos vírus HTLV-I e HTLV- II, passou a ser utilizada com níveis elevados de sensibilidade e especificidade (85). As amostras positivas no teste de triagem são submetidas ao teste confirmatório: Western – blot e/ou PCR. Além de confirmar a infecção, esses exames são necessários para distinguir se ela está sendo provocada pelo HTLV-I ou pelo HTLV-1I, já que ocorre 60 % de homologia entre os seus genomas. A maioria dos testes Western-blot utiliza lisado viral com adição de antígenos recombinantes do envelope (rgp 21) e/ou peptídeos específicos do envelope do vírus HTLV-I (rgp 46 I) e do HTLV-1I (rgp 46 II) (52).

Dados da literatura mostram que o Western-blot pode falhar em confirmar a infecção ou distinguir entre os dois vírus em cerca de 38% a 75% dos casos rastreados, dando um resultado indeterminado (35). Quando isso ocorre, é necessário utilizar testes moleculares como a PCR, que apresenta alta sensibilidade e especificidade e pode ser realizada em células mononucleares do sangue periférico, líquido, tecidos tumorais e em outras amostras biológicas, mesmo com um baixo número de cópias genômicas (16, 66).

Em 1992, foi introduzida a idéia de quantificar em tempo real o produto da PCR medindo o aumento de intensidade da fluorescência emitida pelo brometo de etídio durante a amplificação, utilizando câmara charge *couple device* (CCD) para detecção. Novas tecnologias desenvolvidas possibilitaram a utilização do sistema TaqMan, que é altamente específico (possibilita detectar a fluorescência em tempo real) e possui *laser* de argônio que excita os elétrons dos fluoróforos. Esse sistema gera um sinal luminoso que é captado por fibras ópticas e depois separado nos diferentes comprimentos de ondas que compõem um espectrógrafo; finalmente, esses sinais são detectados por uma câmara CCD que transmite o sinal coletado para um computador no qual os dados serão analisados por *softwares* específicos (67).

PREVENÇÃO

O rastreamento sistemático em doadores de sangue, grávidas provenientes de áreas endêmicas ou que pertençam a grupo de risco e até mesmo entre os doadores de órgãos e de leite humano, como é realizado sistematicamente na França, constitui medida importante para a prevenção de infecção pelo HTLV-1 (24).

É também primordial que o portador do vírus HTLV-1 seja orientado a usar preservativos nas relações sexuais, não amamentar, não compartilhar agulhas ou seringas, não doar sangue, sêmen, leite ou órgãos. Quando desejar filhos, o casal

deve suspender o uso do preservativo apenas durante o período fértil da mulher (68). Os parceiros dos portadores devem realizar a sorologia para o vírus HTLV-1, assim como os filhos das mães infectadas, especialmente se foram amamentados.

O parto como via de transmissão, no caso das gestantes portadoras do HTLV-1, é um assunto controverso. Como a transmissão vertical para crianças não amamentadas ocorre em cerca de 4% a 14% dos casos, alguns estudos sugerem que a realização de cesariana eletiva pode diminuir acentuadamente essa taxa, já que microtransfusões materno-fetais durante o trabalho de parto podem ser evitadas, assim como o contato do feto com o canal de parto (7, 49).

O uso do AZT (azido deoxitimidina) durante a gestação ou no trabalho de parto para a profilaxia da transmissão vertical foi avaliado em um número pequeno de estudos *in vitro*, com células mononucleares infectadas do sangue do cordão umbilical e do sangue periférico, mas não apresentaram resultados conclusivos (49, 96).

O desenvolvimento de vacinas está sendo explorado e o fato do genoma do HTLV-1 apresentar grande estabilidade é um ponto favorável. O sucesso pode ser alcançado como já ocorreu em retrovíroses bovinas e felinas, mas isso pode acontecer lentamente já que as medidas profiláticas são eficientes e a epidemiologia do vírus apresenta aspectos socioeconômicos diferenciados (15, 24).

AGRADECIMENTOS.

Esse trabalho teve o apoio financeiro da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAIE) e da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia.

ABSTRACT

Importance of the human T-Lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection, associated clinical syndromes and vertical transmission

Objective: To emphasize the importance of HTLV-1 in pregnant women, specifying diagnosis forms, privileging the use of primary prevention measures to control this virus disease propagation, especially in the prophylaxis of vertical transmission.

Source of data: Literature review using MEDLINE, LILACS, SCIELO database systems.

Synthesis of data: Associated to the adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), and a form of uveitis (HAU), this retrovirus presents homogeneous world distribution, with some regions of high prevalence (Japan, the Caribbean, Africa, Melanesia, New Guinea, Latin and South America, including Brazil). The transmission occurs through blood transfusion, long-term breast-feeding, unprotected sexual intercourse, sharing contaminated needles among injecting drug users, and vertical transmission (chance ranging from 15% to 25%). Infection is diagnosed by Western Blot and/or Polymerase Chain Reaction (PCR) and the screening is a routine in prenatal care in the States of Goiás and Mato Grosso do Sul. *Conclusion:* Diagnosis permits

educating infected women in order to: discourage them to breast-feed their infants (measure guaranteed by supply of formula during the first year of the baby, as for HIV-positive women); avoid blood, organ, and milk donations; use condom during sexual intercourse; avoid sharing needles while using injecting drugs.

KEY WORDS: HTLV-1 and seroprevalence. HTLV-1 in pregnant women. Vertical transmission.

REFERÊNCIAS

1. Ades AE, Parker S, Walker J, Edginton M, Taylor GP, Weber JN. Human T cell leukaemia/lymphoma virus infection in pregnant women in the United Kingdom: population study. *BMJ* 320: 1497-1501, 2000.
2. Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, Ekuni Y, Kawa M, Toyama T. Long term follow-up study of vertical HTLV-1 infection in children breast-fed by seropositive mothers. *J Infect* 46: 177-179, 2003.
3. Andrade TM, Dourado I, Galvão-Castro B. Association among HTLV-I, HTLV-II and HIV in injecting drug users in Salvador, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 18: 186-187, 1998.
4. Araújo ADQ, Andrada-Serpa MJ. Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1 Associated Myelopathy in Brazil. *J Acq Immune Defic Syndr Hum Retrov* 13(suppl): S 33 - S 37, 1996.
5. Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 40: 241-250, 1998.
6. Bittencourt AL, Dourado I, Bastos Filho P, Santos M, Valadão E, Alcântara LCJ, Galvão-Castro B. Human T- cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 26: 490-494, 2001.
7. Bittencourt AL, Sabino EC, Costa MC, Pedroso C, Moreira L. No evidence of vertical transmission of HTLV-1 in bottle-fed children. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 44: 63-65, 2002.
8. Bittencourt AL A importância da transmissão vertical do vírus linfotrópico para células T humanas tipo I (HTLV-1) no Brasil. *Fêmina* 34: 21-28, 2006.
9. Cortes E, Detels R, Aboulafia D, Li XL, Moudgil T, Alam M, Boneker C, Gonzaga A, Ogafuso L, Tondo M. HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 infection in high-risk groups in Brazil. *New Engl J Med* 320: 953-958, 1989.
10. Casseb J, Caterino-de-Araújo A, Hong MA, Salomão S, Gallo D, Hendry RM, Duarte AJS. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1- infected asymptomatic individuals in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 39: 54-58, 1997.
11. Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF. O vírus linfotrópico de células T humanas na última década (1990-2000): aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol* 4: 81-95, 2001.
12. Colin DD, Alcântara LC Jr, Santos FLN, Uchoa R, Tavares-Neto J. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T e fatores de risco associados a soropositividade em doadores de sangue da cidade de Rio Branco, AC, Brasil (1998-2001). *Rev Soc Bras Med Trop* 36: 677-683, 2003.
13. Crickshank EK. A neuropathic syndrome of uncertain origin. *W I Med J* 5: 147-158, 1956.
14. Delgado AC, Dias S, Loureiro P. Seroprevalence of HTLV-I/II in uveitis patients at the Altino Ventura Foundation, Recife, Brazil. *Rev Bras Oftalmol* 59: 242-247, 2000.
15. de Thé G, Kazanji M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials? *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13: 191-198, 1996.
16. Estes MC, Sevall JS. Multiplex PCR using real Time DNA amplification for the rapid detection and quantitation of HTLV-I or II. *Molecular and cellular Probes* 17: 59-68, 2003.
17. Etzel A, Shibata GY, Rozman M, Jorge MSLG, Damas CD, Segurado AAC. HTLV-1 and HTLV-2 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: Seroprevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26: 185-190, 2001.

18. Ferreira OC et al. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. *Blood Rev* 11: 91-104,1997.
19. Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphomas virus type I infection. *Blood* 86: 3619-3639, 1995.
20. Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Jr VG, Botelho CA, Duarte G. Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas e transmissão vertical em gestantes de estado da Região Centro Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 27: 719-725, 2005.
21. Gallo R C. Human retroviruses after 20 years: a perspective from the past and prospects for their future control. *Immunological Reviews* 185: 236-265, 2002.
22. Garcia-Vallejo F, Dominguez MC, Tamoyo O. Autoimmunity and molecular mimicry in tropical spastic paraparesis/human T-lymphotropic virus associated myelopathy. *Braz J M Biol Res* 38: 241-250, 2005.
23. Kusuhabara K, Sonoda S, Takahashi K, Tokugawa K, Fukushima J, Ueda K. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1): A fifteen-year follow-up study in Okinawa, Japan. *Human Cancer* 40: 755-757,1987.
24. Gessain A. Rétrovirus HTLV-1 et HTLV-2. A Gessain : *Maladies Infectieuses (Traité)*. Elsevier Science, Paris, France, 2004. p. 203-220.
25. Gessain A, Barin F, Vernant JC. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with Tropical Spastic Paraparesis. *Lancet* ii: 407-410, 1985.
26. Gill PS, Harrington W, Kaplan M. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with a combination of interferon alfa e zidovudine. *N Engl J Med* 332: 1744-1748, 1995.
27. Gotuzzo E, Arango C, Araújo AQC. Human T-cell lymphotropic virus I in Latin América. *Infect Dis Clin North America* 14: 211-239, 2000.
28. Guimarães ML, Bastos FI, Telles PR, Galvão-Castro B, Diaz RS, Bongertz V, Morgado MG. Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. *J Clin Virol* 21: 143-151, 2001.
29. Hori M, Ami Y, Kushida S, Kobayashi M, Uchida K, Abe T, Miwa M. Intrauterine transmission of human T-cell leukemia virus type I in rats. *J Virol* 69: 1302-1305, 1995.
30. Hanchard B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13: 20-25, 1996.
31. Hermine O, Bouscary D, Gessain A. Brief report: Treatment for adult T-cell leukemia – lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 332: 1749-1751, 1995.
32. Hino S, Katamine S, Miyata H. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia* 11 (suppl. 3): 57-59, 1997.
33. Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, Sugiyama H, Amagasaki T, Kinoshita K, Yoshida Y, Doi H. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. *Jpn J Cancer Res.*76: 474-480, 1985.
34. Hirata M, Hayashi J, Noguchi A. The effects of breast feeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission. *Int J Epidem* 21: 989-994, 1992.
35. Inouye M, Zaha M, Reiche EMV, Morimoto HK, Morimoto AA, Bortoliero AL, Carvalho RA. Correlação entre os resultados da pesquisa de anticorpos antivírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-1) obtidos pelos métodos de Enzimaímunoensaio (ELISA) e Western Blot. *Semina* 20/21: 11-16, 1999/2000.
36. Ikeda K, Inaba N, Takamisawa H. Vertical transmission human T – cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) – genetic diagnosis and assessment of the probable routes of HTLV-1 infection. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 45: 1283-1288, 1993.
37. 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* 19: 901-914, 2003.
38. Katamine S, Moriuchi R, Yamamoto T. HTLV-1 proviral DNA in umbilical cord blood of babies born to carrier mothers. *Lancet* 343: 1326-1327, 1994.

39. Kashanchi F, Brady JN. Transcriptional and pos-transcriptional gene regulation of HTLV-1. *Oncogene* 24: 5936-5951, 2005.
40. Kazangi M, Gessain A. Human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in French Guiana: clinical and molecular epidemiology. *Cad Saúde Pública* 19: 1227-1240, 2003.
41. Kasivagi K, Furusyo N, Nakashina H, Kubo N, Kinakawa N, Kashiwagi S and Hayashi J. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-1) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Hyg* 70: 158-163, 2004.
42. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi I. Antibodies to HTLV-1 in Japanese immigrants in Brazil. *JAMA* 256: 2342, 1986.
43. Kunitada S, Masako T, Toshiyuki T, Masanao M. Requirement of multiple copies of a 21-nucleotide sequence in the u3 regions of human T-cell leukemia virus type I and type II long terminal repeats for trans-acting activation of transcription. *Proc Natl Acad Sci* 83: 8112-8116, 1986.
44. Kusuhara K, Sonoda S, Takahashi K, Tokugawa K, Fukushima J, Ueda K. Mother to child transmission of T cell leukemia virus type I (HTLV-I): a fifteen years follow-up study in Okinawa, Japan. *Int J Cancer* 40: 755-757, 1987.
45. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet* 336: 1345-1347, 1990.
46. La Grenade L, Sonoda S, Miller W. HLA DRB1* DQB1* haplotype in HTLV-1 associated familial infective dermatitis may predict development of HAM/TSP. *Am J Med Genet* 61: 37-41, 1995.
47. Le Blanc, Grange MP, Delamarre L, Rosemberg AR, Blot V, Pique C, Dokhélar MC. HTLV-1 structural proteins. *Virus Research* 78: 5-16, 2001.
48. Lee H, Swanson P, Rosemblatt JD. Relative prevalence and risk factors of HTLV-I and HTLV-II infection in US Blood donors. *Lancet* 337: 1435-1439, 1991.
49. Lin H, Kao J, Hsu H. Least microtransfusion from mother to fetus in elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 87: 244-248, 1996.
50. Macchi B, Faraoni I, Zhang J. AZT inhibits the transmission of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I to adult peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Gen Virol* 78: 1007-1016, 1997.
51. Maehama T. Human T cell leukemia virus-1 in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 87: 247-248, 2004.
52. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 353: 1951-1958, 1999.
53. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T. Phylogenetic subtypes of human T – lymphotropic virus type I and their relations to anthropological background. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 1124-1127, 1994.
54. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K. HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res* 83: 236-239, 1992.
55. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K. Uveitis associated with human T- cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol* 114: 123-129, 1992.
56. Monplaisir N, Neisson-Vernant C, Bouillot M. HTLV-1 maternal transmission in Martinique, using serology and polymerase chain reaction. *AIDS Res Hum Retroviruses* 9: 869-874, 1993.
57. Moreira ED, Ribeiro T, Swanson P. Seroepidemiology of human lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 9: 959-963, 1993.
58. Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana N. Findings from the Miyazak Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 (suppl 1): 52-57, 1996.
59. Neto JO, Meira DA. Soroprevalência de vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu – São Paulo – Brasil. Fatores de risco para vírus linfotrópico de células T humanas. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 28-32, 2004.
60. Nobre V, Guedes ACM, Proietti FA. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop* 38: 43-52, 2005.
61. Ohba N. Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol* 33: 1-12, 1989.
62. Oki T, Yoshinaga M, Otsuka M, et al. A sero-epidemiological study on mother to child transmission of HTLV-1 in Southern Kyushu, Japan. *Asia Oceania J Obstet Gynaec* 18: 371-377, 1992.

63. Oliveira SR, Avelino MM. Soroprevalência do vírus linfotrópico -T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstetric* 28: 467-472, 2006.
64. Ono A, Ikeda E, Mochizuki M. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type I uveitis correlates with precedent Graves disease and disease activities. *Jpn J Cancer Res* 89: 608-614, 1998.
65. Pinheiro S R. HTLV-1/II seroprevalence in 55 brazilian patients with idiopathic uveitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 29: 383-384, 1996.
66. Poiez BJ, Ehrlich GD, Byrnes BC. The use of the polymerase chain reaction in the detection, quantification and characterization of human retroviruses. *Med Virol* 9: 47-75, 1990.
67. Rosen C A, Sodroski JG, Haseltine WA. Location of cis-Acting Regulatory Sequences in the Human T-Cell Leukemia Virus Type I Long Terminal Repeat. *Cell* 41:813-823, 1985.
68. Proietti ABFC, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho AO, Pinheiro SR, Araújo AQC, Galvão-Castro B, Oliveira MSP, Guedes AC, Proietti FA. Infecção e doença pelos virus linfotrópicos humanos de células T (HTLV- I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 35: 499-508, 2002.
69. Sagawa K. Immunopathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) uveitis. *J Clin Invest* 95: 852-858, 1995.
70. Sanches-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Dis* 7: 132-137, 2003.
71. Santos JL, Lopes MAA, Deliege-Vasconcelos E. Seroprevalence of HIV, HTLV I/II and other perinatally – transmited pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 149-151, 1995.
72. Santos FLN, Lima FWM. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-1. *J Bras Patol Med Lab* 41: 105-116, 2005.
73. Satow Y, Hashido M, Ishikawa K. Detection of HTLV-1 antigen in peripheral and cord blood lymphocytes from carrier mothers. *Lancet* 338: 915-916, 1991.
74. Segurado AAC, Malaque CMS, Sumita LM, Panutti CS. Laboratory characterization of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and 2 (HTLV- 2) infections an blood donors São Paulo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 57: 142-148, 1997.
75. Segurado AAC, Biassuti C, Zeigler R, Rodrigues C, Damas CD, Jorge MLSG, Marchiori PE. Identification of human T-lymphotropic vírus type I (HTLV-1) subtypes using restrited fragment length polymorphism in a cohort of asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated Mielophaty/Tropical Spastic Paraparesis from São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 329-333, 2002.
76. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia/ lymphoma. *Br J Haematol* 79: 428-437, 1991.
77. Sugiyama H, Doi H, Yamaguchi K, Tsuji Y, Miyamoto T, Hino S. Significance of postnatal mother-to-child transmission of humanT – lymphotropic virus type I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol* 20: 253-260, 1986.
78. Tajima K, Cartier L. Epidemiological features of HTLV-1 and adult T cell leukemia. *Intervirolgy* 38: 238-246, 1995.
79. Takatsuki K, Matsuoka M, Yamaguchi K. Adult T- cell leukemia in Japan. *J Acq Immune Defic Synd Hum Retrov* 13 (Suppl): S 15-S 19, 1996.
80. Taylor GP, Rossor M, Novak MA. Effect of lamivudine on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) DNA copy number, T-cell phenotype and anti-tax cytotoxic T-cell frequency in patients with HTLV-1 associated myelophaty. *J Virol* 73: 10289-10295, 1999.
81. Tóth FD, Aboyage-Mathiesen G, Szabó J. Bidirectional enhancing activities between human T-cell leukemia-lymphoma virus type-I and human cytomegalovirus in human term syncytiotrophoblasts cells cultured *in vitro*. *AIDS Res Hum Retroviruses* 11: 1495-1507, 1995.
82. Tóth FD, Aboyage-Mathiesen G, Nemes J. Epstein-Barr virus permissively infects human syncytiotrophoblasts cells *in vitro* and induces replication of human T-cell leukemia-lymphoma virus type-I in dually infected cells. *Virology* 229: 400-414, 1997.

83. Tsukasaki K, Koeffler P, Tomonaga M. Human T – lymphotropic virus type I infection. *Baillière's Clin Haematol* 2: 231-243, 2000.
84. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. In: *Topics in Hematology* (Am Soc Hematology). Amsterdam, Excerpta Medica, 1977. p. 73-77.
85. Veronesi R. Doenças associadas ao HTLV. In: Veronesi R & Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. Atheneu, São Paulo, 2002. p. 422-445.
86. Ville Y, Delaport E, Poeters M. Human T-cell lymphotropic virus type I infection and pregnancy: study and 12 month follow-up of 135 women and their infants. *Amer J Obstet Gynec* 165: 1438-1443, 1991.
87. Vrieling H, Reesink HW, Habibuw M. Comparison of four HTLV-I and HTLV- I/II ELISAs. *Vox Sang* 76: 187-191, 1999.
88. Vrieling H; Reesink HW. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. *Tansf Med Rev* 18: 46-57, 2004.
89. Yamaguchi K, Takatsuki K. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Clin Haematol* 6: 899-915, 1993.
90. Yamashita M, Ido E, Miura T. Molecular epidemiology of HTLV-1 in the world. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 13 (suppl 1): 124-131, 1996.
91. Yamashita M, Picchio G, Veronesi R, Ohkura S, Bare P, Hayami M. HTLV-1 in Argentina are phylogenetically similar to those of other South American countries, but different from HTLV-1 in Africa. *J Med Virol* 55: 152-160, 1998.
92. Yanagihara R. Geographic-specific genotypes of human lymphotropic virus type I markers for early and recent migrations of human populations. *Adv Virus Res* 43: 147-186, 1994.
93. Waldmann TA, White JD, Goldman CK. The interleukin-2 receptor: A target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus I induced adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 82: 1701-1712, 1993.
94. Zaninovic' V. Is tropical spastic paraparesis due to HTLV-1 only? In: Zaninovic' V, Ed., *HTLV, Truths and Questions*. Colciencias, Fundación MAR, Cali, Colombia, 1996. p. 203-211.
95. Zaninovic V. Possible etiologies for tropical spastic paraparesis and human T lymphotropic virus I associated myelopathy. *Braz J Med Biol Res* 37: 1-12, 2004.
96. Zhang J, Balestrieri E, Grelli S, Matteucci C, Pagnini V, Dagostini C, Mastino A, Macchi B. Efficacy of 3' – azido 3' deoxythymidine (AZT) in preventing HTLV-1 transmission to human cord blood mononuclear cells. *Virus Res* 78: 67-78, 2001.