

VHC e HTLV-I: aspectos clínicos e epidemiológicos da co-infecção

Allan Rêgo*

Flávio Feitosa**

Daniel Cavalcante***

Raymundo Paraná****

Resumo

O vírus da hepatite C (VHC), que infecta cerca de 3% da população mundial, o que equivale aproximadamente a 170 milhões de pessoas, e o *human T-cell lymphotropic virus-I* (HTLV-I), responsável por infecção endêmica em diversas regiões do mundo, são entidades que possuem uma alta prevalência em nosso meio. A co-infecção pelos dois vírus ainda é muito pouco entendida nos seus aspectos clínicos e epidemiológicos. É de especial importância o seu conhecimento por médicos baianos, uma vez que o Estado da Bahia é um dos possíveis locais em que a co-infecção tem impacto epidemiológico importante. Existe um grande conhecimento acerca de cada vírus individualmente, porém as repercussões da co-infecção têm sido muito pouco estudadas. Por suas características de infectarem células do sistema imune e levarem a diferentes modulações na resposta imunológica do organismo, esperam-se alterações na evolução natural da infecção por estes dois vírus. Através da revisão sistemática de publicações, procurou-se levantar dados sobre a co-infecção VHC/HTLV-I e seus efeitos sobre o organismo. Devido à escassez de trabalhos publicados acerca deste tema, concluiu-se que há uma grande lacuna de conhecimento a ser explorada. Dessa forma, objetiva-se uma revisão bibliográfica útil ao médico clínico sobre o recente avanço do conhecimento da co-infecção, a fim de colaborar para o entendimento do impacto na vida de pacientes infectados por esses dois vírus.

Palavras-chave: Hepatite C (VHC). HTLV-I. Co-infecção.

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (VHC) é um RNA vírus pertencente à família *Flaviviridae*, que é constituída de pequenos vírus com envelope contendo genoma RNA de cadeia simples. Esta família inclui os vírus da febre amarela e da dengue, entre outros. O VHC é o único membro do gênero *Hepacivirus*.¹ Os alvos naturais do VHC são os hepatócitos e, possivelmente, os

linfócitos B. O vírion contém genoma RNA de 9,5 kilobases com regiões conservadas 5' e 3' que apresentam pequenas variações de seqüência entre os genótipos e são importantes para a replicação viral.² Foram identificados seis genótipos (1-6) e mais de 50 subtipos moleculares deste vírus, cujas respectivas prevalências variam a depender da região estudada. A importância da sua identificação reside no fato de

* Médico Residente em Gastroenterologia. Hospital Universitário Professor Edgard Santos. UFBA.

Ambulatório Magalhães Neto

Rua Padre Feijó, 3º andar Canela

40.110-170 - Salvador Bahia Brasil

Tel.: (0xx71) 357-2066; Fax: (0xx71) 331-4669

E-mail: hepatopesquisa@hupes.ufba.br

** Bolsista de Iniciação Científica-FAPESB.

*** Bolsista de Iniciação Científica-PIBIC.

**** Professor Adjunto de Gastroenterologia e Hepatologia.UFBA.

que a resposta à terapia antiviral é diferente a depender do genótipo presente.^{3,4}

O *human T-cell lymphotropic virus-I* (HTLV-I) é um vírus tipo C pertencente à família *Retroviridae*, subfamília oncovírus, contendo RNA de dupla fita circundado por envelope. Aproximadamente 10-20 milhões de pessoas no mundo estão infectados pelo HTLV-I, o que se considera uma epidemia global.⁵ O vírus está associado a um amplo espectro de manifestações, entre elas a paraparesia espástica tropical, doença caracterizada pelo lento e progressivo desenvolvimento de neuromielopatia, e a leucemia/linfoma de células T do adulto, distúrbio linfoproliferativo de evolução rapidamente fatal, que se destacam pela sua incurabilidade e pelo dano social causado ao paciente.^{6,7,8}

A co-infecção pelos dois vírus, VHC e HTLV-I, ainda é muito pouco entendida nos seus aspectos clínicos e epidemiológicos. É de especial importância o seu conhecimento por médicos internistas, infectologistas e hematologistas, uma vez que alguns Estados do Brasil são possíveis locais em que a co-infecção tem impacto epidemiológico importante. Dessa forma, objetiva-se uma revisão bibliográfica sobre o recente avanço do conhecimento da co-infecção, que leve ao entendimento do impacto da co-infecção na história natural das doenças peculiares às duas infecções.

EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO

Estima-se que cerca de 3% da população mundial, o que equivale a aproximadamente 170 milhões de pessoas, estão infectadas pelo vírus da hepatite C.⁹ Sabe-se que 50-85% dos casos desenvolvem hepatite crônica, e 20-30% progridem para cirrose hepática,^{10,11,12,13} tornando a infecção pelo VHC uma das principais causas de indicação de transplante hepático. Além disso, existe uma forte correlação entre infecção pelo VHC e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC), estimando-se um risco doze vezes maior em infectados do que na população geral.¹⁴ A porcentagem de pacientes que pro-

gridem para o CHC varia entre 15% e 19% no Japão e é de 11% nos EUA.¹³

A infecção pelo HTLV-I é endêmica em diversas regiões do mundo (QUADRO 1), com altas prevalências no sul do Japão, Caribe, na África, América do Sul, em Papua Nova Guiné, no Oriente Médio, na Austrália e no sudeste da Itália.^{5,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31}

| Local | Prevalência da infecção pelo HTLV-I |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| Caribe | 3-6% |
| Trinidal e Tobago (Caribe) | 1,6% |
| Estados Unidos | 0,025% |
| Brasil | 1% |
| Paraguai | 1,1% |
| Espanha* | 0,0064% |
| Taiwan | 0,058% |
| Argentina (Córdoba) | 0,26% |
| Guiné-Bissau | 3,6% |
| Papua Nova Guiné | 0-14,6% |
| Ilhas Salomão | 3% |
| Gana* | 0,5% |
| Guadalupe (Antilhas Francesas) | 0,33 |

Quadro 1 - Prevalência da infecção do HTLV-I em diversos países^{16,20,21,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66}

* Dados de trabalho não representativo da população do país

A prevalência aumenta com a idade e com a história de hemotransusão e é duas vezes mais elevada em mulheres com mais de 20-30 anos do que em homens, principalmente em baixas condições socioeconômicas.^{21,32,33} Na Jamaica, 9,1% dos homens acima de 70 anos e 17,4% das mulheres da mesma faixa etária são soropositivos e, no Japão, essas taxas são de 30% e 50%, respectivamente, para indivíduos acima de 80 anos.^{20,21} Essa diferença entre os gêneros após 20-30 anos de idade reflete, provavelmente, a

transmissão viral mais eficiente do homem para a mulher durante os anos sexualmente ativos.

A hepatite C apresenta prevalências variáveis em diferentes regiões do mundo (QUADRO 2).

| Local | Prevalência da Infecção pelo VHC |
|----------------------------|----------------------------------|
| Estados Unidos | 1,40% |
| Inglaterra e País de Gales | 1,07% |
| Egito | 15-20% |
| França | 1% |
| Brasil | 2,5-4,9%* |

Quadro 2 - Prevalência da infecção do VHC em diversos países^{67,68,69,70,71,72}

*Valor estimado.

Sua transmissão pode acontecer através do uso de drogas injetáveis, sendo esta uma eficiente via de transmissão, com aproximadamente 50-90% dos usuários infectados após cinco anos do início do uso de drogas. Países como os Estados Unidos e a Austrália, onde adultos entre 30 e 49 anos de idade constituem a faixa etária de maior prevalência de hepatite C, o risco de infecção apresentou um pico num passado recente (10-30 anos atrás). Estudos revelaram que o principal meio de transmissão foi o uso de drogas endovenosas. Ainda não foi comprovada a transmissão a partir do uso de cocaína intranasal, mas o risco pelo compartilhamento de canudos contaminados por sangue é plausível.³⁴

Transfusão sanguínea e de derivados do plasma constituem outra via altamente eficiente de transmissão do VHC, visto que 90% dos hemofílicos que foram transfundidos com concentrados não triados são anti-VHC positivos. Em países desenvolvidos, o risco de adquirir hepatite C através de hemotransfusão foi virtualmente eliminado pelos testes sorológicos nos doadores, mas, em países pobres, ainda constitui importante fonte de infecção. O uso de equi-

pamentos descartáveis e métodos eficazes de desinfecção e esterilização reduziu a transmissão do VHC.

Em países como o Japão e a Itália, onde o maior risco de infecção ocorreu no passado distante (há 30-50 anos), procedimentos médicos realizados por profissionais constituíram uma fonte importante de transmissão, destacando-se o uso de seringas reaproveitadas por familiares e vizinhos e a acupuntura desempenhada por profissionais não-qualificados com a utilização de instrumentos não-estéreis. A menor prevalência atual sugere que estas exposições não mais exercem importante papel nestes países.³⁵ No Egito, país com maior prevalência mundial de hepatite C, a transmissão do VHC tem sido atribuída ao uso de seringas reutilizáveis em campanhas de tratamento de esquistossomose no período de 1960-1987.³⁶ Apesar de estas campanhas não mais existirem, história de procedimentos médicos envolvendo injeções e hospitalização continua a ser associada à infecção pelo vírus da hepatite C, sugerindo que práticas inadequadas de procedimentos com instrumentos perfurocortantes continuam a exercer papel importante na transmissão da doença.³⁷

A exposição ocupacional, segundo estudos que demonstram a mesma prevalência da população geral em relação aos profissionais de saúde, não parece constituir um fator por demais preocupante, desde que medidas preventivas sejam tomadas de rotina.

A exposição perinatal representa uma pequena proporção das infecções pelo VHC, ocorrendo exclusivamente através de mães VHC RNA-positivas no momento do parto, existindo um risco médio de 6% de transmissão. Entretanto não foi constatado maior risco de transmissão tanto por parto natural quanto por amamentação.³⁸

A importância da transmissão por via sexual permanece controversa. Fatores associados com infecção pelo VHC incluem início prematuro de vida sexualmente ativa, grande número de parceiros, história de doença sexualmente transmissível, falha em adotar preservativos e, entre prostitutas, trauma envolvendo atividade sexual. Evidências de um estudo indicam que a

transmissão homem-mulher é mais eficiente do que o inverso.^{39,40}

Outra fonte de infecção, as tatuagens realizadas sem a devida assepsia, que é muitas vezes negligenciada, pode ser mais importante do que a transmissão através do uso de drogas injetáveis.⁴¹

As formas mais comuns de transmissão do HTLV-I são: a perinatal (em especial por amamentação prolongada), a exposição parenteral (através de hemotransfusão e seringas contaminadas) e a sexual.

A transmissão intrauterina é rara, porém a infecção pós-natal tem um papel preponderante na contaminação de mãe para filho.^{19,20} Entre crianças nascidas de mães infectadas, mas não amamentadas, apenas 5,7% adquiriram a infecção, enquanto a chance de transmissão vertical é de 18-30%.^{42,43}

A transfusão sanguínea é, provavelmente, a forma mais eficiente de transmissão viral, sendo de 40-60% a chance de soroconversão após o uso de sangue contaminado.^{44,45} A transmissão entre usuários de droga é controversa; foi considerada comum por Robert-Guroff e colaboradores, mas apontada como de muito baixa eficácia por Lee e colaboradores.^{46,47,48,49}

O HTLV-I é transmitido quatro vezes mais efetivamente de homens para mulheres.⁵⁰ Kajiyama e colaboradores⁵¹ demonstraram que a transmissão de marido para esposa foi de 60,8%, enquanto de esposa para marido foi de 0,4%, num período de 10 anos.

O risco de transmissão do HTLV-I para profissionais de saúde por exposição ocupacional é menor do que para hepatite B e igual ou menor do que o risco para HIV.^{52,53}

Alguns estudos japoneses mostraram correlação entre a prevalência de VHC e HTLV-I, o mesmo não ocorrendo com o vírus da hepatite B (VHB) e o HTLV-I, sugerindo que a infecção por um dos vírus predispõe o portador a adquirir a infecção pelo outro vírus.^{54,55} Pode haver alguma relação entre a alta frequência dos vírus na população e meios de transmissão eficiente em comum, como uso de drogas intravenosas e hemotransfusões. Entretanto algum fa-

tor a mais deve favorecer a associação, uma vez que o VHB também é facilmente transmitido por essas vias e não se associa comumente ao HTLV-I.

Ainda não existem dados de prevalência sobre a co-infecção pelos VHC e HTLV-I. Sugere-se, entretanto, que ela seja elevada em localidades em que as altas prevalências dos vírus se superpõem, a exemplo do Brasil, especificamente de Salvador-BA.

PATOGENIA E CARCINOGENESE

O VHC infecta o hepatócito e outras células susceptíveis através de uma ou mais moléculas específicas de membrana que agem como receptor viral. Ocorre, posteriormente, a exposição do genoma do vírus que servirá de referência para a síntese de proteínas não-estruturais, cujo papel será a formação da fita complementar. Este complexo de replicação provavelmente reside em compartimento membranoso do citoplasma, presumidamente derivado do retículo endoplasmático. Apesar de a maioria dos processos replicativos não terem sido ainda definidos, algumas proteínas estruturais exercem papel crítico na replicação viral e na infecção produtiva, tornando-as foco do desenvolvimento da terapia antiviral. Tais mecanismos resultam no desenvolvimento de hepatite crônica, com evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular.⁷²

O vírus HTLV-I, sendo um vírus linfotrópico, é o agente da leucemia de células T do adulto, caracterizada por proliferação agressiva de células T malignas. O HTLV-I também é o agente da paraparesia espástica tropical, caracterizada por paraparesia espástica progressiva ou paraplegia.⁷³ Apenas cerca de 5% dos pacientes portadores de HTLV-I desenvolvem doença clinicamente significativa, entretanto, quando o fazem, esta geralmente causa grande morbidade e mortalidade.

Enquanto a associação entre VHC e carcinoma hepatocelular está amplamente avaliada na literatura em sua relação causa-efeito, o mesmo não acontece quanto à interação do HTLV-I sobre esse efeito. Alguns estudos sugerem que a

co-infecção pelo HTLV-I aumente a chance de desenvolvimento do carcinoma pela produção acelerada da doença hepática pelo VHC produzida pelo HTLV-I.⁷⁴ Entretanto, outros estudos relatam exatamente o contrário, não confirmando o aumento da incidência de carcinoma hepatocelular em indivíduos co-infectados pelo HTLV-I quando comparados com indivíduos infectados pelo VHC.¹⁴ Parece lógico que, ao aumentar a chance de progressão da doença hepática pelo VHC, o HTLV-I também aumentaria a possibilidade de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, porém essa hipótese ainda carece de mais estudos para comprovação.

A co-infecção pelo VHC e pelo HTLV-I mostrou efeito sinérgico na incidência de doença hepática por câncer hepático.⁷⁵ O paciente co-infectado apresenta 2,4 vezes mais chance de desenvolver doença relacionada com o VHC do que indivíduos infectados apenas pelo VHC. Segundo os autores, a explicação para tal interação é que o HTLV-I pode interferir na capacidade dos linfócitos T citotóxicos em responder ao VHC nos hepatócitos infectados. Assim, os achados de Boschi-Pinto e colaboradores sugerem que a infecção pelo HTLV-I afeta o curso da doença hepática causada pelo VHC.

Casseb⁷⁶ propõe uma outra hipótese, indicando a capacidade única e inata (ou adquirida) do HTLV-I de preservar a imunidade celular pela indução de interleucina-2 (IL-2) e seu receptor. Além disso, portadores do vírus têm capacidade aumentada de induzir a proliferação de células T e de produzir Interferon (IFN), que são importantes agentes retrovirais. Assim, enquanto o HIV reduz a resposta imunocelular, a infecção pelo HTLV-I leva a uma resposta mais forte, com elevada produção de citocinas em pacientes co-infectados com o VHC. Dessa forma, é possível que o risco aumentado de desenvolver doença hepática em indivíduos co-infectados com VHC e HTLV-I não se deva a mecanismos auto-ímmunes, como sugeriram Boschi-Pinto e colaboradores,⁷⁵ mas à estimulação das vias autócrinas e parácrinas para a produção de algumas citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IFN e IL-5. Ficou demonstrado que a infecção pelo HTLV-I causa aumento

da produção de IL-6, que é idêntico ao fator inibitório de crescimento dos hepatócitos (HGI).⁷⁷ Esses achados indicam que níveis de IL-6 e HGI são maiores nos soros de pacientes infectados pelo HTLV-I. Assim, esses fatores podem impedir a regeneração hepática em portadores de HTLV-I.

Poucos estudos abordam o impacto da co-infecção pelo VHC sobre a doença produzida pelo HTLV-I. Dentre estes, um estudo bem conduzido realizado com 629 pacientes confirmou o maior risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular na co-infecção, entretanto não mostrou maior risco de desenvolvimento de leucemias de células T do adulto nem de paraparesia espástica tropical em indivíduos co-infectados quando comparados com indivíduos portadores apenas de HTLV-I.⁵³

TRATAMENTO

As indicações para tratamento de indivíduos infectados com VHC são positividade do PCR VHC RNA, elevação persistente de transaminases e padrão histológico à biópsia compatível com fibrose e atividade inflamatória moderada a intensa.⁷⁸

Os tratamentos iniciais se baseavam na monoterapia com Interferon alfa (IFN- α) com taxas de resposta sustentada abaixo de 20%.

Posteriormente, surgiram recomendações para o tratamento combinado com Interferon (IFN) e Ribavirina com taxas de resposta sustentada de 41% durante 48 semanas de tratamento.⁷⁹ O IFN-Peguilado associado à Ribavirina tem efetividade significativamente superior ao associado IFN- α e Ribavirina no tratamento da hepatite C crônica, conferindo significativo aumento na resposta virológica sustentada (*clearance* viral).⁸⁰ Os índices de resposta sustentada variam de 41%, quando utilizados Interferon e Ribavirina, a 63%, com o uso do Peginterferon associado à Ribavirina durante 48 semanas.⁸¹

Muito pouco se conhece sobre o impacto da co-infecção sobre o tratamento da hepatite C. Apenas um estudo em que 83 pacientes receberam Interferon em monoterapia (tratamento em desuso na atualidade) mostrou que o *cle-*

arance viral para o VHC foi menor em co-infectados do que em mono-infectados, tanto com o tratamento quanto sem o mesmo (*clearance* viral natural).⁸² Na literatura disponível, não há trabalhos que comparem o efeito do tratamento com IFN-Peguilado e Ribavirina sobre o *clearance* viral e sobre a doença hepática.

O tratamento do HTLV-I avançou muito pouco nos últimos anos em comparação com o

da hepatite C e o da AIDS, sendo mais sintomático do que curativo. Atualmente, o uso de corticóides sistêmicos, plasmaférese, IFN- α , vitamina C e imunoglobulinas tem sido tentado, ainda sem um protocolo definido.⁷³ Não se dispõe, na literatura, de dados sobre o seu tratamento em co-infectados.

VHC and HTLV- I: clinical and epidemiologic aspects of co-infection

Abstract

The hepatitis C virus (HCV), which infects 3% of the world population, about 170 million people, and the HTLV-I virus (human T-cell lymphotropic virus I), responsible for endemic infections in various regions of the world, are highly prevalent in the Northeast of Brazil. The co-infection by both viruses, HTLV and HCV, has not been well understood as far as clinical and epidemiologic aspects are concerned. Physicians from this region urge to understand it better because of the wide epidemiological impact of those viruses in Bahia State. There is great knowledge about each virus individually, however the infection consequences have been poorly examined up to the moment. Because of their characteristics, which infect the immune system cells, and the fact that they result in different modulations of the host immune response, a natural alteration of the evolution process is expected when both viruses are present. Through a systematic review of scientific papers, meaningful data concerning the co-infection HCV/HTLV-I as well as the information about its effects on the host were collected for this analysis. Due to the few numbers of published papers or books related to that subject, this researcher has come to the conclusion that there is still a great gap to be fulfilled in this area. Thus, this paper aims at providing the physicians with some useful bibliographic review about the recent progress concerning this co-infection in order to contribute towards the understanding of its impact on patients' lives.

Keywords: *Hepatitis C (HCV). HTLV. Co-infection.*

REFERÊNCIAS

- 1 MAJOR, M. E.; FEINSTONE, S.M. The molecular virology of virus C. *Hepatology*, Baltimore, v.25, p.1527-1538, 1997.
- 2 JAKE, L. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of Hepatitis C. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.132, p.296-305, 2000.
- 3 MORALES, J. M. Transplantation in patients with hepatitis C. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Hagerstown, v.11, n.7, p.1343-1353, 2000.
- 4 SILVA, Luciano K. Hepatitis C virus genotypes in a northeastern area of Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, McLean, v.62, n.2, p.257-260, 2000.
- 5 DE THÉ, G.; BOMFORD, R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, Larchmont, v.9, p.381-386, 1993.
- 6 EDLICH, R. F.; ARNETTE, J. A.; WILLIAMS, F. M. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J. Emerg. Med.*, New York, v.18, n.1, p.109-119, 2000.

- 7 TAJIMA, K. The 4th nationwide study adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) in Japan: estimates of risk of ATLL and its geographical and clinical features: the T- and B-cell malignancy study group. **Int. J. Cancer**, New York, v.45, p.237-243, 1990.
- 8 GESSAIN, A. et al. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type 1 from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, DC, v.88, p.7694-7698, 1991.
- 9 GLOBAL surveillance and control of hepatitis C: Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **J. Viral Hepat.**, Oxford, v.6, n.1, p.35-47, Jan. 1999.
- 10 BONKOVSKY, H.; MEHTA, S. Hepatitis C: a review and update. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.44, p.159-179, 2001.
- 11 HOOFNAGLE, J. H. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. **Hepatology**, Baltimore, v.26, n.1, p.15S-20S, 1997.
- 12 SEEF, L. B. Natural history of hepatitis C. **Hepatology**, Baltimore, v.26, n.1, p.21S-28S, 1997.
- 13 PURCELL, R. The hepatitis C virus: overview. **Hepatology**, Baltimore, v.26, n.1, p.21S-24S, 1997.
- 14 STUVER, S. O. et al. HCV infection and liver cancer mortality in a Japanese population with HTLV-I. **Int. J. Cancer**, New York, v.67, n.1, p.35-37, 1996.
- 15 DE THÉ, G. et al. Comparative seroepidemiology of HTLV-I and HTLV-II in the French West Indies and some African countries. **Cancer Res.**, Baltimore, v.45, p.4633-4636, 1985.
- 16 ESSEX, M. et al. Seroepidemiology of human T-cell leukemia virus in relation to immunosuppression and acquired immunodeficiency syndrome. In: GALLO, R.C.; ESSEX, M.; GROSS, L. (Ed). **Human T-cell leukemia/lymphoma virus**. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory, 1984. p.355-362.
- 17 HINUMA, Y. et al. Antibodies to adult T-cell leukemia virus associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nationwide seroepidemiology study. **Int. J. Cancer**, New York, v.29, p.631-635, 1982.
- 18 MANZARI, V.; GRADILONE, A.; BARILLARI, G. HTLV-I is endemic in southern Italy: detection of the first infectious cluster in a white population. **Int. J. Cancer**, New York, v.36, p.557-559, 1985.
- 19 BLATTNER, W. A.; SAXINGER, C.; RIEDEL, D. A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. **J. Acquir. Immune Def. Syndr.**, New York, v.3, p.1102-1108, 1990.
- 20 MURPHY, E. L.; FIGUEROA, J. P.; GIBBS, W. N. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I: Demographic determinants. **Am. J. Epidemiol.**, Cary, v.133, p.114-124, 1991.
- 21 MUELLER, N.; OKAYAMA, A.; STUVER, S. Findings from Miyazaki cohort study. **J. Acquir. Immune Def. Syndr. Hum. Retrovirol.**, Hagerstown, v.13, n.1, p.S2-S7, 1996.
- 22 CARIBBEAN EPIDEMIOLOGY CENTER. Public health implications of HTLV-I in Caribbean. **Wkly. Epidemiol. Rec.**, Geneva, v.65, p.63-65, 1990.
- 23 DELAPONTE, E.; MONPLASIR, N.; LOUWAGIE, J. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infection in Gabon, Africa: comparison of the serological and PCR results. **Int. J. Cancer**, New York, v.49, p.373-376, 1991.
- 24 GOTUZZO, E. et al. Tropical spastic paraparesis and HTLV-I infection: clinical and epidemiological study in Lima, Peru. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v.143, p.114-117, 1996.
- 25 GOUBAU, P. et al. HTLV-II among pygmies. **Nature**, London, v.359, n.6392, p.201, Sept. 1992.
- 26 GOUBAU, P.; VANDAMA, A. M.; BEUSELINK, K. Proviral HTLV-I and HTLV-II in the Efe Pygmies of Northeastern Zaire. **J. Acquir. Immune Def. Syndr. Hum. Retrovirol.**, Hagerstown, v.12, p.208-210, 1996.
- 27 HUNSMANN, G. et al. HTLV positivity in Africans. **Lancet**, London, n.8461, p.952-953, Oct. 1985.
- 28 NERURKAR, V. R. et al. Interfamilial and intrafamilial genomic diversity and molecular phylogeny of human T-cell lymphotropic virus type I from Papua New Guinea and Solomon Islands. **Virology**, New York, v.196, p.506-513, 1993.
- 29 REIDEL, D. A.; EVANS, A. S.; SAXINGER, C. A historical study of human T lymphotropic virus type I transmission in Barbados. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.159, p.603-609, 1989.

- 30 SAZINGER, W.; BLATTNER, W. A.; LEVINE, P. Human T-cell leukemia virus (HTLV-I) antibodies in Africa. *Science*, Washington, DC, v.225, p.1473-1476, 1984.
- 31 ZANINOVIC, M.; ZAMORA, T.; TAJIMA, K. Origins of T-cell leukemia virus. *Nature*, London, v.344, p.299, 1990.
- 32 KAPLAN, J. E.; KHABBAZ, R. F. HTLV-I: newest addition to blood donor screening. *Am. Fam. Physician*, Kansas City, v.40, p.89-95, 1989.
- 33 MURPHY, E. L.; WILKS, K.; HANCHARD, B. A case control study of risk factors for seropositivity of HTLV-I in Jamaica. *Int. J. Epidemiol.*, London, v.25, p.1083-1089, 1996.
- 34 CONRY-CANTILENA, C. et al. Routes of infection, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.334, p.1691-1696, 1996.
- 35 YOSHIZAWA, H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology*, Basel, v.62, n.1, p.8-17, 2002.
- 36 FRANK, C. et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*, London, v.355, n.9207, p.887-891, Mar. 2000.
- 37 MEDHAT, A.; SHEHATA, M.; MAGDER, L. S. Hepatitis C in a community in Upper Egypt: risk factors for infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, Hagerstown, v.66, n.5, p.633-638, 2002.
- 38 AIZAKI, H. et al. Mother-to-child transmission of a hepatitis C virus variant with an insertional mutation in its hypervariable region. *J. Hepatol.*, Oxford, v.25, p.608-613, 1996.
- 39 WASLEY, A.; ALTER, M. Epidemiology of HCV. *Semin. Liver Dis.*, New York, v.20, n.1, p.1-16, 2000.
- 40 ALTER, M. J. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*, Baltimore, v.36, n.5, p.S93-S98, 2002.
- 41 HALEY, R. W.; FISCHER, R. P. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection: clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. *Medicine*, Baltimore, v.80, n.2, p.134-151, 2001.
- 42 OSAME, M. et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Int. J. Cancer*, New York, v.49, p.673-677, 1991.
- 43 MANNNS, A.; HISADA, M.; GRENADE, L. L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*, London, v.353, p.1951-1958, 1999.
- 44 OKOCHI, K.; SATO, H.; HINUMA, Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang.*, Oxford, v.46, p.245-253, 1984.
- 45 MANNNS, A. et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int. J. Cancer*, New York, v.51, p.886-891, 1992.
- 46 GRADILONE, A. et al. HTLV-I and HIV infection in drug addicts in Italy. *Lancet*, London, n.8509, p.753-754, Sept. 1986.
- 47 KELLER, G. C.; DIGIOVANNA, T. A.; LOFY, L. HTLV-I/II infection among patients in an inner city. *Ann. Int. Med.*, Philadelphia, v.113, p.368-372, 1990.
- 48 LEE, H. et al. High rate of HTLV-II infection in seropositive IV drug abusers in New Orleans. *Science*, Washington, DC, v.244, n.4, p.471-475, 1989.
- 49 ROBERT-GUROFF, M. et al. Prevalence of antibodies to HTLV-I, II and III in intravenous drug abusers from an AIDS endemic region. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, Chicago, v.255, p.3133-3137, 1986.
- 50 STUVER, S. O.; MUELLER, N. E. Re: "Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I among female prostitutes and among patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan." *Am. J. Epidemiol.*, Cary, v.142, p.1247-1248, 1995.
- 51 KAJIYAMA, W. et al. Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.154, p.851-857, 1986.
- 52 KATAOKA, R. et al. Transmission of HTLV-I by blood transfusion and its prevention by passive immunization in rabbits. *Blood*, Washington, DC, v.76, p.1657-1661, 1990.
- 53 AMIN, R. M.; JONES, B.; RUBERT, M. Risk of retroviral infection among retrovirology laboratory and health care workers. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, Atlanta, v.36, n.2, p.3S-18S, 1987.

- 54 KAMIHIRA, S. et al. Cohort study of hepatotropic virus and human T lymphotropic virus type-I infection in an area endemic for adult T cell Leukemia. *Jpn. J. Med.*, Tokyo, v.30, n.6, p.492-497, 1991.
- 55 KAMIHIRA, S. et al. Human T-lymphotropic virus type-I influence on hepatotropic virus infection and the subsequent development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Detect. Prev.*, Oxford, v.18, n.5, p.329-334, 1994.
- 56 WILLIAMS, A. E.; FANG, C. T.; SLAMON, D. J. Seroprevalence and epidemiological correlates of HTLV-I infection in U.S. blood donors. *Science*, Washington, DC, v.240, p.643-646, 1988.
- 57 GALVÃO, B.; PROIETTI, F.; RODRIGUES, L. HTLV-I, II differential geographic distribution in Brazil. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS, 10., 1994, Yokohama. *Proceedings...* Tokyo: Kodansha, 1995. p.304.
- 58 MACHUCA, A. et al. HTLV V Spanish Study Group: prevalence of HTLV infection in pregnant women in Spain. *Sex. Transm. Infect.*, London, v.76, n.5, p.366-370, 2000.
- 59 LU, S. C. et al. Seroprevalence and demographic characteristics of HTLV-I among blood donors in Taiwan. *Int. J. Hematol.*, Limerick, v.74, n.3, p.333-337, 2001.
- 60 GALLEGO, S. et al. HTLV-I/II seroprevalence and risk factors associated with infection in a blood donor population in Córdoba, Argentina. *R. Arg. Microbiol.*, Buenos Aires, v.33, n.3, p.182-186, 2001.
- 61 LARSEN, O. et al. Prevalences of HTLV-I infection and associated risk determinants in an urban population in Guinea-Bissau, West Africa. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, New York, v.25, n.2, p.157-163, 2000.
- 62 TAKAO, S. et al. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus type I in Papua New Guinea and Irian Jaya measured using different western blot criteria. *J. Clin. Virol.*, Amsterdam, v.16, n.2, p.129-133, 2000.
- 63 FURUSYO, N. et al. Markedly high seroprevalence of hepatitis B virus infection in comparison to hepatitis C virus and human T lymphotropic virus type-I infections in selected Solomon Islands populations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, McLean, v.61, n.1, p.85-91, 1999.
- 64 SARKODIE, F. et al. Screening for viral markers in volunteer and replacement blood donors in West Africa. *Vox Sang.*, Oxford, v.80, n.3, p.142-147, 2001.
- 65 ROUET, F. et al. Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type I in Guadeloupe, an endemic Caribbean area. *Int. J. Cancer*, New York, v.81, n.3, p.330-334, 1999.
- 66 THORN, K. Hepatitis C: the lurking dragon. *Case Manager*, St. Louis, v.10, n.4, p.55-62, 1999.
- 67 BALOGUM, M. A. The prevalence of hepatitis C in England and Wales. *J. Infect.*, Kent, v.45, n.4, p.219-226, 2002.
- 68 FRANK, C.; MOHAMED, M. K.; STRICKLAND, G. T. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*, London, v.355, p.887-891, 2000.
- 69 SOBESKY, R.; BUFFET, C. Management of patients infected with hepatitis C virus. *Presse Med.*, Paris, v.30, n.14, p.667-672, 2001.
- 70 KARMOCHKINE, M.; CARRAT, F. Transmission modes of hepatitis C virus. *Presse Med.*, Paris, v.27, n.18, p.871-876, 1998.
- 71 BRANDÃO, A. B.; FUCHS, S. C. Risks factors for hepatitis C among blood donors in southern Brazil: a case control study. *BMC Gastroenterol.*, London, v.2, n.1, p.18, 2002.
- 72 LIANG, T. J. et al. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.132, p.296-305, 2000.
- 73 GUEDES, A. P. T.; FIGUEIRÔA, F. L. S.; ANDRADE FILHO, A. S. Vírus da leucemia de células-T humanas tipo I (HTLV-I): envolvimento neurológico. *R. Bras. Neurol. Psiquiatr.*, Rio de Janeiro, v.2, n.3, p.89-93, 1998.
- 74 OKAYAMA, A. et al. Increased prevalence of HTLV-I infection in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Jpn. J. Cancer Res.*, Tokyo, v.76, n.1, p.1-4, 1995.
- 75 BOSCHI-PINTO, C. et al. A follow-up study of morbidity and mortality associated with hepatitis C virus infection and its interaction with human T

- lymphotropic virus type I in Miyazaki, Japan. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.181, n.1, p.35-41, 2000.
- 76 CASSEB, J. Possible mechanism for positive interaction of human T cell leukemia type I on liver disease in a hepatitis C virus infected Japanese cohort. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.182, n.1, p.379-380, July 2000.
- 77 KAWAI, Y.; YAMAUCHI, A.; NAKAMURA, H. Hepatocyte growth inhibitory factor derived from HTLV-I T-cell line is identical to IL-6. *Leuk. Res.*, Oxford, v.23, p.489-497, 1999.
- 78 GEORGE, M.; BRUCE, W. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.345, p.41-50, 2001.
- 79 McHUTCHISON, J. G. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: Hepatitis Interventional Therapy Group. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.339, n.21, p.1485-1492, 1998.
- 80 FRIED, M. W. et al. Peginterferon alfa 2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v.347, p.975-982, 2002.
- 81 POYNARD, T. et al. Impact of Pegylated Interferon alfa and Ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, Philadelphia, v.122, p.1303-1313, 2002.
- 82 KISHIARA, Y. et al. Human T lymphotropic virus type I infection influences hepatitis C virus clearance. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v.184, n.9, p.1114-1119, 2001.