



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Associação entre infecção pelo HTLV-1 e tuberculose
pulmonar: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos**

Nathália Araújo Lisbôa

Salvador (Bahia)
2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Lisbôa, Nathália Araújo
L769 Associação entre infecção pelo HTLV-1e tuberculose pulmonar: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos / Nathália Araújo Lisbôa. Salvador: NA, Lisbôa, 2014.

viii; 36 fls.

Professor orientador: Edgar Marcelino de Carvalho Filho.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Tuberculose. 2. Coinfecção. 3. Teste tuberculínico. I. Carvalho Filho, Edgar Marcelino. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.24-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Associação entre infecção pelo HTLV-1 e tuberculose pulmonar: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos

Nathália Araújo Lisbôa

Professor orientador: **Edgar Marcelino de Carvalho Filho**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
2014

Monografia: *Associação entre infecção pelo HTLV-1 e tuberculose pulmonar: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos*, de **Nathália Araújo Lisboa**.

Professor orientador: **Edgar Marcelino de Carvalho Filho**

COMISSÃO REVISORA:

- **Edgar Marcelino de Carvalho Filho** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marcus Miranda Lessa**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Régis de Albuquerque Campos**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“El conocimiento nos hace responsables” (Ernesto “Che” Guevara)

Aos Meus Pais, **Eny e**
Américo, e Às Minhas Irmãs,
Raísa, Catharina, Rafaela e
Camila

EQUIPE

- Nathália Araújo Lisboa, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: lisboa.nathalia@hotmail.com;
- Edgar Marcelino de Carvalho Filho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Maria de Lourdes Santana Bastos, Hospital Universitário Professor Edgard Santos;
- Natália Barbosa Carvalho, Hospital Universitário Professor Edgard Santos; e
- Rafael de Castro da Silva, Estudante de Medicina (FMB-UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Hospital Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES)
 - Serviço de Imunologia (SIM)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. National Institute of Health (NIH);
2. Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia em Doenças Tropicais (INCTDT);
3. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); e
4. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Edgar Marcelino de Carvalho Filho**, pela assistência incessante e orientação ímpar, não apenas no campo acadêmico, mas também para meu futuro pessoal e profissional.
- ◆ À Doutora **Maria de Lourdes Santana Bastos**, pela introdução ao conhecimento sobre a associação entre a Tuberculose e o HTLV-1 e por ter sido extremamente atenciosa em todos os momentos que a acompanhei em ambulatório.
- ◆ À Pós Doutoranda **Natália Barbosa Carvalho**, pela paciência em me auxiliar tanto no campo teórico quanto prático-laboratorial, durante toda a confecção deste trabalho.
- ◆ Ao meu Colega **Rafael de Castro da Silva**, pelo apoio constante e pela colaboração nas etapas de revisão bibliográfica sobre aspectos imunológicos, clínicos e epidemiológicos do HTLV-1.
- ◆ À minha Colega **Eveline Xavier Pereira de Souza**, pelo auxílio na etapa de análises estatísticas desse projeto.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. REVISÃO DE LITERATURA	5
III.1. Epidemiologia e manifestações clínicas da tuberculose	5
III.2. Epidemiologia e manifestações clínicas da infecção pelo vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV-1)	7
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA	10
V. METODOLOGIA	12
VI. RESULTADOS	15
VII. DISCUSSÃO	19
VIII. CONCLUSÕES	21
IX. SUMMARY	22
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
XI. ANEXOS	29
ANEXO I: Termo de consentimento livre e esclarecido	29
ANEXO II: Questionário HTLV-1 e Tuberculose	32
ANEXO III: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	34

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. Características demográficas, laboratoriais, radiológicas e clínicas em 220 pacientes infectados por HTLV-1.	15
TABELA 2. Características demográficas e respostas ao teste tuberculínico em pacientes infectados e não infectados pelo HTLV-1.	16
TABELA 3. Características demográficas e manifestações neurológicas de indivíduos infectados por HTLV-1 em relação às formas clínicas de tuberculose.	17
TABELA 4. Achados radiológicos em pacientes com tuberculose e HTLV-1.	18

I. RESUMO

Introdução: Estudos têm documentado uma associação entre a infecção pelo HTLV-1 e a tuberculose pulmonar, porém além da dificuldade em demonstrar causalidade dentro dessa relação, estudos prévios não conseguiram estabelecer claramente a associação da infecção pelo HTLV-1 com a gravidade da tuberculose.

Objetivo: Elucidar a coinfeção entre HTLV-1 e tuberculose através da análise de aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos de pacientes infectados por HTLV-1.

Metodologia: O estudo foi realizado com pacientes infectados por HTLV-1 do Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES) e pacientes não infectados pelo HTLV-1 acompanhados no COM-HUPES.

Resultados: Foram avaliados 220 pacientes infectados pelo HTLV-1 - dos quais 7,2% referiram histórico de tuberculose e 48,6% apresentaram teste tuberculínico (TT) reator, sem história de tuberculose - e 224 pacientes sem HTLV-1. Observou-se que 58,6% dos indivíduos soropositivos foram reatores ao TT, em comparação a 39,3% dos não infectados. 14 indivíduos com histórico de tuberculose (87,5%) apresentaram fibrose e 5 (31,25%) bronquiectasias, enquanto 3 pacientes com tuberculose latente apresentaram fibrose. Por fim, 46,2% dos indivíduos com história clínica de tuberculose apresentaram HAM/TSP ao exame clínico, em comparação a 12,1% dos demais indivíduos. **Conclusões:** A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentam tuberculose latente ou tuberculose clínica. No entanto, a infecção pelo HTLV-1 não reduz a sensibilidade ao TT, e os achados radiológicos da tuberculose não indicam que o HTLV-1 aumente a gravidade da doença. Adicionalmente, o desenvolvimento de tuberculose está associado com o desenvolvimento de HAM/TSP.

Palavras chaves: 1. HTLV-1; 2. Tuberculose; 3. Coinfeção; 4. Teste tuberculínico

II. OBJETIVOS

GERAL

- Avaliar a influência da coinfeção da tuberculose e HTLV-1 na apresentação clínica destas doenças, através da análise de aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos de pacientes infectados por HTLV-1.

SECUNDÁRIOS

1. Comparar a frequência da positividade do teste tuberculínico em indivíduos infectados e indivíduos não infectados pelo HTLV-1.
2. Descrever os achados radiológicos em pacientes com HTLV-1 e tuberculose.
3. Determinar se a tuberculose influencia as manifestações neurológicas na infecção pelo HTLV-1.

III. REVISÃO DE LITERATURA

III.1. EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA TUBERCULOSE

A tuberculose é uma doença infecciosa granulomatosa de curso crônico cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), tendo uma incidência anual em torno de 8,8 milhões de casos e sendo, atualmente, a segunda maior causa de mortalidade por doenças infecciosas no globo, superada apenas pela infecção pelo HIV; Os continentes com maior endemicidade de tuberculose são a Ásia (59% dos casos) e África (26% dos casos), sendo que uma menor proporção de casos ocorre no Mediterrâneo (7,7% dos casos), na Europa (4,3% dos casos) e nas Américas (3% dos casos) (Organização Mundial da Saúde, 2013). No Brasil, a tuberculose é um importante problema de saúde pública. No ano de 2009 foram registrados 85.000 novos casos, com uma média de 40 novos casos por 100.000 habitantes. A cidade de Salvador é a terceira capital em número de indivíduos com tuberculose, com uma incidência anual de 3.000 novos casos. Tem sido observado, globalmente, o declínio da incidência da tuberculose; nos países com controle mais eficiente de tratamento e de contactantes, esse declínio é superior a 10%, enquanto no Brasil esse declínio é aproximadamente de 3% por ano, refletindo a precariedade nacional no cuidado da doença (Brasil, 2012b).

O MTB é adquirido por via inalatória. Para que ocorra desenvolvimento de doença propriamente dita, o bacilo deve escapar do sistema de defesa primário, representado pelos macrófagos, que têm a capacidade de fagocitar e destruir microorganismos. A micobactéria, no entanto, é capaz de evadir a destruição pelo macrófago e se multiplicar dentro dos compartimentos especializados desta célula (Schlesinger L, 1996; Flynn JL, 2004).

Após a primo-infecção, cerca de 5% dos indivíduos terão um quadro de infecção primária ativa, dentro de dois anos, enquanto 95% dos expostos realizarão controle da infecção através do desenvolvimento de uma resposta imune celular granulomatosa, objetivando conter a disseminação do bacilo, e sendo denominados portadores de tuberculose latente (TBL). O portador de TBL é definido como o indivíduo sem história clínica de tuberculose e que apresenta o resultado do teste tuberculínico (TT) positivo, independente dos achados radiológicos (American Thoracic Society, 2000). Bacilos não destruídos podem permanecer na forma latente em células e tecidos. Estes

podem, entretanto, se ativar, levando à doença secundária, quando ocorrer comprometimento de suas funções imunológicas – a exemplo de indivíduos imunocomprometidos. Estima-se que indivíduos com TBL tenham uma chance de 5 a 10% de desenvolver doença ativa durante a vida; já indivíduos coinfectadas com o HIV e TBL têm uma chance de 4.5% de desenvolver tuberculose ativa a cada ano (Kumaratne DS, 1997; American Thoracic Society, 2000).

A lesão inicial parenquimatosa é representada por necrose central, liquefação, formação da cavidade e eliminação do material por um brônquio de drenagem. A partir da cavidade, os bacilos se disseminam pelo pulmão por via brônquica (disseminação broncogênica) e por via hematogênica, levando a tuberculose miliar (Lima Filho MTD, 1993)

Cerca de 85% dos indivíduos que desenvolvem doença propriamente dita terão manifestações clínicas clássicas, na forma pulmonar, o que é justificável uma vez que, devido à transmissão inalatória da bactéria, os pulmões são o sítio primário acometido pelo bacilo. Os pacientes referem, de forma comum, febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e tosse. A tosse persistente é o sintoma clássico e mais frequente, sendo geralmente produtiva e ocasionalmente apresentando sangue. Por conta disso, todo indivíduo referindo tosse há mais de duas semanas é candidato para investigação de tuberculose, devendo ser excluídas as causas agudas de tosse (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2009).

O espectro clínico da doença também contempla os sítios extrapulmonares, os quais correspondem a cerca de 15% das formas de manifestação da tuberculose. Dentre as apresentações extrapulmonares, são mais prevalentes o acometimento pleural e de gânglios periféricos, seguidos, em menor grau, pelas formas genitourinária, ocular e óssea. As formas disseminadas graves – meningoencefalite tuberculosa e miliar – correspondem, respectivamente, a 5 e 6% do total de formas extrapulmonares (Brasil, 2012a). Considera-se que a presença de hipersensibilidade, decorrente de uma infecção anterior ou adquirida após a vacinação com o bacilo Calmette-Guérin (BCG), protege quanto ao desenvolvimento das formas extrapulmonares.

Para ser confirmado o diagnóstico de tuberculose pulmonar, é necessária a documentação de duas baciloscopias positivas no escarro, uma cultura positiva para *M. tuberculosis* ou ainda imagem radiológica sugestiva que, associados a achados clínicos, sugiram a doença (Picon et al., 1993). Devido à sua elevada acurácia, a cultura é

considerada padrão de referência para diagnóstico da tuberculose. (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2009; Palaci et al., 2011)

O TT, realizado por meio do método de Mantoux, consiste na aplicação de tuberculina PPD RT23 por via intradérmica na face anterior do antebraço, na dose de 0.1 mL, equivalente a 2 UT (unidades de tuberculina). A leitura é realizada de 48 a 72 horas após a aplicação ao medir o maior diâmetro transversal na área em que se palpa uma endureção. O teste é considerado positivo quando a endureção é maior que 5 mm. O TT é um método de baixo custo e de fácil execução técnica. Sua sensibilidade é alta, porém prejudicada por situações que causam falso-negativo como gravidez, desnutrição, sarcoidose, neoplasias malignas, imunossupressão e outros. Sua especificidade varia de 70-95%, mas é afetada pela vacinação prévia recente com o BCG e/ou por infecção por micobactérias não tuberculosas, que podem causar um resultado falso-positivo (Pinheiro et al., 2011).

A radiografia de tórax contribui para o diagnóstico de tuberculose, e o adequado conhecimento das imagens compatíveis com a atividade da doença é um importante recurso para o diagnóstico precoce e imediato, uma vez que existe grande diversidade de apresentação dos achados pulmonares, a depender não apenas do tipo de acometimento como também de características intrínsecas de cada paciente (Bombarda et al., 2001). O achado mais comum, e que reflete a cura do complexo primário de tuberculose, são nódulos pulmonares calcificados. Além dessas lesões residuais, também são extremamente frequentes as cavidades, na forma secundária de tuberculose, principalmente nos segmentos ápico-posteriores dos lobos superiores (Choyke et al., 1983).

III.2. EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓFICO DE CÉLULAS-T HUMANAS (HTLV-1)

A infecção pelo vírus linfotrófico de células-T humanas (HTLV-1) tem distribuição mundial e estima-se que existam entre 15 a 20 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-1. As principais regiões endêmicas são o sudoeste do Japão, Caribe, África Subsaariana, América Central e América do Sul (The et al., 1993; Gessain et al., 2012). O Brasil é um dos países com maior endemicidade da infecção pelo HTLV-1 e comorbidades associadas, principalmente nas regiões Norte e Nordeste do país (Catalan-Soares et al., 2005; Gessain et al., 2012). Em especial, Salvador,

capital do estado da Bahia, é considerada a cidade brasileira com maior prevalência de infecção pelo HTLV-1, a qual atinge cerca de 1,8% dessa população (Bittencourt et al., 2001).

O HTLV-1 é um retrovírus que infecta preferencialmente células-T CD4+, incorporando-se ao seu genoma celular e desregulando a funcionalidade de elementos importantes do sistema imune (Gessain et al., 2012.2), o que culmina em maior ativação e proliferação celular. Apesar desta resposta ter ação antiviral, ela é incapaz de eliminar completamente o vírus (Olière et al., 2011). A elevação da carga proviral, nos indivíduos infectados pelo HTLV-1, é um fator reconhecido como determinante de progressão da infecção para a doença (Starling et al., 2012), juntamente com a exacerbação da resposta imune do tipo 1, a qual cursa com produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ e TNF- α , que levam à lesão tecidual (Biddison et al., 1997). Esta ativação exagerada das células T é dependente da infecção viral, mas também se deve à incapacidade dessas células de responder aos mecanismos regulatórios da resposta imune (Bezerra et al., 2011; Olière et al., 2011). Não existem drogas eficazes contra a infecção pelo HTLV-1.

As principais doenças associadas ao HTLV-1 são a leucemia de células T do adulto (ATLL) (Uchiyama et al., 1977) e a mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (Gessain et al., 1985; Osame et al., 1986). A HAM/TSP é caracterizada por fraqueza muscular e espasticidade de evolução insidiosa em um ou ambos os membros inferiores. Ainda dentro do quadro observa-se hiperreflexia, resposta cutânea plantar extensora (Sinal de Babinsky), lombalgia e clônus em membros inferiores (Nakagawa et al., 1995; Gotuzzo et al., 2004). São também documentadas alterações sensitivas como parestesia e diminuição a perda da sensibilidade vibratória. Manifestações urinárias de bexiga neurogênica, principalmente urgência miccional, ocorrem virtualmente em 100% dos pacientes com HAM/TSP (Oliveira et al., 2010) e podem ocorrer em grande percentual de pacientes sem mielopatia. Esta forma de bexiga neurogênica é considerada um estágio prévio ao desenvolvimento de HAM/TSP por preceder suas manifestações clássicas propriamente ditas. Além de urgência miccional, o paciente pode apresentar incontinência, noctúria e polaciúria como resultado de uma hiper-reatividade ou discinesia do músculo detrusor da bexiga (Castro et al., 2007). Estas queixas urinárias podem ser documentadas em até 100% dos indivíduos com HAM/TSP e também têm grande frequência em indivíduos

infectados pelo HTLV-1 que não preenchem critérios para a mielopatia (Castro et al., 2007; Oliveira et al., 2010).

O HTLV-1 tem sido considerado como um agente infeccioso de baixa morbidade, uma vez que a HAM/TSP e a leucemia de células T do adulto, principais doenças associadas, só são documentadas em aproximadamente 5% dos indivíduos infectados (Kaul et al., 2012). Todavia, estudos recentes têm mostrado que a infecção pelo HTLV-1 tem grande capacidade de induzir manifestações clínicas em vários aparelhos e sistemas. Comparando a frequência de manifestações clínicas em indivíduos portadores de HTLV-1 e controles soronegativos, foi documentado que indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentam frequência mais elevada de síndrome seca, doença periodontal, artropatias, manifestações urinárias de bexiga neurogênica, disfunção erétil e queixas e sinais neurológicos, em relação aos controles soronegativos (Poetker et al., 2011; Caskey et al., 2007). Adicionalmente, existem evidências que a infecção pelo HTLV-1 aumenta a gravidade e susceptibilidade a doenças infecciosas como estrogiloidíase, escabiose e tuberculose (Brites et al., 2002; Gotuzzo et al., 1999; Marinho et al., 2005; Neva et al., 1989; Pedral-Sampaio et al., 1997; Porto et al., 2005).

No caso da associação entre o HTLV-1 e a estrogiloidíase, foi documentado que a exagerada resposta Th1 induzida por esse vírus diminui a produção de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE, citocinas e molécula que participam do mecanismo de defesa contra helmintos (Neva et al., 1989; Gotuzzo et al., 1999; Porto et al., 2005). Adicionalmente, foi observada uma maior frequência de células T regulatórias nos indivíduos coinfectados, o que poderia estar contribuindo para o aumento da susceptibilidade ao *Strongyloides stercoralis* e ao desenvolvimento de formas graves da estrogiloidíase.

Diferente dos avanços que foram alcançados com relação ao entendimento de como o HTLV-1 interfere na infecção causada pelo *S. stercoralis* e sobre as consequências desta associação na gravidade da estrogiloidíase, muitos aspectos precisam ainda ser esclarecidos com referência à associação da tuberculose com a infecção pelo HTLV-1.

IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA

Estudos epidemiológico-clínicos têm mostrado que indivíduos infectados pelo HTLV-1 desenvolvem mais doenças parasitárias, virais e doenças causadas por bactérias intra e extracelulares do que indivíduos soronegativos para o HTLV-1 (Neva et al., 1989; Moreira et al., 1993; Brites et al., 2002; Porto et al., 2002; Murphy et al., 2004; Gotuzzo et al., 2007). Há poucos dados sobre os efeitos da infecção pelo HTLV-1 em indivíduos com tuberculose. Elevadas frequências de infecção por HTLV-1 em pacientes com tuberculose foram relatadas no Japão, Nigéria e Brasil (Hanada et al., 1989; Olaleye et al., 1994; Marinho et al., 2005).

No Japão, um estudo documentou maior frequência de achados radiográficos compatíveis com tuberculose pulmonar antiga em portadores de HTLV-1, quando comparados a indivíduos soronegativos (Kohno et al., 1992). Na cidade de Salvador – Bahia, Brasil, onde há elevadas taxas de infecção pelo HTLV-1, observou-se a ocorrência de sorologia positiva para HTLV-1 cerca de quatro vezes maior em indivíduos com tuberculose, quando comparado a indivíduos sem tuberculose pulmonar (Marinho et al., 2005). Na mesma cidade, em uma amostra de pacientes hospitalizados, foi documentada maior prevalência de infecção pelo HTLV-1 entre pacientes com tuberculose, quando comparados a pacientes com outras doenças pulmonares; foi documentado um número maior de internações e tratamento de tuberculose entre indivíduos infectados por HTLV-1 (Bastos et al., 2009). Adicionalmente, num estudo realizado em Lima, Peru, área endêmica de tuberculose e HTLV-1, foi encontrada uma associação entre a infecção pelo HTLV-1 e história de tuberculose entre familiares de pacientes infectados pelo HTLV-1. Familiares com uma história de tuberculose tinham duas vezes mais chance de serem infectados pelo HTLV-1 quando confrontados àqueles que nunca desenvolveram tuberculose, o que pode indicar que o HTLV-1 aumenta a susceptibilidade à tuberculose, considerando-se que a infecção pelo HTLV-1 precedeu o desenvolvimento de tuberculose em pelo menos um terço dos casos (Verdonck et al., 2007).

Esses estudos, que demonstraram maior prevalência da infecção pelo HTLV-1 em pacientes com tuberculose, indicam uma susceptibilidade de duas a quatro vezes maior de indivíduos infectados por HTLV-1 em adquirir tuberculose (Hanada et al., 1989; Olaleye et al., 1994; Pedral-Sampaio et al., 1997; Marinho et al., 2005; Verdonck et al., 2007; Verdonck et al., 2008; Bastos et al., 2009). Todavia, estudos realizados em

Papua Nova Guiné e Senegal não encontraram associação entre tuberculose e HTLV-1 (Kaplan et al., 1994; Seaton RA, 1997).

Enquanto vários estudos avaliaram a prevalência da infecção pelo HTLV-1 na tuberculose, somente um estudo documentou a prevalência de tuberculose em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Numa área endêmica da infecção pelo HTLV-1, no Japão, foi observada maior frequência de história de tuberculose em indivíduos infectados pelo vírus em comparação a indivíduos soronegativos (Matsuzaki et al., 1993). Em dois estudos retrospectivos foi constatado que a infecção pelo vírus elevou a taxa de mortalidade primária à tuberculose (Pedral-Sampaio et al., 1997; Verdonck et al., 2004).

Estudos têm evidenciado que indivíduos infectados pelo HTLV-1 têm menor resposta ao derivado protéico purificado da *M. tuberculosis* (PPD) quando comparados aos indivíduos não infectados pelo vírus (Tachibana et al., 1988; Murai et al., 1990; Welles et al., 1994; Mascarenhas et al., 2006), o que pode caracterizar um declínio da hipersensibilidade tardia aos fatores antigênicos do MTB. Tal achado, dentro desse contexto, poderia indicar um aumento da susceptibilidade e gravidade da tuberculose. Todavia, em dois estudos recentes realizados em pacientes com tuberculose e HTLV-1 não foi observada diminuição da resposta ao TT nem a produção *in vitro* de IFN- γ em resposta ao PPD (Bastos et al., 2009; Bastos et al., 2012).

Dada a escassez de informações na literatura correlacionando a infecção pelo HTLV-1 com a tuberculose, se fazem necessárias novas análises clínicas, epidemiológicas e laboratoriais comparando tanto como a tuberculose pode ter influência sobre o HTLV-1, seja alterando as manifestações neurológicas e clínicas da infecção; quanto como o HTLV-1 pode interferir na apresentação clínica da tuberculose, seja avaliando critérios de gravidade ou exames como o teste tuberculínico e a radiografia de tórax. No presente estudo foram avaliados 220 pacientes infectados pelo HTLV-1 e 224 indivíduos soronegativos. Buscou-se, através de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos, avaliar os efeitos da coinfeção entre tuberculose e HTLV-1, além de como a infecção pelo *M. tuberculosis* pode alterar as manifestações neurológicas associadas ao vírus. Adicionalmente, foi analisada a resposta ao TT em indivíduos infectados ou não pelo HTLV-1.

V. METODOLOGIA

V.I. Desenho do estudo

Estudo de corte transversal para avaliar aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos da tuberculose em indivíduos coinfectados com o HTLV-1 e a frequência da positividade do teste tuberculínico em indivíduos infectados e não infectados pelo HTLV-1.

V.II. População

Grupo de estudo I

Pacientes matriculados no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 do Serviço de Imunologia do Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES) infectados por HTLV-1. Foram incluídos pacientes portadores de HTLV-1 pelo método confirmatório Western Blot, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, **ANEXO I**). Foram excluídos os pacientes que não aceitaram assinar o TCLE. Baseado nas informações clínicas de história pregressa tuberculose, resultado do TT e dados radiológicos, os pacientes do grupo I foram divididos em 3 grupos:

1. Sem tuberculose (Sem TB): Indivíduos sem história clínica de tuberculose e não retores ao TT.
2. Tuberculose latente (TBL): Indivíduos sem história clínica de tuberculose e retores ao TT.
3. Tuberculose (TB): Indivíduos com história clínica de tuberculose.

Grupo de estudo II

Pacientes não infectados pelo HTLV-1 acompanhados nas Enfermarias e Ambulatórios do COM-HUPES. Foram incluídos pacientes acompanhados nas Enfermarias e Ambulatórios do COM-HUPES que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, **ANEXO I**). Foram excluídos os pacientes que não aceitaram assinar o TCLE e indivíduos com idade inferior a 18 anos.

V.III. Definição de tamanho amostral

- *Grupo de estudo I*: 220 pacientes
- *Grupo de estudo II*: 224 pacientes

V.IV. Procedimentos realizados

Grupo de estudo I

Os pacientes responderam a um questionário (**ANEXO II**) contendo informações sócio-demográficas e clínicas incluindo idade, sexo, sintomas respiratórios, histórico de tuberculose e doenças associadas ao HTLV-1. Dois exames complementares foram solicitados aos pacientes: radiografia de tórax em incidências ântero-posterior e perfil; e TT para leitura em 48 horas após aplicação.

Grupo de estudo II

Foi solicitada a realização do TT para leitura em 48 horas após aplicação.

V.V. Coleta de dados

O TT foi coletado por um técnico especializado do Serviço de Imunologia do COM-HUPES. Foi realizada a aplicação intradérmica, na face anterior do antebraço do paciente, de 0,1 mL de tuberculina PPD RT 23. Cerca de 48 horas após a aplicação foi realizada a leitura, medindo-se o maior diâmetro na área endurecida. O resultado foi considerado reator (ou positivo) quando maior ou igual a 5 mm e não reator (ou negativo) quando inferior a 5 mm.

A radiografia de tórax foi solicitada para ser realizada no Serviço de Radiologia do COM-HUPES ou em outros serviços do Sistema Único de Saúde. A interpretação dos dados radiológicos foi realizada por uma pneumologista do Serviço de Pneumologia do COM-HUPES.

V.VI. Métodos estatísticos

A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM) for Macbook, versão 20.0.

Para descrição de frequências de variáveis qualitativas e quantitativas, em ambos os grupos de estudo, utilizou-se medida de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio padrão e amplitude). O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar características demográficas e respostas ao teste tuberculínico nos grupos I e II, assim como sexo e manifestações neurológicas em relação às formas clínicas de tuberculose. Para comparar média de idade no grupo I em relação às formas clínicas da tuberculose foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de características radiológicas em relação às formas clínicas de tuberculose no grupo de estudo I.

Foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças cujos valores de p foram $<0,05$.

V.VII. Aspectos éticos

Este estudo está inserido no projeto “Resposta imunológica, fatores virais e infecções por helmintos na expressão de doença associada ao HTLV-1”, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira (MCO-UFBA) sob o registro 014/08, sendo o pesquisador responsável Edgar Marcelino de Carvalho Filho (**ANEXO III**).

VI. RESULTADOS

Participaram do estudo 220 pacientes infectados pelo HTLV-1 acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 do COM-HUPES (grupo I); e 224 pacientes soronegativos acompanhados em enfermarias e ambulatórios do COM-HUPES (grupo II). A tabela 1 descreve as características demográficas, laboratoriais e radiológicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Tabela 1. Características demográficas, laboratoriais, radiológicas e clínicas em 220 pacientes infectados por HTLV-1.

Variáveis	n = 220 (%)
Idade [média (DP); amplitude]	[53,8 (12,3); 22-88]
Sexo	
Masculino	79 (35,9)
Feminino	141 (64,1)
História de tuberculose	26 (11,8)
Radiografia de tórax alterada	30 (13,6)
Teste tuberculínico (TT)	
Positivo	130 (59,0)
Negativo	90 (41,4)
Manifestações clínicas associadas ao HTLV-1	
Assintomáticos	120 (54,5)
Bexiga neurogênica	54 (24,5)
HAM / TSP	46 (20,9)

A média de idade dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 foi de 53,8 anos, com um desvio padrão de 12,3. As idades mínima e máxima do grupo foram, respectivamente, 22 e 88 anos. Quanto à variável sexo, foi observada predominância feminina, de forma que as mulheres corresponderam a 141 dos 220 pacientes (64,1%), enquanto a população masculina do grupo aproximou-se de 36%, com 79 indivíduos. Do total de pacientes, 26 (11,8%) referiram história pregressa ou atual de tuberculose. Dos 26 pacientes com história de tuberculose, 24 informaram a cronologia da infecção: 2 (0,07%) pacientes tiveram episódio de tuberculose clínica há menos de 5 anos, 7 (26,9%) pacientes entre 5 e 10 anos, 7 (26,9%) pacientes entre 10 e 20 anos e 8 (30,7%) pacientes referiram doença ativa há mais de 20 anos (dados não mostrados).

A tabela 1 mostra ainda que 30 pacientes (13,6%) apresentaram alterações compatíveis com infecção pelo *M. tuberculosis* no estudo radiológico e 130 (59,0%) exibiram teste tuberculínico reator ao PPD, perfazendo mais da metade do total de indivíduos do grupo. Como 23 dos 130 indivíduos com TT reator têm histórico de

tuberculose, os 107 remanescentes são classificados como TBL. Quanto às manifestações neurológicas associadas à infecção por HTLV-1, cerca de 50% dos pacientes eram assintomáticos enquanto 24,5% e 20,9%, respectivamente, apresentavam bexiga neurogênica e HAM/TSP.

Em relação à definição de caso, 26 pacientes relataram história de doença ativa pelo *M. tuberculosis* e foram classificados no grupo TB, correspondendo a 11,8% do total de indivíduos com HTLV-1. Aproximadamente metade dos indivíduos soropositivos (48,6%) foram rotulados TBL enquanto 39,5% do total (87 indivíduos) negaram história de tuberculose atual ou prévia e apresentaram TT não reator, sendo, portanto, qualificados como sem TB.

Ao comparar dados demográficos dos pacientes infectados ou não infectados pelo HTLV-1, como evidencia a tabela 2, observou-se que a idade média dos indivíduos soropositivos (média de 53,8 anos e desvio padrão 12,3) foi superior ao grupo não infectado (média de 41,1 anos, com desvio padrão de 14,2). A amplitude de idades no grupo HTLV-1 variou de 22 a 88 anos enquanto, no grupo não HTLV-1, as idades mínima e máxima foram, respectivamente, 19 e 77 anos. Quanto ao sexo dos indivíduos, identificou-se predominância feminina nos indivíduos infectados (64% do total) enquanto, no grupo soronegativo, a variável sexo teve distribuição praticamente equânime (50,8% do total eram homens).

Tabela 2. Características demográficas e respostas ao teste tuberculínico em pacientes infectados e não infectados pelo HTLV-1.

Variáveis	HTLV-1 (%) n = 220	Não HTLV-1 (%) n = 224	<i>p</i> ^(a)	Odds Ratio
Idade [média (DP); amplitude]	[53,8 (12,3); 22-88]	[41,1 (14,2); 19-77]		
Sexo				
Masculino	79 (36,0)	114 (50,8)		
Feminino	141 (64,0)	110 (49,2)		
TT			<,001	2.232
Positivo	130 (59,0)	88 (39,3)		
Negativo	90 (41,0)	136 (60,7)		

^(a) Qui-quadrado

Não houve diferença com relação à idade, nos dois grupos. Todavia, houve uma predominância de mulheres entre os indivíduos infectados pelo HTLV-1. A positividade do teste cutâneo foi maior ($p < 0,001$) que a observada nos não infectados. Observamos que 130 pacientes infectados pelo HTLV-1 foram reatores ao TT, correspondendo a

59,0% dos indivíduos deste grupo. Já 88 dos pacientes soronegativos (39,3% do total) apresentaram positividade ao mesmo teste. O odds ratio foi de 2.232, indicando que os pacientes infectados pelo vírus têm probabilidade duas vezes maior de apresentar reatividade do TT em relação aos soronegativos.

A tabela 3 exhibe os achados radiológicos dos pacientes que apresentaram radiografia de tórax alterada, nos grupos TB e TBL. Não foram documentadas alterações radiográficas no grupo sem TB. Dos 26 pacientes do grupo TB, 16 (61,5%) apresentaram lesões do parênquima pulmonar identificáveis ao estudo radiográfico, enquanto, no grupo TBL, cerca de 13% dos indivíduos (14 de 107 pacientes) apresentaram alterações radiológicas.

Tabela 3. Achados radiológicos em pacientes com tuberculose e HTLV-1.

Achados radiológicos	Formas clínicas de tuberculose com radiografia de tórax alterada		<i>p</i> ^(a)
	TB (%) n = 16	TBL (%) n = 14	
Lateralidade das lesões			,205
Unilateral	9 (56,2)	11 (78,5)	
Bilateral	7 (43,7)	3 (21,4)	
Fibrose	14 (87,5)	3 (21,4)	<,001
Bronquiectasias	5 (31,2)	0	,031
Cavidades	1 (0,2)	0	,533
Atelectasia	6 (37,5)	2 (14,2)	,154
Espessamento pleural	6 (37,5)	2 (14,2)	,154
Destruição parenquimatosa	2 (12,5)	0	,276
Nódulo residual	3 (18,7)	7 (50,0)	,184
Linfonodo calcificado	1 (6,2)	2 (14,2)	,531

^(a) Teste exato de Fisher

A maioria dos indivíduos apresentaram lesões unilaterais - 56,2% e 78,5% nos grupos TB e TBL, respectivamente. 7 pacientes do grupo TB (43,7%) exibiram achados bilaterais em comparação com apenas 3 indivíduos do grupo TBL (21,4%). No entanto, não foi observada diferença estatística significativa entre esses achados (*p* ,205).

Foi possível identificar radiologicamente fibrose em 87,5% dos pacientes do grupo TB, em comparação a apenas 21,4% dos indivíduos do grupo TBL (*p* <,001). Adicionalmente, foram observadas bronquiectasias em 5 indivíduos TB, o que não foi encontrado no grupo TBL, com valor de *p* ,031. O grupo TB exibiu maior número de cavidades, atelectasia, espessamento pleural e destruição parenquimatosa em relação ao grupo TBL, enquanto este último apresentou maior ocorrência de nodulações residuais e

linfonodos calcificados. Contudo, nenhuma dessas associações provou-se estatisticamente significativa.

Os dados demográficos e neurológicos dos indivíduos foram analisados de acordo com a forma clínica de tuberculose, como é evidenciado na tabela 4.

Tabela 4. Características demográficas e manifestações neurológicas de indivíduos infectados por HTLV-1 em relação às formas clínicas de tuberculose.

Variáveis	Formas clínicas de tuberculose			<i>p</i>
	TB (%) n = 26	TBL (%) n = 107	Sem TB (%) n = 87	
Idade [média (DP)]	[59,5 (13,6)]	[53,3 (11,1)]	[52,7 (12,8)]	,026 ^(a)
Sexo				,013 ^(b)
Masculino	11 (42,3)	47 (44,0)	21 (24,1)	
Feminino	15 (57,7)	60 (56,0)	66 (75,9)	
Manifestações neurológicas				<,001 ^(b)
Com HAM/TSP	12 (46,2)	13 (12,1)	21 (24,1)	
Sem HAM/TSP	14 (53,8)	94 (87,9)	66 (75,9)	

^(a) Kruskal-Wallis

^(b) Qui-quadrado

Ao avaliar a idade média dos pacientes em relação às formas clínicas de tuberculose, observou-se discreta discrepância numérica, sendo a média de idade no grupo TB (59,5 anos) superior às médias dos grupos TBL e sem TB (53,3 anos e 52,7 anos, respectivamente); essa diferença também foi documentada estatisticamente, com um *p* 0,026. Adicionalmente, foi observada maior prevalência feminina, principalmente no grupo sem TB - 75,9% dos componentes do grupo eram mulheres. Nos grupos TB e TBL, houve um número expressivo de homens, 42,3% e 44%, prevalência esta que foi maior (*p* 0,013) do que a observada no grupo sem tuberculose.

As manifestações neurológicas apresentaram distribuição variável de acordo com as formas clínicas de tuberculose; 12 pacientes do grupo TB (46,2% do total) exibiram quadro neurológico compatível com diagnóstico de HAM/TSP, enquanto no grupo TBL foram 13 pacientes (12,1%) e, no grupo sem TB, 21 pacientes (24,1%). Estas porcentagens divergentes apresentaram significância estatística ao teste qui-quadrado, com um valor de *p* < 0,001.

Os sintomas respiratórios apresentados no momento da entrevista por indivíduos infectados pelo HTLV-1 não exibiram correlação estatística com a forma clínica de tuberculose (dados não mostrados).

VII. DISCUSSÃO

Embora seja uma doença negligenciada, a infecção pelo HTLV-1 tem grande importância considerando não só a abrangência de manifestações clínicas que pode causar, como também pela capacidade que tem este vírus de aumentar a susceptibilidade a outras infecções, inclusive a tuberculose. Todavia, o número de estudos sobre tuberculose em indivíduos infectados pelo HTLV-1 é limitado, e vários aspectos relacionados a esta associação não têm sido documentados ou esclarecidos. No presente estudo, nós mostramos que a maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 tem tuberculose latente ou tuberculose, que a infecção pelo HTLV-1 não reduz a sensibilidade ao TT e que os achados radiológicos da tuberculose não são indicativos de que o HTLV-1 aumenta a gravidade da tuberculose. Adicionalmente, nós mostramos que o desenvolvimento de tuberculose está associado com o desenvolvimento de HAM/TSP.

Na nossa amostra houve uma predominância de indivíduos do sexo feminino entre os indivíduos infectados pelo HTLV-1, o que provavelmente é justificado pela maior aderência das mulheres ao acompanhamento médico. Como os pacientes acompanhados na nossa clínica são encaminhados por banco de sangue ou por outras clínicas, além de ser observado que doenças associadas ao HTLV-1 ocorrem tardiamente na vida, a maioria dos nossos casos teve idade superior aos 50 anos. Nesta amostra, nós documentamos que a maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 tiveram contato com o *M. tuberculosis*. Como estudos prévios sobre a associação da tuberculose o HTLV-1 são feitos, habitualmente, em pacientes com tuberculose - onde se determina a infecção pelo HTLV-1 sorologicamente - a prevalência da infecção por *M. tuberculosis* aqui observada não pode ser comparada com estes estudos.

Em um único estudo prévio no qual tuberculose foi avaliada em indivíduos infectados pelo HTLV-1, os achados encontrados foram semelhantes aos aqui registrados, uma vez que cerca de 14% da população de indivíduos infectados apresentou achados radiológicos compatíveis com tuberculose pulmonar antiga. Adicionalmente a este dado, foi documentada, no presente estudo, a alta prevalência de tuberculose latente em aproximadamente 47% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1, com um risco duas vezes maior de infecção pela micobactéria que a população soronegativa. Considerando-se a origem da amostra soronegativa e que, em ambiente ambulatorial e hospitalar, o teste tuberculínico é realizado especificamente em

indivíduos com suspeição de tuberculose, especula-se que, em relação à população geral, os indivíduos infectados por HTLV-1 tenham um risco ainda maior de contato com o MTB. Esses dados reiteram a hipótese que a infecção por HTLV-1 causa maior susceptibilidade à infecção pelo MTB e ao desenvolvimento de doença clínica.

Em um trabalho retrospectivo, foi documentada maior mortalidade em indivíduos que apresentavam HTLV-1 e tuberculose em relação a pacientes somente com tuberculose (Pedral-Sampaio et al., 1997). Todavia, neste estudo, não foi identificada a *causa mortis* dos pacientes; não houve evidências da gravidade da tuberculose e de como a tuberculose interferiu na mortalidade destes casos. Em um estudo prospectivo, comparando pacientes coinfetados com HTLV-1 e MTB com pacientes somente com tuberculose, não foram observadas diferenças marcantes com relação aos aspectos clínicos e radiológicos da tuberculose nos dois grupos (Bastos et al., 2012). Adicionalmente, a negatificação da baciloscopia ocorreu mais rapidamente nos pacientes coinfetados do que naqueles que tinham somente tuberculose. No presente estudo, observou-se a ocorrência de radiografias de tórax sem alterações ou com alterações discretas nos pacientes com tuberculose. Adicionalmente, somente dois indivíduos relataram mais do que um episódio de tuberculose. Embora a natureza retrospectiva deste dado limite uma avaliação mais apurada sobre gravidade da tuberculose, a nossa documentação de que um grande percentual de indivíduos infectados pelo HTLV-1 permanecem com tuberculose latente e que aqueles desenvolvem a doença não apresentam alterações radiológicas com grande comprometimento pulmonar não dão apoio à hipótese que a infecção pelo HTLV-1 leve à ocorrência de forma mais grave de tuberculose.

Quanto à associação das formas clínicas de tuberculose e manifestações neurológicas relacionadas à infecção pelo HTLV-1, achados clínicos mostraram discrepâncias entre os grupos de pacientes. Os grupos TB, TBL e sem TB foram predominantemente assintomáticos, apesar de a ausência de manifestações neurológicas ter sido mais acentuada nos grupos TBL e sem TB (87,9% e 75,9%, respectivamente). De fato, manifestações neurológicas compatíveis com diagnóstico de HAM/TSP foram documentadas em 46,2% dos pacientes TB – uma distribuição praticamente equânime. Esses dados sugerem que indivíduos com HAM/TSP sejam mais susceptíveis a desenvolverem tuberculose clínica, assim como também podem indicar influência da tuberculose na evolução da doença neurológica em indivíduos infectados por HTLV-1, de forma a acelerar a manifestação do quadro de HAM/TSP.

VIII. CONCLUSÕES

1. A infecção pelo HTLV-1 causa maior susceptibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e ao desenvolvimento de tuberculose.
2. A infecção pelo HTLV-1 não reduz a sensibilidade ao teste tuberculínico.
3. O HTLV-1 não aumenta a gravidade da tuberculose.
4. O desenvolvimento de tuberculose está associado com a evolução de HAM/TSP.

IX. SUMMARY

Background: Several studies have exposed an association between HTLV-1 infection and pulmonary tuberculosis. However, besides the difficulty in demonstrating causality within this association, previous studies were not able to establish clearly a connection between HTLV-1 infection and the severity of tuberculosis. **Objectives:** Elucidate the coinfection of HTLV-1 infection and tuberculosis through the analysis of epidemiological, clinical and radiological aspects of HTLV-1 infected patients. **Methodology:** The present study was carried out with HTLV-1 infected patients from HTLV-1 Multidisciplinary Clinic of Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES) and with not infected patients from COM-HUPES. **Results:** 220 HTLV-1 infected individuals were evaluated – 7.2% reported tuberculosis history and 48.6% had reactive tuberculin skin test (TT), whilst no history of tuberculosis – and 224 not HTLV-1 patients. It was documented that 58.6% of the seropositive individuals were reactive to TT, compared to 39.3% of the not infected. 14 individuals with history of tuberculosis (87.5%) showed fibrosis and 5 (31.25%), bronchiectasis, while 3 latent tuberculosis' patients showed fibrosis. Finally, 46.2% of individuals with history of tuberculosis had HAM/TSP at clinical examination, compared to 12.1% of the remaining. **Conclusions:** Most individuals infected with HTLV-1 have latent tuberculosis or clinical tuberculosis. However, HTLV-1 does not reduce the sensitivity to TT and tuberculosis' radiological findings do not indicate that HTLV-1 increases the severity of the disease. Additionally, the development of tuberculosis is associated with the development of HAM/TSP.

Key-words: 1. HTLV-1; 2. Tuberculosis; 3. Coinfection; 4. Tuberculin skin test

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bastos ML, Osterbauer B, Mesquita DL, Carrera CA, Albuquerque MJ, Silva L, et al. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1519–23.
2. Bastos ML, Santos SB, Souza A, Finkmoore B, Bispo O, Barreto T, et al. Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2012;12:199.
3. Bezerra CA, Cardoso TM, Giudice A, Porto AF, Santos SB, Carvalho EM, Bacellar O. Evaluation of the microbicidal activity and cytokines/chemokines profile released by neutrophils from HTLV-1-infected individuals. *Scand J Immunol* 2011;74(3):310-7.
4. Biddison WE, Kubota R, Kawanishi T, Taub DD, Cruikshank WW, Center DM, Connor EW, Utz U, Jacobson S. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I)-specific CD8⁺ CTL clones from patients with HTLV-I-associated neurologic disease secrete proinflammatory cytokines, chemokines, and matrix metalloproteinase. *J Immunol* 1997;159(4):2018-25.
5. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Carlos, L, et al. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection Among Pregnant Women in Northeastern Brazil. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001;26(5).
6. Bombarda S, Figueiredo CM, Funari B, Soares Junior J, Seiscento M, Terra Filho M. Imagem em tuberculose pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2001;27(6):329-40.
7. Brasil. Diagnóstico da tuberculose em adultos. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Brasília, 2012.
8. Brasil. Situação da tuberculose no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Brasília, 2012.
9. Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R: Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *Aids* 2002;16:1292–93.
10. Carvalho EM, da Fonseca PA. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunology* 2004;26:487–97.
11. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, et al. Clinical Manifestations Associated with HTLV Type I Infection: A Cross-Sectional Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(3): 365–71.

12. Castro NM, Freitas DM, Rodrigues W Jr, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals. *Int Braz J Urol* 2007;33(2):238-44
13. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, 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 Saude Publica* 2005;21(3):926-31.
14. Choyke PL, Sostman HD, Curtis AM. Adult-onset pulmonary tuberculosis. *Radiology*. 1983;148:357-62.
15. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of tuberculosis in Adults and Children. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
16. Fiúza de Melo, FA. Epidemiologia da tuberculose. Tuberculose. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap 2, p 23.
17. Flynn JL. Immunology of tuberculosis and implications in vaccine development. *Tuberculosis* 2004;84(1):93-101.
18. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in microbiology* 2012;3:388.
19. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Revue neurologique* 2012;168:257–69.
20. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;2:407–10.
21. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60:146–49
22. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme AM, Cairampoma R, et al. Clinical characteristics of patients in Peru with human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):939-44.
23. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Van Dooren S, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(4):223-30.

24. Hanada S, Uematsu T, Iwahashi M, Nomura K, Utsunomiya A, Kodama M, et al. The prevalence of human T-cell leukemia virus type I infection in patients with hematologic and nonhematologic diseases in an adult T-cell leukemia-endemic area of Japan. *Cancer* 1989;64:1290–95.
25. Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, Zaha O, Kinjo N, Hokama A, et al. Impairment of host immune response against *Strongyloides stercoralis* by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74 :246–49.
26. Hisada M, Stuver SO, Okayama A, Mueller NE. Gender difference in skin reactivity to purified protein derivative among carriers of HTLV-I in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:302–07.
27. Kaplan JE, Camara T, Hanne A, Khabbaz R, LeGuenno B. Low prevalence of human T-lymphotropic virus type I among patients with tuberculosis in Senegal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:418–20.
28. Kaul DR. Human T Cell Lymphotropic Virus 1 After Transplantation: What Is the Risk of Recipient Disease? *Am J Transplant* 2012;12:1365–66.
29. Kohno S, Higashiyama Y, Mukae H, Morikawa N, Kadota J, Kooga H, et al. Epidemiology of HTLV-I carriers in Hirado Island and virological and immunological investigation of HTLV-I associated pulmonary disease. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30:763–69.
30. Kumaratne DS. Tuberculosis and immunodeficiency of mice and men. *Clin Exp Immunol* 1997;107(1):11–14.
31. Lima Filho MTD. Patogenia da tuberculose. *J. pneumol* 1993;19(1):11-18.
32. Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case–control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:625–28.
33. Mascarenhas RE, Brodskyn C, Barbosa G, Clarêncio J, Andrade-Filho AS, Figueiroa F, et al. Peripheral blood mononuclear cells from individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1 have a reduced capacity to respond to recall antigens. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(5):547-52.
34. Matsuzaki T, Otose H, Hashimoto K, Shibata Y, Arimura K, Osame M. Diseases among men living in human T-lymphotropic virus type I endemic areas in Japan. *Internal Medicine* 1993;32:623–28.
35. Moreira ED, Ribeiro TT, Swanson P, Sampaio Filho C, Melo A, Brites C, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6(8):959-63.

36. Murai K, Tachibana N, Shioiri S, Sishime E, Okayama A, Ishizaki J, et al. Suppression of delayed-type hypersensitivity to PPD and PHA in elderly HTLV-I carriers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3(10):1006-09.
37. Murphy EL, Wang B, Sacher RA, Fridey J, Smith JW, Nass CC, et al. Respiratory and urinary tract infections, arthritis, and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerg Infect Dis* 2004;10(1):109-16.
38. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995;1(1):50-61.
39. Neva FA, Murphy EL, Gam A, Hanchard B, Figueroa JP, Blattner WA. Antibodies to *Strongyloides stercoralis* in healthy Jamaican carriers of HTLV-1. *N Engl J Med* 1989;320:252-53.
40. Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, Tanajura D, Brandão JC, Porto AF, et al. Prevalence of erectile dysfunction in HTLV-1-infected patients and its association with overactive bladder. *Urology* 2010;75(5):1100-03.
41. Palaci M, Mello FC. Métodos laboratoriais em tuberculose. *Tuberculose*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap 4, pg 41-48.
42. Pedral-Sampaio DB, Martins Netto E, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, Harrington W Jr. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz J Infect Dis* 1997;1:31-35.
43. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WT. Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. *Médica e Científica*, 1993.
44. Pinheiro UG, Machado Junior A. Diagnóstico e tratamento da tuberculose infecção latente. *Tuberculose*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap 11, pg 132-42.
45. Poetker SK, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Caskey MF, Carvalho EM, et al. Clinical Manifestations in Individuals with Recent Diagnosis of HTLV Type I Infection. *J Clin Virol* 2011;51(1): 54-58.
46. Porto MA, Muniz A, Oliveira Júnior J, Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35(6):641-49.
47. Porto AF, Santos SB, Muniz AL, Basilio V, Rodrigues W Jr, Neva FA, et al. Helminthic infection down-regulates type 1 immune responses in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) carriers and is more prevalent in HTLV-1

- carriers than in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2005;191:612–18.
48. Olaleye DO, Bernstein L, Sheng Z, Ekweozor CC, Li XY, Sullivan-Halley J, et al. Type-specific immune response to human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I and type II infections in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50:479–86.
 49. Olié S, Douville R, Sze A, Belgnaoui SM, Hiscott J. Modulation of innate immune responses during human T-cell leukemia virus (HTLV-1) pathogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011;22(4):197-210.
 50. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986;1(8488):1031-02.
 51. Santos SB, Oliveira P, Luna T, Souza A, Nascimento M, Siqueira I, et al. Immunological and viral features in patients with overactive bladder associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *J Med Virol* 2012;84(11):1809-17.
 52. Seaton RA. Tuberculosis and human T-cell lympho- tropic virus type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24:1026.
 53. Schlesinger L. Entry of Mycobacterium tuberculosis into mononuclear phagocytes. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996;215:71
 54. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. Bras. Pneumol* 2009;35(10):1018-48.
 55. Starling AL, Martins-Filho OA, Lambertucci JR, Labanca L, de Souza Pereira SR, Teixeira-Carvalho A, et al. Proviral load and the balance of serum cytokines in HTLV-1-asymptomatic infection and in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Acta Trop* 2013;125(1):75-81.
 56. Suzuki M, Dezzutti CS, Okayama A, Tachibana N, Tsubouchi H, Mueller N, et al. Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type 1-infected individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:713–17.
 57. The G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993;9(5):381-86.
 58. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50:481–92.
 59. Verdonck K, Henriquez C, Echevarria J, Huayanay L, Agapito JC, Cairampona R, et al. Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T Tipo I

- (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. *Rev Med Hered* 2004;15:197–202.
60. Verdonck K, González E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H, et al. HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(10):1066-72.
61. Verdonck K, Gonzalez E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect* 2008;136:1076–83.
62. Welles SL, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Ishihara S, Murai K, et al. Decreased reactivity to PPD among HTLV-I carriers in relation to virus and hematologic status. *Int J Cancer* 1994;56(3):337-40.
63. Organização Mundial da Saúde. Global tuberculosis report 2013. 18ª ed., 2013.

XI. ANEXOS

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do Projeto: Resposta Imunológica, Fatores Virais e Infecções por Helmintos na Expressão da Doença Associada ao HTLV-1

Nome do Participante:

Investigador Principal: Edgar M. Carvalho, médico, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador-Bahia-Brazil.

Nº do Projeto:

Convite e Objetivo: Você é convidado a participar de um estudo que tem como objetivo determinar doenças ou manifestações clínicas associadas à infecção causada pelo vírus HTLV-1 e avaliar as razões pelas quais alguns pacientes apresentam doença neurológica associada à infecção pelo HTLV-1. Participam do estudo 500 indivíduos infectados pelo HTLV-1, 40 pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 e 40 pessoas que não estão infectadas por este vírus. Além das informações aqui prestadas você pode perguntar tudo sobre o estudo ao seu médico. Caso decida participar do estudo você será solicitado a assinar este formulário de consentimento.

Participação Voluntária: A sua participação é voluntária. Você pode desistir de participar a qualquer momento, ou seja, agora ou durante a resposta ao questionário e ao exame físico. Você tem liberdade de se recusar a responder qualquer pergunta do questionário que considere invasora de privacidade, causadora de constrangimento e/ou desconforto moral. Caso você decida não participar do estudo, você não terá nenhuma perda por isso. Participando ou não, você receberá o acompanhamento médico oferecido aos pacientes do ambulatório de HTLV.

Finalidade: O estudo visa determinar se algumas doenças ou manifestações clínicas estão associadas à infecção pelo vírus HTLV-1, assim como a relação entre a resposta imune, fatores virais e infecção por helmintos com o desenvolvimento da doença neurológica. Iremos também comparar a frequência de manifestações clínicas e resposta imune em pacientes com e sem infecção por helmintos. Além disso, iremos determinar a carga pró-viral do HTLV-1 e armazenar o material para determinar se diferenças virais podem explicar porque alguns pacientes desenvolvem doença e outros não.

Procedimentos: Caso você concorde em participar do estudo você responderá a um questionário perguntando sobre queixas clínicas e será examinado por uma equipe de médicos e um dentista. Você será solicitado a fornecer 30ml de sangue (aproximadamente o equivalente a duas colheres de sopa) e a realizar anualmente exame parasitológico de fezes. Em caso de você desenvolver problemas neurológicos, será feita uma punção na sua coluna para obtenção de líquido e determinar se você tem anticorpos contra o HTLV-1 no sistema nervoso central. Caso você não deseje responder alguma pergunta do questionário você poderá não fazê-lo sem que haja qualquer prejuízo. A coleta

de sangue será solicitada novamente se você apresentar novas manifestações neurológicas e no final do estudo.

Duração do estudo: Após a assinatura do termo de consentimento sua participação no estudo será de 8 anos sendo que a cada ano você deverá comparecer ao ambulatório de HTLV-1 para avaliação clínica e neurológica. Coleta de sangue para estudos imunológicos será feita duas vezes no início e fim do estudo.

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante o estudo só será do conhecimento da equipe e do órgão internacional que protege indivíduos em pesquisa (Escritório de Proteção de Pesquisa em Humanos dos Estados Unidos). Os representantes do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América poderão ver sua ficha clínica. Você e qualquer participante deste estudo não serão identificados por nome nas publicações dos resultados do estudo. A confidencialidade estará de acordo com a Constituição Brasileira e a Resolução 196/96.

Análise de Riscos e Benefícios: Pequena dor no local da coleta de sangue poderá ocorrer. Em alguns casos, a coleta de sangue pode ser acompanhada por pequeno sangramento ou formação de hematoma. Os riscos da punção da coluna para coleta de líquido são sangramentos e infecção, ambos raros. Mais de 50% dos pacientes apresentam dor de cabeça, que quando necessária é tratada com hidratação e repouso. A resposta ao questionário e a realização de exames clínicos e de exame físico poderão identificar alguma anormalidade na sua saúde que não estava sendo observada por você. Caso seja identificado algum problema clínico ou neurológico as providências devidas serão tomadas para que se faça o diagnóstico e tratamento do problema.

Retorno de Benefícios para o Sujeito e para a Sociedade: Como muitas queixas clínicas são comuns e não necessariamente relacionadas à infecção pelo vírus HTLV-1, é importante determinar que alterações clínicas e neurológicas estão relacionadas com a infecção pelo HTLV-1. Isto permitirá um melhor esclarecimento à população sobre mielopatia associada ao HTLV-1. Os estudos imunológicos contribuirão para identificar marcadores laboratoriais associados ao desenvolvimento da doença neurológica.

Custos: Você não terá custos com a sua participação no estudo. Adicionalmente as suas despesas com transporte e alimentação para participar no estudo serão pagas pelo projeto.

Esclarecimentos: Caso você precise de esclarecimentos posteriores pode contar com os seguintes investigadores pelo telefone 3237-7353: Dr. Edgar M. Carvalho e Dr. André Luiz Muniz.

Consentimento: Se você leu o consentimento informado ou este lhe foi explicado e você aceita participar do estudo, favor assinar o nome abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário para guardar.

Sim, aceito participar do estudo.

Não, não aceito participar do estudo.

Assinatura do participante
Hora

Data

Assinatura do pesquisador
Hora

Data

Assinatura da testemunha
Hora

Data

ANEXO II

QUESTIONÁRIO: HTLV-I x TUBERCULOSE
IDENTIFICAÇÃO

Q1- (Nome do paciente): _____

Q2- (Registro): _____

ATUALMENTE TEM ALGUMAS DESTAS MANIFESTAÇÕES:

Q3-(TOSSE): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q4-(EXPECTORAÇÃO): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q5-(PURULÊNCIA DO ESCARRO): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q6-(HEMOPTISE): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q7-(DISPNÉIA): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q8-(DOR TORÁCICA): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

HISTÓRICO DE TUBERCULOSE

Q9- Passado de tuberculose: 1.sim () 2.não() 9.() sem informação

Q10- Quantas vezes teve diagnóstico de tuberculose 1 () 2.() mais que 2 vezes ()

Q11- Quando foi o primeiro episódio de tuberculose? 1.() < 5 anos 2.() ≥ 5 anos < 10 anos 3.() ≥ 10 anos < 20 anos 4.() ≥ 20 anos 9.() sem informação

Q12- Localização: 1.() pulmonar 2.() extra-pulmonar 9.() sem informação

SINTOMAS DURANTE A DOENÇA

Q13-(FEBRE): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q14-(TOSSE): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q15-(EXPECTORAÇÃO): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q16-(PURULÊNCIA DO ESCARRO): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q17-(HEMOPTISE): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q18-(ANOREXIA): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q19-(ASTENIA): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q20-(DISPNÉIA): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q21-(DOR TORÁCICA): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q22-(PERDA DE PESO): 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

DADOS DE EXAMES LABORATORIAIS

Q23-(PPD): 1.() < 5 mm 2.() ≥ 5 mm < 10 mm 3.() ≥ 10 mm 9.() não realizado

Q24-(PPDQUANT): _____ mm

Q25-(BAAR do escarro) 1.() sim 2.() não 9.() sem informação

Q26-(SOROLOGIA HIV): 1.() positiva 2.() negativa 9. () não realizado

DADOS RADIOLÓGICOS

Q27-(RX TORÁX): 1.() Normal 2.() Anormal

Q28-Nº de lobos envolvidos (NLOBOS): 1.() 1 lobo 2.()2 lobos 3.()3 lobos
4.() ≥ 4 lobos

Q29-Lateralidade das lesões(LATERAL): 1.()unilateral D 2.()unilateral E
3.()bilateral

Q30-Cavidades(CAVIT): 1.()sim 2.()não

Q31-Bronquiectasias(BRONQ): 1.()sim 2.()não

Q32-Atelectasia (ATELEC): 1.()sim 2.()não

Q33-Fibrose(FIBROS): 1.()sim 2.()não

Q34-Espessamento pleural (ESPLEUR): 1.()sim 2.()não

Q35-Destruição parenquimatosa (DESTPAQ): 1.()sim 2.()não

Q36- Nódulo Residual (NODRES): 1.()sim 2.()não

Q37- Linfonodo Calcificado (LINCAL): 1.()sim 2.()não

FORMA CLÍNICA DA INFECÇÃO PELO HTLV-1

Q38- Assintomático (HTLV-1 ASS): 1.()sim 2.() não

Q39- Bexiga hiperativa (BH): 1.()sim 2.() não

Q40- HAM/TSP (HAM/TSP): 1.()sim 2.() não

ANEXO III

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

 <p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010 IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010</p> <p><small>Rua Padre Feijó 240, Caixa – Ambulatório Magalhães Neto 1ª andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Cep: 40.195-170 – Salvador-Bahia telef: (71) 3205-2740 e-mail: cepmco@ufba.br Anexopaper: www.cepemco.ufba.br</small></p>
<p>PARECER/RESOLUÇÃO N.º 030/2008</p>
<p>Registro CEP. 014/08 (Este n° deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)</p>
<p>Título do Projeto. “Resposta imunológica, fatores virais e infecções por helmintos na expressão de doença associada ao HTLV-1.”</p>
<p>Patrocínio/Financiamento. <i>National Institute of Health, EUA.</i></p>
<p>Pesquisador Responsável. Professor titular da UFBA, Doutor, Edgar Marcelino de Carvalho Filho. Vide “<i>Curriculum Vitae</i>” apenso.</p>
<p>Instituição. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Serviço de Imunologia, Universidade Federal da Bahia, C-HUPES/SIM/UFBA.</p>
<p>Área do Conhecimento. Medicina, 4.01; Nível D; Grupo III.</p>
<p>Objetivos. Caracterizar a história natural das manifestações clínicas em indivíduos infectados por HTLV-1; determinar a influência da infecção por helmintos na resposta imune e expressão de doença associada à infecção por HTLV-1; Identificar marcadores virais e imunológicos das diversas formas clínicas da infecção causada pelo HTLV-1.</p>
<p>Resumo. O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) infecta 20 milhões de indivíduos em todo o mundo e é o agente causal da Mielopatia associada ao HTLV/Paraparesia espástica tropical (HAMITSP). Salvador-Ba possui a maior prevalência de infecção por HTLV-1 no Brasil. Nos últimos 10 anos temos caracterizado a resposta imunológica em portadores do HTLV-1 e em pacientes com HAMITSP e determinado as bases das alterações imunológicas que aumentam a susceptibilidade de indivíduos infectados por HTLV-1 a desenvolverem estromgiloidiase disseminada. Adicionalmente documentamos que manifestações neurológicas e articulares, periodontite, síndrome seca, manifestações urinárias e disfunção erétil são mais frequentes em portadores do HTLV-1 do que em controles soronegativos. Descrevemos que bexiga neurogênica associada ao HTLV-1 precede o aparecimento da HAMITSP. Usando uma coorte de 500 portadores assintomáticos de HTLV-1, os seguintes desfechos clínicos serão avaliados: bexiga neurogênica associada ao HTLV-1, HAMITSP, e piora de manifestações neurológicas. Estes desfechos serão também comparados em pacientes com e sem infecção por helmintos. A influência da resposta</p>
<p><i>Dr. Edgar Marcelino de Carvalho Filho</i> Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa CEP-MCO-UFBA MCO-UFBA – 11.º andar</p>



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010**

Rua Padre Feijó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde
Cep: 40.119-170 – Salvador-Bahia telefex: (71) 3203-2740 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepemco.ufba.br

imune e de fatores virais na expressão de doença será determinada em um estudo de corte transversal com três grupos de pacientes: 1) Pacientes com bexiga neurogênica associada com HTLV-1; 2) Pacientes com HAMITSP; e 3) Pacientes com infecção assintomática por HTLV-1. Serão determinados os níveis de citocinas pró - inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , IL-17) e de quimiocinas que atraem as células T para sítios de inflamação (CXCL9, CXCL 10), a frequência de células T CD8 expressando IFN- γ e TNF- α . e de citocinas e células que modulam a resposta imune (IL-10, IL-27 células T regulatórias). A carga pró-viral será determinada e o DNA viral será armazenado para estudos futuros com objetivo de avaliar o polimorfismo viral que possa estar associado com a HAM/TSP.

Critérios de inclusão. Indivíduos com infecção pelo HTLV-1 com ou sem doença clínica (Portadores assintomáticos); Indivíduos infectados pelo HTLV-1 com Infecção por Helmintos; Portadores do HTLV-1 com Bexiga Neurogênica; HAM/TSP e Indivíduos Sadios. **Critérios de exclusão.** Mulheres grávidas e crianças menores de 18 anos. **Análise de riscos.** Risco mínimo de coleta de dados do paciente no prontuário e uma coleta de sangue de 30 mls. **Retorno de benefícios para o sujeito e/ou para a comunidade.** Os participantes podem não se beneficiar diretamente do estudo, mas receberão acompanhamento cuidadoso para a infecção do HTLV-1 e suas complicações. Entretanto, como pouco se sabe sobre as manifestações clínicas do HTLV-1, é importante determinar quando as manifestações clínicas estão associadas com a infecção viral. Além disso, o conhecimento sobre a resposta imune e carga pró-viral na infecção por HTLV-1 pode ser utilizada no desenvolvimento de novas estratégias de intervenção. Existem poucos estudos sobre a infecção por HTLV-1 e pouco conhecimento sobre as manifestações clínicas, alterações imunológicas e fatores virais associados com a progressão de infecção para HAMSP. Este estudo permitirá um melhor entendimento da história natural da infecção por HTLV-1.

Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido - O "TCLPE" utiliza uma linguagem acessível para pessoas que não sejam da área de saúde. Contém justificativa, os objetivos são claramente colocados, os procedimentos estão claramente expostos. Riscos e benefícios do projeto estão claramente expostos. Está claramente especificada a participação voluntária no projeto. A confidencialidade das informações colhidas e privacidade dos dados, durante e após o protocolo estão asseguradas. A gratuidade da intervenção está assegurada. O endereço e telefone dos Investigadores estão descritos. O Comitê de Ética não está citado.

Prof. Dr. [Assinatura]
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa - UFBA
Rua Padre Feijó 240, Canela
40.119-170 - Salvador, Bahia



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
 IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Padre Feijó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde
 Cep: 40.110-170 – Salvador-Bahia telefex: (71) 3203-2740 e-mail: cepco@ufba.br homepage: www.cepco.ufba.br

Comentários. Trata-se de um estudo de coorte em que se estuda a resposta imunológica, fatores virais e infecções por helmintos na expressão de doença associada ao HTLV-1. O protocolo está bem argumentado, seus fins são éticos e o conhecimento advindo pode trazer benefícios à comunidade. Protocolo tem valor e pode ser eticamente justificável. Recomenda-se a citação deste Institucional completo e seus respectivos contatos para eventual consulta por parte dos “Investigandos”. **Protocolo aprovável.**

Adm. A. D.

Salvador, 30 de Abril de 2008

Antônio dos Santos Barata
 Professor, Doutor Antônio dos Santos Barata
 Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).