



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME SECA ASSOCIADO AO
HTLV-1 COM RESPOSTA IMUNE E CARGA PROVIRAL**

Clara Mônica Figueredo de Lima

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2012

FICHA CATALOGRÁFICA

L 732 Lima, Clara Mônica Figueredo de ,
Associação entre Síndrome Seca associado ao HTLV- 1 com resposta
imune e carga proviral/ Clara Mônica Figueiro de Lima: Salvador. - [s.n],
2012.
xiv, 68f.

Orientador: Prof.º Dr. Edgar Marcelino de Carvalho.
Co-orientador: Dr. Marcus Miranda Lessa

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) Universidade Federal
da Bahia.

1.HTLV-1.2 Síndrome Seca. 3.Síndrome de Sjogren.4.Síndrome Seca e
HTLV-I I. 5. Citocinas e HTLV-1. I. Universidade Federal da Bahia. II.
Título.

CDU: 578.76
578.27

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME SECA ASSOCIADO AO
HTLV-1 COM RESPOSTA IMUNE E CARGA PROVIRAL**

Clara Mônica Figueredo de Lima

Professor-Orientador: Dr. Edgar Marcelino de Carvalho

Co-orientador: Dr. Marcus Miranda Lessa

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – UFBA, como pré-requisito obrigatório para obtenção do grau de Mestre em Saúde.

Salvador (Bahia), 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME SECA ASSOCIADA AO
HTLV-1 COM RESPOSTA IMUNE E CARGA PROVIRAL**

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros titulares

Prof. Dr. Hélio Lessa

Profa. Dra. Olívia Bacellar

Prof. Dr. Néviton Matos Castro

Membros suplentes

Profa. Dra. Silvane Braga Santos

Prof. Dr. Marcos André Matos de Oliveira

FRONTISPÍCIO

"Desconfie do destino e acredite em você. Gaste mais horas realizando que sonhando, fazendo que planejando, vivendo que esperando... Porque, embora quem quase morre esteja vivo, quem quase vive, já morreu."

Luiz Fernando Veríssimo

DEDICATÓRIA

Ao meu pai e aos meus irmãos por me apoiarem
nos momentos mais importantes da minha vida,
por todo auxílio, amor e compreensão.
E a minha mãe (*in memoriam*), por também estar presente
nesses momentos.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia

- Serviço de Imunologia (SIM)

Banco de Sangue/Serviço de Transfusão de Sangue (STS)

Serviço de Otorrinolaringologia da UFBA

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)
2. Bolsa de Estudo da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)
3. National Institutes of Health (NIH)

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador e professor, Dr. Edgar Marcelino de Carvalho, pelo estímulo, confiança e por sua dedicação nesses dois anos de trabalho conjunto.

AGRADECIMENTOS

Ao meu co-orientador, professor Dr. Marcus Miranda Lessa, pelo estímulo, inspiração, apoio e confiança em todos os momentos, desde o início da minha residência médica de Otorrinolaringologia até a concretização deste trabalho.

Ao Professor Dr. Hélio Andrade Lessa pelos ensinamentos inesquecíveis e exemplo a ser seguido.

Ao Professor Dr. Jamily Oliveira Filho, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela sua gentileza e todo aprendizado durante o curso.

À Dra. Silvane Braga pelo seu inestimável empenho, contribuição e orientação com o banco de dados.

A Anselmo Souza por toda ajuda e paciência com o banco de dados e separação dos soros.

A Davi Tanajura pelo apoio fundamental na análise estatística.

Aos colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pelo aprendizado e alegria do convívio.

A Ana Cibele Barbosa, secretária do Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde, pelo carinho e cuidado.

Aos professores Paulo Machado, Albert Schriefer, Olívia Bacellar e Anibal Neto pela atenção especial e ensinamentos.

Aos colegas do ambulatório multidisciplinar de HTLV pelo incentivo e auxílio durante a realização deste trabalho.

Aos meus queridos amigos que trabalham no serviço de Imunologia: Elbe Mirtes, Cristiano Sampaio, Lucia Reis e Orlando Sanches por estarem sempre empenhados a me ajudar com muito carinho e paciência.

Aos pacientes e seus familiares do ambulatório multidisciplinar de HTLV-1 por estarem dispostos a colaborar com a ciência.

A todas as instituições participantes por possibilitarem a realização deste trabalho.

Aos meus professores de Otorrinolaringologia: Dr. Álvaro Muiños, Dr. Edson Bastos e Dr. Aldo do Valle por sempre acreditarem em mim.

Aos residentes de Otorrinolaringologia por estarem sempre dispostos a me ajudar.

A Raquel Lima Verde e Luana Alves pelo apoio e estímulo.

Aos meus familiares por estarem sempre do meu lado, me ajudando e incentivando nesse percurso.

A todos os meus amigos que sempre me incentivaram e comemoraram comigo cada conquista.

Àqueles que, de forma direta ou indireta, contribuíram com a execução deste trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
I. RESUMO	15
II. ABSTRACT	16
III. OBJETIVOS.....	17
III.1 PRINCIPAL.....	17
III.2 SECUNDÁRIOS	17
IV. INTRODUÇÃO.....	18
V. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
V.1 INTRODUÇÃO	20
V.1.1 Aspectos virológicos	20
V.1.2 Imunopatogênese	22
V.1.3 Diagnóstico da infecção pelo HTLV-1	23
V.1.4 Epidemiologia do HTLV-1	24
V.1.5 Doenças associadas ao HTLV-1	25
V.1.6 Síndrome de Sjögren	27
V.1.7 Síndrome Seca e HTLV-1	28
VI. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.....	30
VI.1 MODELO DE ESTUDO	30
VI.2 PERÍODO DO ESTUDO	30
VI.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO	30
VI.4 AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS.....	33
VII. REVISÃO DA LITERATURA	37
VII.1 ASPECTOS ÉTICOS	37
VIII. RESULTADOS	38
IX. DISCUSSÃO.....	46
X. PERSPECTIVAS DE ESTUDO.....	52
XI. CONCLUSÕES	53
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXOS	63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com e sem Síndrome Seca associada ao HTLV-1	40
Tabela 2 – Prevalência das comorbidades nos pacientes com e sem Síndrome Seca infectados pelo HTLV-1	41

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Total de pacientes infectados pelo HTLV-1 com EDSS menor ou igual a 2.....	38
Gráfico 2: Produção de TNF- α nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca.....	42
Gráfico 3: Produção de INF- γ nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca.....	43
Gráfico 4: Produção de IL-5 nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca.....	43
Gráfico 5: Produção de IL-10 nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca.....	44
Gráfico 6: Carga proviral nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANTI-SS-A	Autoanticorpo relacionado à Síndrome de Sjögren A
ANTI-SS-B	Autoanticorpo relacionado à Síndrome de Sjögren B
ATLL	Leucemia/linfoma de células T do adulto
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
C-HUPES	Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
CMSP	Células mononucleares do sangue periférico
DIH	Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EBV	Virus Epstein-Barr
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EDSS	Escala de capacidade funcional ampliada
ENV	Envelope
HAM/TSP	Mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia Espástica Tropical
HAU	Uveíte associada ao HTLV-1
HCV	Vírus C da hepatite
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrópico Humano de células T
HTLV-I	Vírus Linfotrópico Humano de células T do tipo 1
HTLV-II, III	Vírus Linfotrópico Humano de células T do tipo 2,3
IFN-γ	Interferon-gama
IL	Interleucina

IL-5	Interleucina 5
IL-10	Interleucina 10
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IR	Imunofluorescência
LTR	Sequências terminais repetitivas
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação de polimerização em cadeia
RNA	Ácido ribonucléico
RIPA	Radioimunoprecipitação
STS	Serviço de transfusão de sangue
SS	Síndrome de Sjögren
Tax	Ativador transcricional da região Px
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th1, Th2	Célula T <i>helper</i> do tipo 1, 2
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral- α
UFBA	Universidade Federal da Bahia
WB	Western blot

I. RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME SECA ASSOCIADO AO HTLV-1 COM RESPOSTA IMUNE E CARGA PROVIRAL. Introdução: O vírus linfotrófico de células T do tipo 1 (HTLV-1) infecta cerca de 20 milhões de pessoas em todo o mundo. E está associado à leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), à mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), à uveíte associada ao HTLV-1 (HAU) e à dermatite infecciosa (DIH). Porém a associação entre Síndrome de Sjögren e HTLV-1 ainda não está bem esclarecida, principalmente em relação aos aspectos virais e imunológicos em pacientes sem mielopatia. **Objetivo:** Determinar a influência de fatores imunológicos e carga proviral na Síndrome Seca (SS) associada ao HTLV-1 em indivíduos sem mielopatia. **Desenho do estudo:** Estudo de corte transversal com comparação de proporção entre dois grupos infectados pelo HTLV-1 com e sem diagnóstico de Síndrome Seca. **Metodologia:** Estudo foi realizado no ambulatório multidisciplinar de HTLV-1 do Serviço de Imunologia – Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), entre 2009 a 2011. Foram analisados, através de um banco de dados, a carga de DNA proviral e a produção de citocinas como IFN- γ , TNF- α , IL-10 e IL-5 de indivíduos infectados pelo HTLV-1, com e sem Síndrome Seca com EDSS \leq 2. **Resultados:** De um total de 272 pacientes com EDSS \leq 2, 59 (21,7%) apresentavam Síndrome Seca e 213 (78,3%) sem Síndrome Seca. Sendo que a produção de TNF- α e IFN- γ foi mais elevada no grupo com SS, com valores de $p=0,0003$ e $0,01$, respectivamente. Os níveis de IL-5 também foram mais elevados no grupo com Síndrome Seca, sendo estatisticamente significativo, $p<0,005$. O mesmo ocorreu com a produção de IL-10, sendo mais elevada no grupo com SS, porém sem significância estatística, $p>0,05$. Em relação à carga proviral, foi maior no grupo sem Síndrome Seca, $p<0,05$. **Conclusões:** Em indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem mielopatia (HAM/TSP) foi observada a existência de uma associação entre produção de citocinas inflamatórias com a ocorrência de Síndrome Seca. Entretanto não foi documentada elevação da carga proviral em indivíduos com Síndrome Seca associada ao HTLV-1.

Palavras-chave: 1. HTLV-1; 2. Síndrome Seca; 3. Síndrome de Sjögren; 4. Síndrome Seca e HTLV-1; 5. Citocinas e HTLV-1

II. ABSTRACT

Association between sicca syndrome associated with HTLV-1 proviral load and immune response. Background: The T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infects about 20 million people worldwide. It is associated with adult T-cell leukemia / lymphoma (ATLL), HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), uveitis associated with HTLV-1 (HAU) and infective dermatitis (IDH). However, the association between Sjögren's syndrome and HTLV-1 is not well understood, especially with regards to viral and immunological aspects in patients without myelopathy. **Objective:** To determine the influence of immunological factors and proviral load in sicca syndrome (SS) associated with HTLV-1 in patients without myelopathy. **Design:** Cross-sectional study with comparison of proportions between two groups infected with HTLV-1 with and without a diagnosis of sicca syndrome. **Methodology:** Study was conducted at HTLV-1 multidisciplinary out patient clinic of Service of Immunology - University Hospital Professor Edgard Santos (HUPES), from 2009 to 2011. Analysis was conducted in individuals infected with HTLV-1, with and without sicca syndrome with EDSS ≤ 2 , using a database with the following data: DNA proviral load and production of cytokines such as IFN- γ , TNF- α , IL-10 and IL-5. **Results:** There were a total of 272 patients with EDSS ≤ 2 , 59 with sicca syndrome and 213 without sicca syndrome. The production of TNF- α and IFN- γ was higher in the group with SS, with $p = 0.0003$ and 0.01 respectively. The levels of IL-5 were also higher in the group with sicca syndrome, being statistically significant, $p < 0.005$. The same occurred with the production of IL-10, being higher in the group with SS, but without statistical significance, $p > 0.05$. Proviral load was higher in the group without sicca syndrome, $p < 0.05$. **Conclusions:** In individuals infected with HTLV-1 without myelopathy (HAM / TSP), it was observed an association between inflammatory cytokine production and the occurrence of sicca syndrome. However it was not detected an increase in proviral load in individuals with sicca syndrome associated with HTLV-1.

Keywords: 1. HTLV-1, 2. sicca syndrome, 3. Sjögren's Syndrome, 4. sicca syndrome and HTLV-1, 5. Cytokines and HTLV-1

III. OBJETIVOS

III.1 PRINCIPAL

- Determinar a influência de fatores imunológicos e carga proviral na Síndrome Seca associada ao HTLV-1.

III.2 SECUNDÁRIOS

- Avaliar a associação entre produção de citocinas e Síndrome Seca em indivíduos infectados pelo HTLV-1;
- Avaliar em pacientes com HTLV-1 a associação entre Síndrome Seca e carga proviral;
- Determinar a presença de autoanticorpos em pacientes com Síndrome Seca associada ao HTLV-1.

IV. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano identificado. Tem a capacidade de alterar a função dos linfócitos T CD4+ causando elevação da produção de citocinas pró-inflamatórias *Th1*, principalmente o IFN- γ . Infecta cerca de 20 milhões de pessoas em todo o mundo e as maiores prevalências são encontradas no Japão, África, América Central e América do Sul (Edlich *et al.*,2000). No Brasil, uma das prevalências mais elevadas é na cidade de Salvador, com cerca de 1,76% da população infectada (Dourado *et al.*,2003). As principais doenças associadas ao HTLV-1 são leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), além da uveíte associada ao HTLV-1 (HAU) e a dermatite infecciosa (DIH) que são doenças claramente relacionadas ao vírus (La Grenade *et al.*,1990; Pinheiro *et al.*,1995; Proeitti *et al.*,2005). Porém outras doenças ainda necessitam de mais esclarecimentos sobre essa associação, é o caso da artropatia associada ao HTLV-1, tireoidite, polimiosite e Síndrome de Sjögren (Eguchi *et al.*,1992).

A Síndrome de Sjögren é uma exocrinopatia crônica, com provável etiologia autoimune com infiltração linfocitária das células epiteliais ductais. Pode ser uma doença primária das glândulas exócrinas ou secundária, quando está associada a outras doenças autoimunes (Asmussen & Bowman,2001), em que os principais órgãos afetados são as glândulas salivares e lacrimais, levando a um quadro clínico de xerostomia (boca seca) e xeroftalmia (olho seco), mas, também, pode acometer outras glândulas exócrinas (Felberg & Dantas,2006). No entanto algumas infecções virais e bacterianas têm sido relacionadas com a Síndrome de Sjögren, é o caso da infecção pelo vírus C da hepatite (VHC), citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Baar (EBV) e *Helicobacter pilory* (Aragona,1999; Fox,1998; Fox,2005).

A associação entre Síndrome de Sjögren e infecção pelo HTLV-1 começou a ser descrita na década de 80 (Vernant *et al.*,1988). Desde então, vários estudos vêm confirmando essa associação (Vernant,1988; Eguchi *et al.*,1992, Mariette *et al.*,1993; Mariette,2000). Entretanto a maioria dos trabalhos sobre a imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1 tem sido feita em pacientes HAM/TSP, em que, nesse caso, a produção de citocinas inflamatórias é mais elevada do que em portadores assintomáticos (Banghan,2000b). Considerando que a imunopatogênese da Síndrome Seca associada ao HTLV-1 esteja relacionada com uma resposta imune exacerbada contra antígenos virais presentes em células de glândulas salivares, **a principal hipótese desse estudo é que exista uma associação entre produção exacerbada de citocinas inflamatórias (Interferon- γ e TNF- α) e carga proviral com a Síndrome Seca associada ao HTLV-1 em indivíduos sem mielopatia.**

V.REVISÃO DA LITERATURA

V.1 INTRODUÇÃO

V.1.1 Aspectos virológicos

O vírus da célula T humana tipo 1 (HTLV-1- Human T cell limphotropic) foi o primeiro retrovírus humano descoberto. O vírus foi isolado pela primeira vez em 1980, nos Estados Unidos, em um paciente com linfoma cutâneo de células T, que também era conhecido como micose fungoide ou leucemia de células T de Sezary (Poeiz *et al.*,1980). Em 1981 esse vírus foi isolado e descrito no Japão (Hinuma *et al.*,1981) em um paciente adulto com leucemia de células T, sendo, então, denominado de linfoma/leucemia de células T do adulto(ATLL) (Yoshida Miyoshi *et al.*,1992; Takatsuki,2005). Mais tarde, em 1985, um estudo realizado na Martinica demonstrou a associação entre o HTLV-1 e uma mielopatia crônica progressiva, conhecida como paraparesia espástica tropical (TSP). Pouco tempo depois, esse mesmo tipo de mielopatia crônica associado ao HTLV-1 foi descrito por pesquisadores japoneses e recebeu a denominação de “mieolopatia associada ao HTLV-1” (“HTLV-1 associated myelopathy”-HAM) (Osame *et al.*,1986). Então, como se tratava da mesma patologia associada ao mesmo vírus, foi adotado o termo HAM/TSP. O HTLV-1 apresenta seis subtipos, que são: o subtipo A, que é o subtipo cosmopolita e mais disseminado (Seiki *et al.*,1982), os subtipos B, D, F da África Central, subtipo C da Melanésia (Gessain *et al.*,1991; Sherman *et al.*, 1982) e o subtipo E, originado da região Sul e da África Central (Slattery *et al.*,1999).

O vírus da célula T humana tipo 2 (HTLV-2- Human T cell lymphotropic) foi descoberto em 1982 em um paciente com tricoleucemia (leucemia de células pilosas) (Takatsuki,2005). Apresenta três subtipos genéticos distintos (Gessain *et al.*,1991), com homologia genética de 65 a 70% com o HTLV-1 (Feuer & Green,2005), e parece estar associado a desordens neurológicas e proliferativas (Nedir *apud* Hemominas,2010).

Em 2005 foram descritos outros dois tipos de HTLV, o HTLV-3 e o HTLV-4, oriundos da África Central (Callatni *et al.*,2005). No entanto, esses retrovírus ainda não foram associados com doenças em humanos e não se sabe ao certo se podem ser transmitidos pessoa a pessoa (Mahieux & Gessain,2005).

O HTLV apresenta estrutura semelhante à de outros retrovírus. Com uma construção complexa do tipo C, pertence à família *Retroviridae* e ao gênero Deltaretrovírus (Kroon *apud* Hemominas,2010). Sua estrutura é esférica, com aproximadamente 100 a 110 nanômetros de diâmetro, formada por um envelope glicoproteico, uma capsídeo icosaédrica que constitui o seu cerne. Esta estrutura contém no seu interior o genoma viral, que é composto por dois segmentos de ácido ribonucleico (RNA) lineares, idênticos e não complementares, associados a várias proteínas básicas, além de outras proteínas, como a transcriptase reversa e a integrase, que são cruciais no mecanismo de integração do DNA proviral no genoma da célula hospedeira (Nejmeddine *et al.*,2011).

O genoma proviral do HTLV-1 possui quatro regiões genômicas: gag, pol, env, flanqueadas por sequências terminais repetitivas, LTR (*long terminal repeat*), com função estrutural, que codificam, respectivamente, proteínas do core, transcriptase reversa e proteínas do envelope (Banghan,2003). A região X contém os genes tax e rex, que possuem função regulatória. A região pX codifica as proteínas de regulação, p40(tax), p27(rex), p21, p12 e p13. A proteína tax é essencial para replicação viral e transformação dos linfócitos devido ao seu efeito pleiotrópico. Essa proteína tem a capacidade de ativar vias de transcrição celular e

induzir a expressão de citocinas e receptores envolvidos no crescimento e proliferação de células T (Kim *et al.*,1990; Martins *et al. apud* Hemominas,2010).

Além disso, tem a capacidade de desativar a proteína p53 e, com isso, pode inibir o reparo do DNA e a morte celular programada (Yoshida, 2001; Martins *et al. apud* Hemominas, 2010). A proteína rex é essencial para a replicação viral do HTLV, controla a tradução do RNAm viral e codifica as proteínas gag, pol e env e inibe o RNAm das proteínas rex e tax. Ou seja, o gene rex favorece a expressão de proteínas estruturais em detrimento das proteínas regulatórias (Martins *et al. apud* Hemominas,2010).

V.1.2 Imunopatogênese

O HTLV-1 infecta principalmente células T CD4+ e CD8+, porém pode infectar outros tipos de células, como linfócitos T, B, monócitos, fibroblastos e células dentríticas (Nejmeddine *et al.*,2011), que são células importantes na regulação do sistema imunológico. O DNA proviral se transfere de célula a célula por proliferação da célula infectada e também pelo mecanismo de "sinapse virológica", em que ocorre a fusão de células infectadas com células não infectadas por polarização, pois existe pouco vírus livre no plasma (Nejmeddine *et al.*,2011).

Desse modo, a medida da carga viral, denominada de carga proviral na infecção pelo HTLV-1, é determinada pelo número de cópias de DNA proviral por um determinado número de células (Martins *et al. apud* Hemominas,2010). A carga proviral é um importante marcador na patogênese da HAM/TSP e outras doenças, como artrite reumatoide e uveíte (Ono *et al.*,1998; Yakova *et al.*,2005; Bangham,2000b), pois ela se encontra mais elevada em

indivíduos com HAM/TSP, ATLL e doenças inflamatórias quando comparado com indivíduos assintomáticos (Martins *et al. apud* Hemominas,2010).

Na infecção do HTLV-1 são produzidos espontaneamente pelos linfócitos T elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias pela via Th1, como IFN- γ e TNF- α , e, em menor quantidade, IL-5 e IL-10, que são citocinas com perfil Th2 (Carvalho *et al.*,2001). A IL-10 é uma importante inibidora de citocinas pró-inflamatórias e da polarização Th1 *in vitro* e *in vivo* (Brito-Melo *et al.*, 2007). Porém esse efeito inibidor, principalmente sobre IFN- γ , só foi observado com concentrações elevadas dessa citocina.

Entretanto em portadores assintomáticos os níveis dessas citocinas podem variar, como é o caso do IFN- γ , que apresentou elevados, e ao mesmo tempo baixos níveis de produção (Carvalho *et al.*,2001).

V.1.3 Diagnóstico da infecção pelo HTLV-1

O diagnóstico da infecção pelo HTLV é realizado através de testes sorológicos que detectam a presença de anticorpos séricos específicos contra o vírus. O método mais utilizado para triagem sorológica do HTLV é o ensaio imunoenzimático (ELISA, *enzyme linked immuno sorbent assay*), que é um teste rápido e com boa sensibilidade, porém com valor preditivo positivo baixo, e esse método não diferencia a infecção pelo HTLV-1 ou HTLV-2. A confirmação e diferenciação entre HTLV-1/HTLV-2 é feita através do teste de Western blot (WB), que apresenta uma elevada especificidade (Veronesi & Focaccia,2000), mas, também, pode ser realizada pela imunofluorescência (IF) ou pela radioimunoprecipitação (RIPA). E quando o WB é indeterminado a determinação do DNA proviral, através da cultura de células

mononucleares obtidas de sangue periférico (PBMC) pela técnica de reação de cadeia de polimerase (PCR), é o método utilizado (Ehrlich *et al.*, 1989).

V.1.4 Epidemiologia do HTLV-1

Os aspectos epidemiológicos do HTLV-1 vêm sendo estudados ao longo de 30 anos. Esse retrovírus apresenta uma distribuição global, entretanto as taxas de soroprevalência variam muito de acordo com a área geográfica, as condições socioeconômicas, comportamentais e grupo racial das populações estudadas. Parece que a origem da infecção pelo vírus é da África e, nos séculos XVI e XVII, se estendeu para as ilhas do Caribe, através do tráfico de escravos, e para o Japão, pelos navios portugueses (Soares *et al.*, 2001). Estima-se que cerca de 10 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo (Edlich *et al.*, 2000), sendo que as regiões com endemicidade elevada para o vírus são o sudoeste do Japão, com taxa de prevalência de 10% (Muller *et al.*, 1996), Caribe (6%) (Murphy *et al.*, 1991; Proeitti *et al.*, 2005), África subsaariana (5%) (Dumas *et al.*, 1991; Sarkodie *et al.*, 2001) e Irã e Melanésia (menos que 5%) (Manns & M Hisada, 1999). Na América do Sul, os principais focos endêmicos são encontrados no Peru, Colômbia, Argentina e Brasil (Galvão-Castro *et al.*, 1997). O Brasil apresenta uma distribuição heterogênea de soropositividade para o HTLV-1 e HTLV-2 ao longo do seu território, sendo que as maiores taxas de soroprevalência são encontradas nos estados das regiões Nordeste e Norte. Estudos mostram que a taxa de prevalência nacional é em torno de 0,45% em doadores de sangue (Galvão-Castro *et al.*, 1997) e que a cidade de Salvador apresenta a prevalência mais elevada do país, a qual varia de 1,4% a 1,8% (Galvão-Castro *et al.*, 1997; Dourado *et al.*, 2003).

As principais vias de transmissão conhecidas do HTLV-1 são pela amamentação natural, por relação sexual e via parenteral através de transfusão, com soroconversão de 40 a 60% (Mans *et al.*,1992; Perez *et al.*,2007), ou por compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas. A via transplacentária é considerada rara (Ribeiro *et al. apud* Hemominas,2010), enquanto a transmissão através do aleitamento natural ocorre em torno de 20% das crianças amamentadas e está associada à carga proviral e aleitamento prolongado (Ureta-Vidal *et al.*,1999). A transmissão intrauterina ou periparto parece ser menos comum.

Em relação aos dados epidemiológicos referentes à idade e ao sexo, as taxas de soroprevalência do HTLV-1 são maiores no sexo feminino e aumentam com a idade (Kajiyama *et al.*,1986; Murphy *et al.*,1991; Mueller *et al.*,1996). O aumento da prevalência com o envelhecimento pode ser justificado pelo acúmulo de soroconversões ao longo da vida, pelo efeito da idade-coorte, explicado pelos novos casos de infecção pelo HTLV-1 ou diminuição da prevalência nas últimas décadas e pela soroconversão tardia (Blattner *et al.*, 1986; Murphy *et al.*,1991; Proietti *et al.*,2005). Já a prevalência aumentada no sexo feminino pode estar relacionada com a transmissão homem-mulher durante o coito e fatores hormonais (Kaplan *et al.*,1996; Proietti *et al.*,2005).

V.1.5 Doenças associadas ao HTLV-1

O risco de doenças associadas ao HTLV-1 varia bastante de acordo com área geográfica, sendo que a maioria dos pacientes infectados por esse vírus permanece no estado assintomático e apenas 5% desenvolvem doenças. Ainda não se sabe, entretanto, o que ocasiona a mudança de estado de portador do vírus para o desenvolvimento de doenças (Manns *et al.*,1999).

As principais doenças associadas ao HTLV-1 são ATLL e HAM/TSP, presentes em todas as áreas endêmicas (Proietti *et al.*,2005). No entanto, doenças como uveíte (Pinheiro *et al.*,1995; Mochizuki,1992) e dermatite infecciosa (La Grenade *et al.*,1990) também têm sido associadas comprovadamente à infecção por esse vírus. Entretanto outras patologias, como polimiosite (Beilke *et al.*,1996), sinovite (Sowa,1992), tireoidite (Kawai *et al.*,1992), pneumonia broncoalveolar (Kimura,1992) e Síndrome de Sjögren ainda necessitam de estudos que esclareçam essa associação (Eguchi, *et al.*,1992, Matsuoka,1992).

A ATLL foi a primeira neoplasia associada a um retrovírus. É uma patologia maligna de células T periféricas associada à infecção pelo HTLV-1 (Fisher *et al.*,2005) e tem uma incidência cumulativa 1 a 5% para ambos os sexos em regiões endêmicas (Murphy *et al.*,1989). Apresenta período de latência prolongado, em torno de 10 a 40 anos, com quatro formas clínicas distintas: indolente, crônica, aguda e linfomatosa (Loureiro & Lopes *apud* Hemominas,2010). Além disso, tem um prognóstico desfavorável, principalmente nas formas aguda e linfomatosa.

A HAM/TSP manifesta-se como uma doença lentamente progressiva, desminielizante, que envolve a substância branca dos funículos laterais da medula espinhal (Romanelli *et al. apud* Hemominas,2010). É mais prevalente em mulheres, por volta da terceira e quarta décadas de vida, e ocorre em 1 a 5% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Carod-Artal *et al.*,2008). O diagnóstico se baseia em critérios clínicos e laboratoriais. O quadro clínico caracteriza-se por dor lombar, parestesias de membros inferiores e dificuldade para deambular, associado à hiper-reflexia e sinais de liberação piramidal (Castro-Costa *et al.*,2006; Caskey *et al.*,2007).

A imunopatogênese da HAM/TSP está relacionada com o desequilíbrio da resposta imune e aumento da carga proviral. Com elevação na produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ , quando comparado com portadores assintomáticos (Banghan,2000b).

V.1.6 Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren (SS), descrita pelo oftalmologista sueco Henrik Sjögren em 1933, é uma doença inflamatória crônica de provável etiologia autoimune, lentamente progressiva e que afeta principalmente as glândulas exócrinas. As glândulas salivares e lacrimais são os órgãos mais acometidos, desencadeando um quadro de xerofthalmia (olho seco) e xerostomia (boca seca) (Felberg & Dantas,2006). A SS pode ser primária das glândulas exócrinas, conhecida como SS primária, ou estar associada a outras doenças autoimunes, como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, esclerodermia e Doença de Graves, classificada como SS secundária (Asmussen & Bowman,2001). Além dessas doenças, infecções virais prévias, como infecções pelo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes vírus humano, vírus da hepatite C têm sido bastante associadas com essa síndrome (Abe *et al.*,1999; Felberg & Dantas,2006). Apresenta uma distribuição mundial, com prevalência geral de 0,5 a 2,7%, podendo atingir todos os grupos etários, mas com predominância na 4ª e 5ª décadas de vida, e predileção pelo o sexo feminino (9 mulheres: 1 homem) (Tzioufas & Moutsopoulos,1998).

A fisiopatologia ainda apresenta pontos não esclarecidos, porém, sabe-se que ocorre uma ativação policlonal dos linfócitos B, que se transformam em plasmócitos e produzem anticorpos contra antígenos do epitélio dos ácinos e dos ductos das glândulas exócrinas. Ocorre, também, estimulação dos linfócitos T supressores perpetuando a atividade dos linfócitos B ativados e aumentando ainda mais a agressão tecidual (Yamamoto,2003). O quadro clínico está mais relacionado com envolvimento das glândulas salivares e lacrimais. O envolvimento de órgãos viscerais é mais raro, porém pode afetar órgãos como o sistema nervoso central, periférico, sistema respiratório, pele e rins (Alexander,1993; Coelho *et al.*,2001). Os sintomas oculares estão relacionados à diminuição da produção do filme

lacrimal, com ardor, prurido, sensação de corpo estranho ou areia nos olhos e fotofobia. Já as manifestações orais incluem: secura da boca, sensação de queimadura, disfagia, podendo haver estomatite, cárie dentária, halitose, lábios secos, pele perioral redundante e queilose angular, além de anomalias do paladar e cheiro (Alexander,1993; Coelho *et al.*,2001). O diagnóstico é realizado de acordo com os critérios europeus modificados pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu 2002 (Vitalli *et al.*,2002), que tem como critérios diagnósticos avaliação de sinais e sintomas orais e oculares, além de achados histopatológicos e dosagem de autoanticorpos.

V.1.7 Síndrome Seca e HTLV-1

Já está bem documentado que as principais doenças associadas ao HTLV-1 são a HAM/TSP e leucemia de células T do adulto. Embora essas doenças ocorram em menos de 5% de indivíduos infectados, outras manifestações clínicas têm sido observadas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Em um estudo de corte transversal realizado em nosso meio, comparando manifestações clínicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem HAM/TSP com controles soronegativos, foi observado que indivíduos infectados por esse vírus apresentavam frequência mais elevada de queixas neurológicas, manifestações urinárias, doença periodontal, doença articular e secura da boca e olhos (Caskey *et al.*,2006). Infecção por retrovírus vem recebendo atenção crescente na indução do fenômeno de autoimunidade, pois, ao infectar células do sistema imune, podem causar uma hiperestimulação das células T, excesso na produção de anticorpos ou linfomas (Yamano *et al.*,1997).

A primeira descrição de Síndrome de Sjögren associada à infecção pelo HTLV-1 foi realizada em 1988 por Vernant e colaboradores (Vernant *et al.*,1988). Há vários estudos documentando a associação entre Síndrome de Sjögren e infecção pelo HTLV-1 (Terada *et*

al.,1994; Vernant *et al.*,1988). Hajjar e colaboradores (1995) demonstraram uma frequência de 78% de Síndrome Seca em portadores de HTLV-1 (Hajjar *et al.*,1995). Nesse mesmo ano, Cartier & Castilho reportaram que 29,1% dos pacientes com HAM/TSP apresentavam inflamação das glândulas salivares e lacrimais (Cartier & Castilho,1995). Também foi reportada uma elevada prevalência de Síndrome de Sjögren em pacientes infectados pelo HTLV-1 sem mielopatia (Terada *et al.*,1994). Nesse período, foi também descrita uma alta prevalência de infecção viral (20%) em mulheres com artrite reumatóide comparada (4,2%) em doadoras de sangue sem artrite reumatóide (Eguchi *et al.*,1996). Estas associações de artrite reumatóide e Síndrome de Sjögren com o HTLV-1 induziram à hipótese de que fenômenos autoimunes associados a esse vírus estivessem relacionados com doenças associadas ao HTLV-1. Contribuiu, também, para este pensamento a documentação de infiltrados linfocitários focais e peridutcais em tecidos de glândulas salivares, aspecto este indistinguível da histopatologia da Síndrome de Sjögren clássica (Cartier & Castilho,2005).

Todavia, mais recentemente, o papel da patogênese da Síndrome Seca associada ao HTLV-1 tem sido questionado. Inicialmente pela baixa prevalência de autoanticorpos nesses casos, e, posteriormente, pela documentação da expressão da proteína tax do HTLV-1 em glândulas acinares de pacientes com Síndrome Seca associada ao HTLV-1 (Yamano *et al.*,1997), em que os produtos do gene tax poderiam funcionar como autoantígenos ou levar à ativação de células T auto-reativas (Sasaki *et al.*,2000).

Os principais estudos sobre a imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1 têm sido feitos em pacientes com HAM/TSP. Nesse caso, a produção de IFN- γ e TNF- α é mais elevada em pacientes com HAM/TSP do que em portadores de HTLV-1. Como mostrado em um trabalho prévio realizado em nosso meio por Giozza em 2006, em que a frequência de Síndrome Seca foi maior nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 do que em controles HTLV-1 soronegativos, e maior entre os pacientes com HAM/TSP do que em portadores assintomáticos (Giozza,2006). Tem sido observado, também, que a carga proviral em pacientes HAM/TSP é mais elevada do que em portadores assintomáticos (Banghan,2000b).

VI. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

VI.1 MODELO DE ESTUDO

Estudo de corte transversal com comparação de proporção entre dois grupos infectados pelo HTLV-1 com e sem diagnóstico de Síndrome Seca.

VI.2 PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no período de outubro de 2009 a setembro de 2011.

VI.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1:

O Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 do Serviço de Imunologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES) atende indivíduos infectados pelo HTLV-1 referenciados de dois bancos de sangue do Instituto de Hematologia da Bahia (IHEBA) e do Serviço de Transfusão de Sangue (STS) da cidade de Salvador, Bahia. Além disso, uma proporção pequena de pacientes (menos de 20%) é referenciada de outros

ambulatórios do C-HUPES. Todos os pacientes possuem o diagnóstico de HTLV-1, através da presença de anticorpos contra o vírus detectado por ELISA e confirmado por Western blot.

O ambulatório possui uma equipe multidisciplinar formada de 01 imunologista clínico, 01 infectologista, 02 neurologistas, 01 hematologista, 01 reumatologista, 02 urologistas, 01 otorrinolaringologista, 01 dentista e 02 psicólogos sob a coordenação do pesquisador Dr. Edgard Marcelino de Carvalho. Além disso, todos esses pacientes preenchem um questionário administrado por um entrevistador sobre sintomas e são submetidos a exame físico geral, otorrinolaringológico e neurológico. No exame neurológico são utilizadas duas escalas para classificar os pacientes com HAM/TSP, a escala OMDS “Osame Motor Dysfunction Scale” (Osame *et al.*,1990) e a escala EDSS “Extended Disability Status Scale” (Kurtzke,1983). A OMDS avalia, sobretudo, a disfunção de marcha, enquanto a EDSS geralmente é utilizada em grandes estudos multicêntricos para estadiar o grau de incapacidade do paciente e é a mais difundida para a avaliação da esclerose múltipla, em que vários sistemas funcionais são avaliados para determinar a gravidade da doença. Possui vinte itens com escores variando de 0 a 10, com pontuação aumentando em meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente (Kurtzke,1983).

Nos exames otorrinolaringológico e odontológico foram realizadas a otoscopia, a rinoscopia anterior e a orofaringoscopia com exame da mucosa oral e do estado dentário, além de realizada a medida do fluxo salivar.

Definição de Caso

Grupo 1 – Indivíduos infectados pelo HTLV-1 com Síndrome Seca: com escore menor ou igual a 2 pela escala EDSS, que apresentavam evidência de secura na boca no exame oral e diminuição do fluxo salivar.

Grupo 2 – Indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem Síndrome Seca: com escore EDSS menor ou igual a 2, que não apresentavam evidência de secura bucal e fluxo salivar normal.

Critérios de Inclusão

1. Pacientes de ambos os sexos e com idade ≥ 18 e ≤ 60 anos;
2. Diagnóstico confirmado por Western blot de infecção por HTLV-1;
3. Avaliação do comprometimento neurológico pela escala EDSS.

Critérios de Exclusão

1. Pacientes em uso de drogas sabidamente hiposalivantes;
2. Pacientes submetidos à radiação para tratamento de malignidades da região de cabeça e pescoço;
3. Pacientes que preenchem os critérios para HAM/TSP;
4. Sorologia negativa ou indeterminada pelo Western blot;
5. Sorologia negativa para HIV.

VI.4 AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

VI.4.1 Exame da mucosa oral

A determinação da Síndrome Seca foi feita com base nos sintomas de boca seca (xerostomia), no exame da mucosa oral e na medida do fluxo salivar. Em relação à xerostomia, os pacientes frequentemente exibem secura nos lábios, língua e faringe e a consequente sensação dolorosa e de ardor da mucosa que dificulta a fala, a mastigação, a deglutição e digestão dos alimentos.

O exame da mucosa oral normalmente revela a presença de uma saliva viscosa e espumosa e a língua pode apresentar-se fissurada e despapilada. O método utilizado para medida do fluxo salivar foi o teste de Saxon (g/2min), que é um método em que a saliva é quantificada por pesagem de uma gaze esterilizada antes e após a mastigação da mesma, realizada durante dois minutos (Kohler & Winter, 1985).

VI.4.2 Estudo imunológico

Dosagem de Citocinas por ELISA

As citocinas (IFN- γ , TNF- α e IL-10) foram determinadas no sobrenadante de culturas de células mononucleares de sangue periférico (CMSP) utilizando o método de ELISA “sandwich”. Foram utilizados reagentes comercialmente disponíveis (Pharmingen,

San Diego, CA, USA) e o resultado expresso em pg/mL, utilizando uma curva padrão construída com citocinas recombinantes.

Determinação da carga proviral

A carga de DNA proviral de HTLV-1 em PBMC foi mensurada por PCR em tempo real, utilizando o detector de sequências ABI PRISM 7700 (Applied Biosystems, Foster City, CA), como descrito previamente por Nagai *et al.* (1998). O DNA foi extraído de 1×10^6 células utilizando o Kit de extração Puregene DNA Isolation Kit (Gentra, Minneapolis, MN), de acordo com as instruções do fabricante, e 100ng da solução de amostra de DNA foram analisadas. O valor da carga proviral será calculado pela seguinte fórmula: número de cópias de HTLV-1 (*pX*) por 100 células = (número de cópias de *pX*) / (número de cópias de β -actina / 2) x 100.

Dosagem de autoanticorpos

Foi realizada a dosagem de autoanticorpos pelo método da fluorimetria. Estes exames foram realizados por serviços terceirizados pelo laboratório do C-HUPES.

Outros exames laboratoriais

Todos os pacientes apresentavam sorologias para o vírus da hepatite B e C e para o vírus da Imunodeficiência adquirida (HIV) pelo método de quimiluminescência. Estes exames também eram realizados por serviços terceirizados pelo laboratório do C-HUPES.

Fonte de Dados

As variáveis utilizadas no estudo foram retiradas do banco de dados de pacientes com sorologia positiva para HTLV-1 do serviço de Imunologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, da UFBA. Neste banco de dados apresentam-se variáveis de anamnese, exame físico, exames laboratoriais, sorologias, carga proviral e dosagens de citocinas.

Teste de Hipóteses

H0: A produção de citocinas inflamatórias e carga proviral em pacientes com Síndrome Seca associada ao HTLV-1 = A produção de citocinas inflamatórias e carga proviral em pacientes sem Síndrome Seca associado ao HTLV-1.

H1: A produção de citocinas inflamatórias e carga proviral em pacientes com Síndrome Seca associada ao HTLV-1 \neq A produção de citocinas inflamatórias e carga proviral em pacientes sem Síndrome Seca associada ao HTLV-1.

Cálculo Amostral

Nossos dados preliminares indicavam que a produção de TNF- α em pacientes com Síndrome Seca correspondiam a 1,4 vezes a produção de TNF- α em pacientes sem Síndrome Seca. Baseado nesses dados com um poder de 80% e um alfa de 0,05, seriam necessários 55 indivíduos em cada grupo.

Análise dos Dados

A comparação da média da idade nos dois grupos (com e sem Síndrome Seca) foi feita pelo teste 't'. As outras variáveis quantitativas não seguem a distribuição normal e, portanto, foram comparadas nos dois grupos pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney (Z). A associação entre variáveis qualitativas foi feita pelo teste de qui-quadrado (χ^2).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS versão 11.5. O nível de significância adotado foi de 5%.

VII. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão foi realizada com base em trabalhos científicos que abordaram o tema em questão. A pesquisa foi feita em base de dados Medline e Lilacs utilizando as palavras-chaves “HTLV-1 and sicca syndrome”, “HTLV-1 and Sjögren syndrome”, “HTLV-1 and cytokines” e “HTLV-1 and proviral load”. Termos similares foram pesquisados em português no banco de dados Scielo. Os trabalhos selecionados foram os publicados no período de 1980 a 2011. Alguns livros textos foram consultados, assim como teses e dissertações sobre o tema.

VII.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz, em 27/09/2004, e pelo CEP da Maternidade Climério de Oliveira, em 23/09/2008.

VIII. RESULTADOS

A análise do banco de dados revela que dos 474 pacientes infectados pelo HTLV-1 a Síndrome Seca está presente em 187 pacientes (39,4%).

Foram incluídos 272 pacientes no estudo que obedeciam aos critérios da escala de EDSS \leq 2. Desses, 59 pacientes (21,7%) apresentavam Síndrome Seca. Portanto, as análises apresentadas a seguir se baseiam nesses 272 pacientes (**Gráfico 1**).

Total de pacientes com EDSS \leq 2

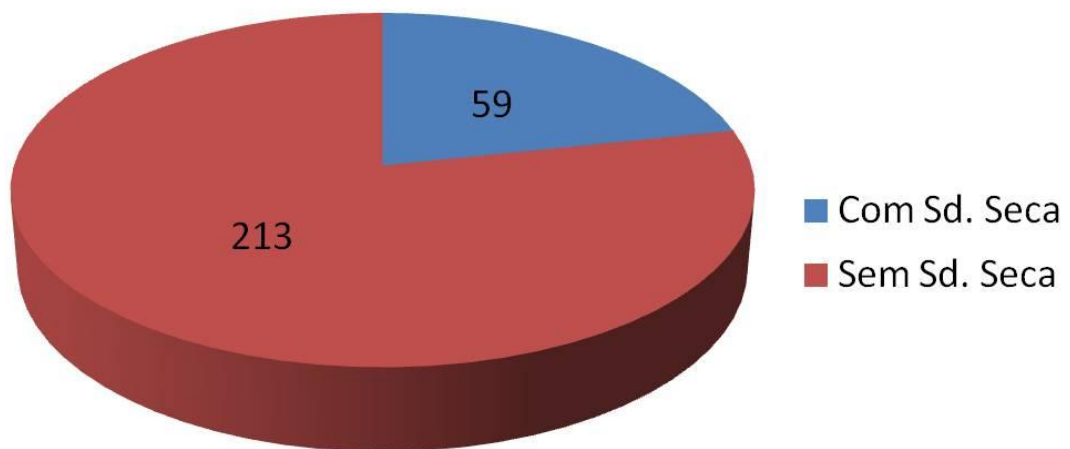


Gráfico 1: Total de pacientes infectados pelo HTLV-1 com EDSS \leq 2.

Comparação dos indivíduos com e sem Síndrome Seca associada ao HTLV-1 quanto às características gerais

Quando se compara a média da idade pelo teste t entre os indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca, observa-se que não há diferença significativa entre elas ($t=0,19$; $p=0,847$). A média de idade nos pacientes infectados pelo HTLV-1 associado com Síndrome Seca foi 46,54, com desvio padrão de 14,22. E nos pacientes não associados com Síndrome Seca foi de 46,90, com desvio padrão de 12,13 (**Tabela 1**). A distribuição do sexo entre os pacientes infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca também não mostrou resultado significativo quando analisada pelo teste de qui-quadrado: $\chi^2=2,702$; $p=0,100$. Houve predominância de mulheres em ambos os grupos, sendo maior no grupo com Síndrome Seca. Com relação à raça, houve diferenças significativas entre os indivíduos infectados pelo HTLV-1 associado ou não à Síndrome Seca ($\chi^2=8,923$; $p=0,030$), sendo que a raça negra apresentou a maior porcentagem de pacientes portadores de Síndrome Seca, seguida pela raça parda.

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com e sem Síndrome Seca associada ao HTLV-1

Caracterização	Sem síndrome seca (n=213; 88,3%)		Com síndrome seca (n=59; 21,7%)		p – valor
	Sexo				
Masculino	94	44,1%	19	32,2%	
Feminino	119	55,9%	40	67,8%	
Idade	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	0,847
	46,90	12,13	46,54	14,22	
Raça					0,030
Branca	48	23,2%	13	23,6%	
Parda	94	45,4%	15	27,3%	
Negra	62	30,0%	27	49,1%	
Outra	3	1,4%	0	0%	

Comorbidades

A frequência de infecção pelo vírus B e vírus C da hepatite e do diabetes nos dois grupos é mostrado na Tabela 2. Infecção pelo vírus B foi documentada em 14 pacientes, sendo 06 com Síndrome Seca e 08 sem Síndrome Seca. O percentual de pacientes infectados pelo vírus B no grupo com Síndrome seca (12,8%) foi maior que no grupo sem Síndrome Seca com valor de $p < 0,079$. O teste de qui-quadrado mostrou que não existe associação significativa entre Síndrome Seca em indivíduos infectados pelo HTLV-1 e hepatite B e hepatite C, respectivamente ($\chi^2=3,090$; $p=0,079$), ($\chi^2=0,005$; $p=0,944$).

No caso do diabetes mellitus, apenas 1,5% apresentava essa patologia no grupo com Síndrome Seca, não havendo diferença estatística entre os grupos ($p=0,416$).

Tabela 2– Prevalência das comorbidades nos pacientes com e sem Síndrome Seca infectados pelo HTLV-1

Caracterização (prevalência)	Sem síndrome seca (n=213; 88,3%)		Com síndrome seca (n=59; 21,7%)		p – valor*
	n	%	n	%	
Hepatite B	8	5,3%	6	12,8%	0,079
Hepatite C	10	6,5%	3	6,3%	0,944
Diabetes	9	3,3%	4	1,5%	0,416

*Teste qui-quadrado

Autoanticorpos

Determinação de autoanticorpos antinúcleo, anticorpo anti-SS-A e anticorpo anti-SS-B foi determinado em 79,3% com Síndrome Seca e 24% de indivíduos sem Síndrome Seca. Os indivíduos dos dois grupos não apresentavam anticorpos anti-SS-A (RO) e anti-SS-B (LA). Assim, não foi realizado nenhum teste estatístico para a associação entre autoanticorpos e indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca.

Citocinas

As citocinas foram analisadas pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney (Z). Determinação de TNF- α , IFN- γ , IL-5 e IL-10 foi realizada no sobrenadante de células de CMSP não estimuladas. A mediana da variação da concentração de TNF- α em pacientes com Síndrome Seca foi 6,86, com intervalo de confiança (IC) 95% (6,46 a 7,08) e no grupo sem Síndrome Seca foi 5,79, com IC 95% (5,29 a 6,22) com o valor de $p < 0,05$. A mediana da variação da concentração de IFN- γ foi 7,10, com IC 95% (6,90 a 7,55) no grupo com

Síndrome Seca e no grupo sem Síndrome Seca foi 6,50, com IC 95% (5,61 a 7,04), ($p=0,01$). A mediana da produção de IL-5 foi 4,87, IC 95% (4,43 a 6,37) nos pacientes com Síndrome Seca e nos pacientes sem Síndrome Seca foi 4,17, IC 95% (3,83 a 4,61) com valor de $p<0,05$. E a mediana da concentração de IL-10 no grupo de pacientes com Síndrome Seca foi 4,80, IC 95% (3,71 a 6,15) e nos pacientes sem Síndrome Seca foi 4,34, IC 95% (3,92 a 4,60), com valor de $p=0,3$. Essas citocinas apresentaram valores elevados no grupo de pacientes infectados pelo HTLV-1 com Síndrome Seca, sendo considerado estatisticamente significativo, com exceção da IL-10, que apresentou um valor de $p\geq 0,05$, como mostrado nos gráficos 2,3, 4 e 5, respectivamente.

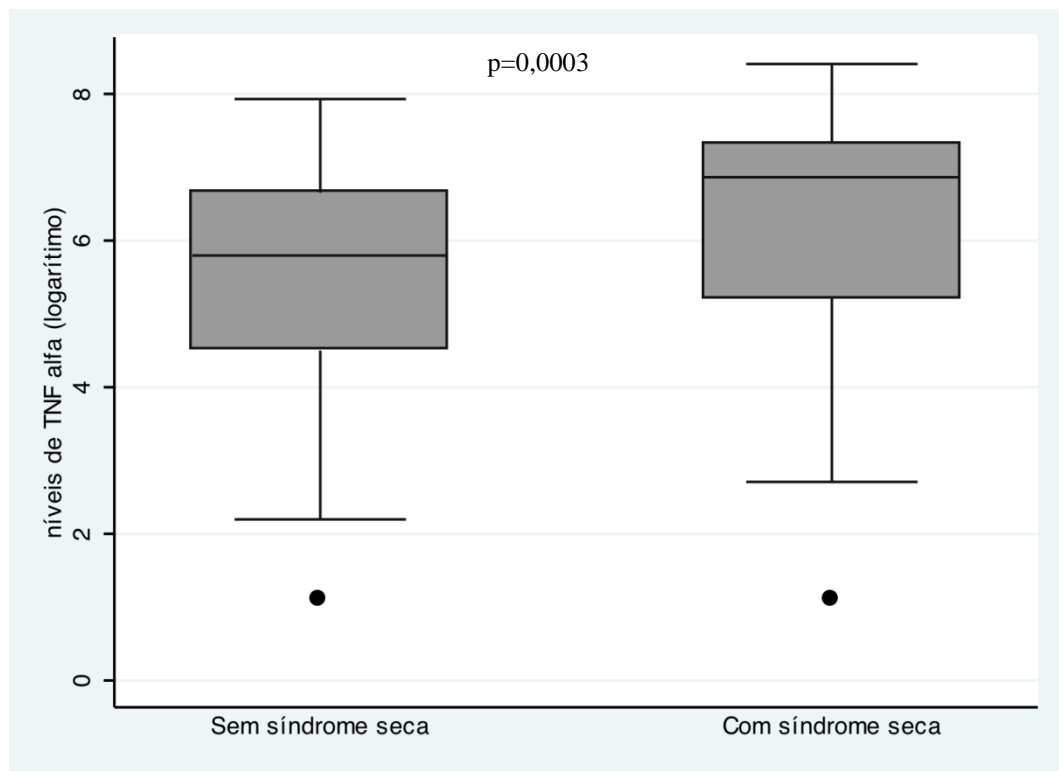


Gráfico 2: Produção de TNF- α nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca

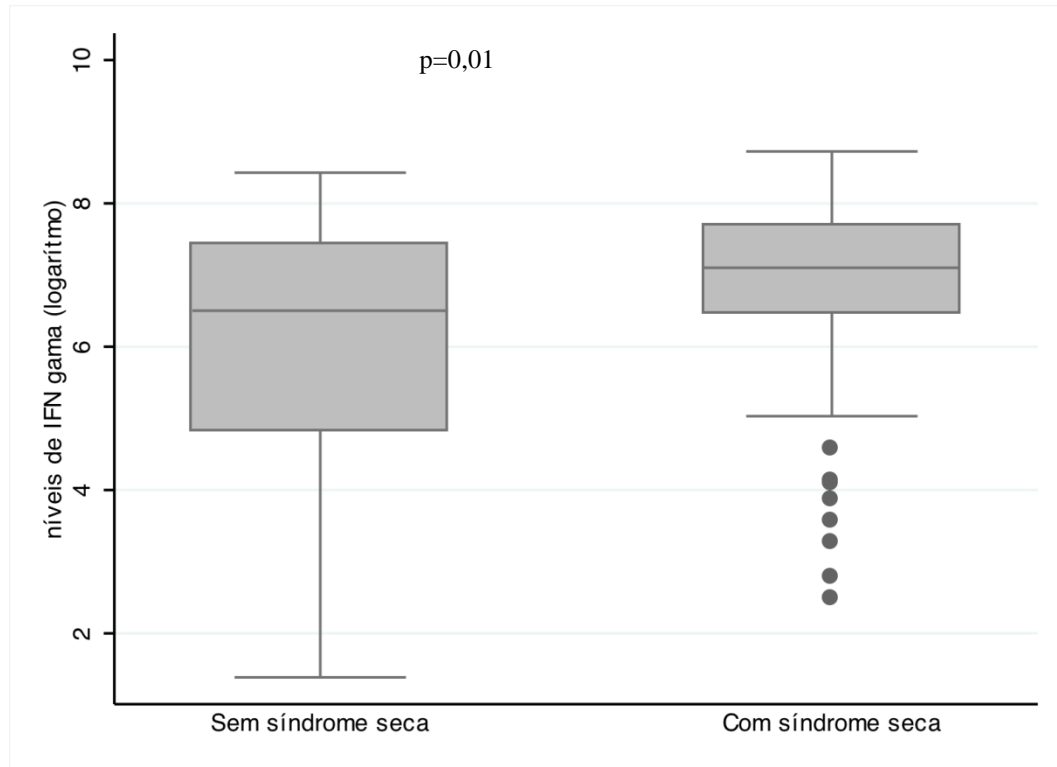


Gráfico 3: Produção de INF- γ nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca

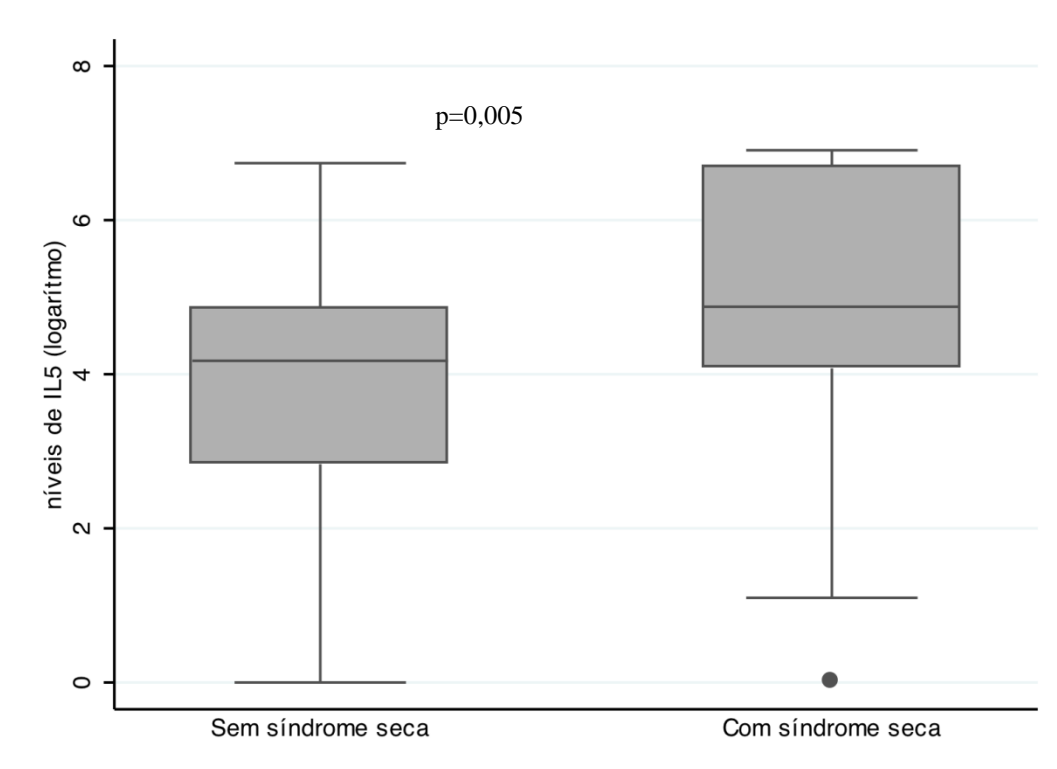


Gráfico 4: Produção de IL-5 nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca

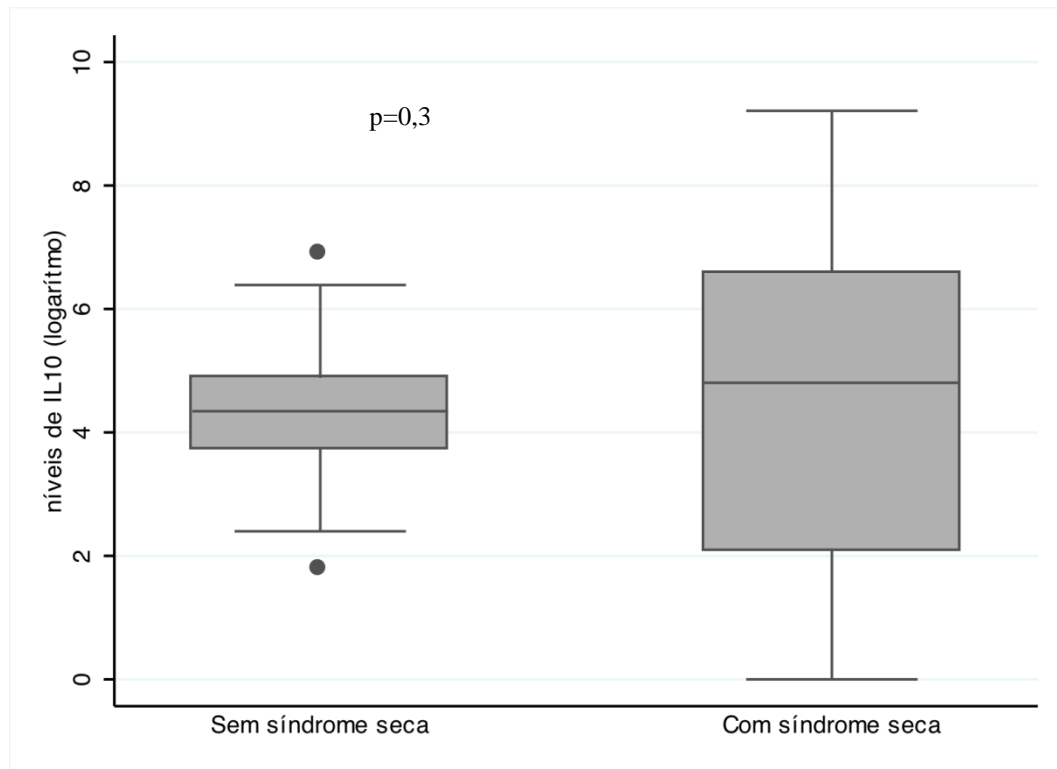


Gráfico 5: Produção de IL-10 dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca

Carga proviral

Para a análise da carga proviral foi utilizado, também, teste não-paramétrico de Mann-Whitney (Z), em que a mediana da variação da concentração da carga proviral nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com Síndrome Seca foi 10,12 com IC 95% (6,90 a 10,63) e nos indivíduos sem Síndrome Seca foi de 11,08 com IC 95% (10,59 a 11,37) com valor de $p=0,01$. Ou seja, a carga proviral foi significativamente maior nos indivíduos sem Síndrome Seca.

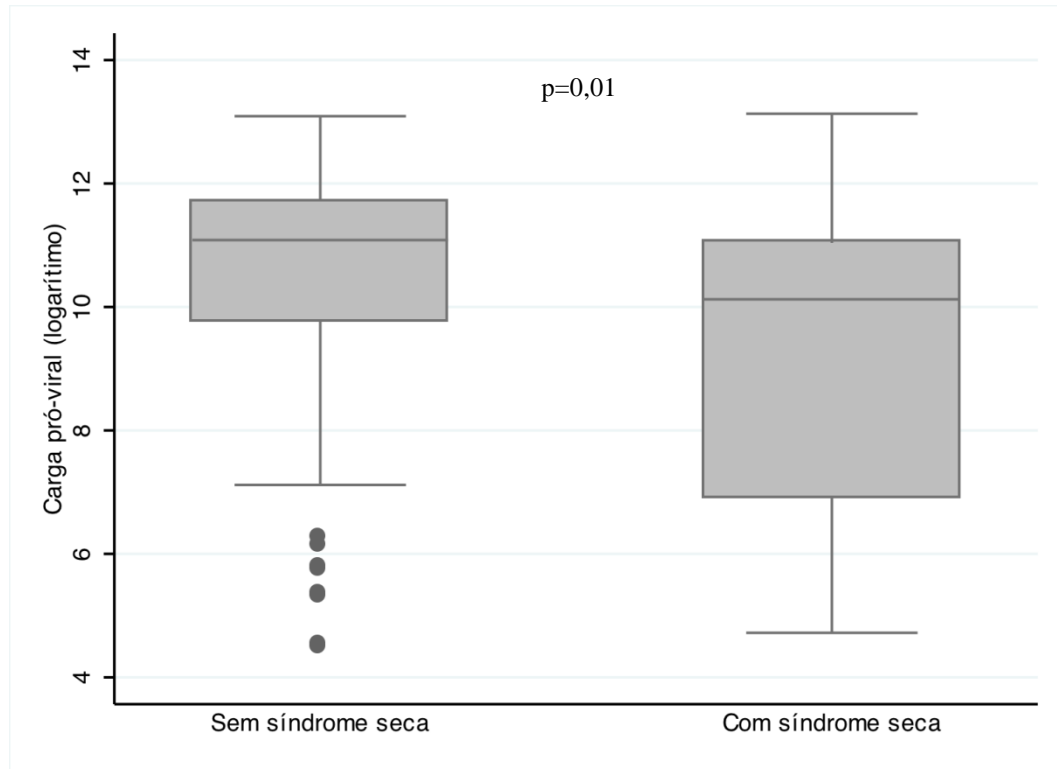


Gráfico 6: Carga proviral nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca

IX. DISCUSSÃO

A infecção pelo HTLV-1 tem distribuição mundial e o Brasil é considerado como o país com o maior número absoluto de portadores desse retrovírus (Proeitti *et al.*,2002), sendo que a cidade de Salvador apresenta a maior prevalência do país (Galvão-Castro *et al.*,1997; Dourado *et al.*,2003).

A associação entre HTLV-1 e Síndrome Seca já é conhecida, mas, os mecanismos relacionados com a destruição das glândulas salivares e lacrimais nessa infecção viral não estão ainda completamente esclarecidos.

Aspectos epidemiológicos

A avaliação dos indivíduos quanto à idade e sexo não diferiu entre os grupos, o que mostra uma maior homogeneidade na comparação das amostras. Apesar de não ter sido considerado estatisticamente significativo, houve maior prevalência do gênero feminino. Sabe-se que há uma maior soroprevalência do HTLV-1 no sexo feminino na maioria das áreas geográficas estudadas (Kaplan *et al.*,1996; Proietti *et al.*,2005), fato que pode ser explicado por uma maior possibilidade de transmissão sexual homem-mulher (Kajiyama *et al.*,1986), pois os estudos mostram chances de transmissão de 60% de homem para mulher e menos de 1% de mulher para homem, em casais em que um dos parceiros é soropositivo (Kajiyama *et al.*,1986). Em pacientes diagnosticados com Síndrome de Sjögren de acordo com os critérios europeus modificados pelo grupo Consenso Americano-Europeu 2002 (Vitalli *et al.*,2002), cerca de nove mulheres são acometidas para cada homem (Felberg & Dantas ,2006). Já em pacientes com Síndrome Seca infectados pelo HTLV-1 há uma maior prevalência também em

mulheres, como relatado em Nagasaki, no Japão, uma área altamente endêmica para infecção por esse vírus (Nakamura *et al.*,1997). Tal dado é compatível com esse trabalho, em que houve maior prevalência das mulheres infectadas pelo HTLV-1 com e sem Síndrome Seca, e, sendo maior no grupo associado à Síndrome Seca, 67,8%.

No que reporta à idade, não houve diferença estatística da média de idade entre os grupos, em que os mesmos apresentam uma média de idade em torno de 46 anos. Já é sabido que em áreas endêmicas existe aumento da soroprevalência do HTLV-1 com envelhecimento (Murphy *et al.*,1991; Mueller *et al.*,1996). No caso dos pacientes infectados pelo HTLV-1 associado à Síndrome Seca, parece não haver relação com o aumento da idade (Terada *et al.*,1994).

Nesse estudo houve uma diferença estatística em relação à raça entre os grupos, sendo que a raça negra apresentou maior prevalência de indivíduos infectados pelo HTLV-1 com Síndrome Seca. Isso já era de se esperar, pois, segundo dados do IBGE de 2006, a cidade de Salvador é formada por uma população predominantemente negra e parda, que representa em torno de 82,1% da população (IBGE,2006). Como a Síndrome de Sjögren não tem predileção por raça (Freitas *et al.*,2004), isso pode ser atribuído ao fato de que a cidade de Salvador apresenta uma grande proporção de afrodescendentes, e também, por existir uma maior soroprevalência do HTLV-I em negros (Gallo *et al.*,1986; Brito *et al.*,1998). Esse vírus, como demonstrado em estudos prévios, pode ter sido introduzido no Estado da Bahia à partir de escravos africanos (Gallo *et al.*,1986).

Comorbidades

Ao avaliar as comorbidades, a coinfeção pelo vírus B e C da hepatite, não foi encontrada significância estatística na comparação entre os grupos, sendo mínima a

coinfecção pelos vírus B e C da hepatite, 12,8% e 6,3%, respectivamente, nos pacientes com Síndrome Seca. A coinfecção pelo vírus C da hepatite apresenta associação com a Síndrome Seca (Barbieri & Chiereghin,2009; Felberg & Dantas,2006), pois esse vírus já foi relacionado como potencial indutor da resposta imune ao tecido de glândulas salivares (Abe *et al*,1999; Felberg *et al*,2006). Como apenas 6,3% dos pacientes infectados pelo HTLV-1 com Síndrome Seca apresentavam essa coinfecção, podemos reduzir a possibilidade dos sintomas de boca seca estarem associados com a infecção pelo vírus C da hepatite.

No que se refere à coinfecção pelo vírus B e Síndrome Seca, praticamente não existem estudos na literatura sobre essa associação. E, no caso do diabetes mellitus, apenas uma pequena porcentagem de pacientes desse trabalho é acometida por essa patologia, e também não foi considerada estatisticamente significativa a comparação entre os grupos. Ou seja, isso significa que o diabetes mellitus praticamente não interfere na resposta imunológica do presente estudo, pois, na literatura, já foi demonstrado o aumento da prevalência da Síndrome de Sjögren em pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 e 2 (Ortiz *et al*,1993).

Citocinas e carga proviral

No presente estudo, avaliando indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem mielopatia (HAM/TSP), foi observada a existência de uma associação entre produção de citocinas inflamatórias com a ocorrência de Síndrome Seca.

O HTLV-1 infecta predominantemente linfócitos T e induz a ativação e proliferação celular. Como a presença de células autorreativas é frequente, é possível que o vírus, ao

infectar este tipo de células, leve ao aparecimento de doenças autoimunes. Alternativamente, como a produção de citocinas que induzem a proliferação celular é frequente nesses indivíduos, estas moléculas podem, também, contribuir para multiplicação e ativação de células autorreativas.

A primeira descrição de Síndrome de Sjögren associada à infecção pelo HTLV-1 foi realizada por Vernant e colaboradores (Vernant *et al*,1988). Além da Síndrome de Sjögren, a artrite reumatóide foi, também, descrita em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Sebastian *et al*,2003).

A ocorrência de destruição de glândulas salivares na infecção pelo HTLV-1 tem sido bem documentada em estudos histopatológicos, nos quais há uma infiltração linfocitária do tecido glandular, como evidenciado em estudos prévios (Vernant *et al*,1988). Adicionalmente, a expressão do HTLV-1 em glândulas salivares labiais (Mariette *et al*,1993; Sumida *et al*,1994; Tangy,1997) em camundongos transgênicos expressando o gene tax do HTLV-1 apresenta um quadro que se assemelha à Síndrome de Sjögren (Green *et al*,1989). No entanto, estudos mais recentes não documentaram a presença de autoanticorpos relacionados à Síndrome de Sjögren em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Ferraz-Choui *et al*,2010). No presente estudo não foi detectada a presença de autoanticorpos, dado que reforça a idéia de que outros mecanismos podem estar envolvidos na patogênese da Síndrome Seca associada ao HTLV-1.

Também a associação entre artrite reumatóide e HTLV-1 tem sido questionada devido à elevada frequência de indivíduos infectados pelo HTLV-1, com queixas articulares, sem haver documentação de artrite reumatóide (Caskey *et al*,2007). Por outro lado, tem sido documentado também, que o vírus HTLV-1 pode causar uma artropatia (Yakova *et al*,2005). Nesse contexto, o termo Síndrome de Sjögren associado ao HTLV-1 tem sido substituído pela Síndrome Seca associada ao vírus. O melhor conhecimento que se tem da patogênese de

doença associada ao HTLV-1 vem de estudos comparando aspectos imunológicos e virais em portadores de HTLV-1 em pacientes com HAM/TSP.

De modo sumário, após infectar células CD4, células CD8 são também ativadas na infecção pelo HTLV-1 (Santos *et al.*,2004). E essas células infectadas produzem espontaneamente citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ ,TNF- α , e, em menor quantidade, IL-5 e IL-10 (Carvalho Bacellar *et al.*,2001). Em pacientes com HAM/TSP apresentam uma grande ativação celular com um aumento de IFN- γ eTNF- α (Santos *et al.*,2004). Elevação de quimiocinas com capacidade de atrair células T ativadas são também encontradas em concentração elevada no soro e liquor de pacientes com HAM/TSP (Guerreiro *et al.*,2005).

Um outro achado importante que pode contribuir para uma ativação exagerada das células T em indivíduos infectados pelo HTLV-1 é a diminuição da capacidade de citocinas moduladoras com a IL-10 em regular a produção de citocinas inflamatórias em um paciente com HAM/TSP (Santos *et al.*,2004). Além da resposta imune exagerada, há um consenso que a HAM/TSP está associada com elevação da carga proviral (Manns *et al.*,1999b; Silva *et al.*,2007). Todavia, existe uma grande variabilidade tanto na produção de citocinas como na carga proviral, e, essa variação pode ocorrer no mesmo indivíduo na dependência do tempo de doença. Assim, é que Manns e cols. mostraram que cedo, na infecção pelo HTLV-1, a carga proviral foi elevada, tendo havido uma redução considerável com a duração da doença.

A associação entre carga proviral e Síndrome de Sjögren ou Síndrome Seca associada, têm sido documentada em indivíduos com essa síndrome associada ao HTLV-1. No presente estudo não documentamos elevação da carga proviral em indivíduos com Síndrome Seca associada ao HTLV-1. Uma das limitações dos nossos resultados deve-se ao fato de que a determinação da carga proviral ocorre em apenas 67,2% dos casos com Síndrome Seca. Desta forma, não pode ser afastada a hipótese que a nossa amostra não tenha tido poder suficiente para evidenciar esta diferença. Todavia, diferente do presente estudo, as

publicações pregressas, associando Síndrome Seca com carga proviral, foram feitas em pacientes com HTLV-1, mas, também, com HAM/TSP. O presente estudo foi realizado em indivíduos sem mielopatia, não podendo ser afastado, então, que a discordância de nossos resultados fosse a presença de mielopatia.

X. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

As perspectivas são amplas por se tratar de um ambulatório multidisciplinar de referência, além de uma importante demanda espontânea. Isso permite algumas possibilidades de estudos, dentro dos quais seriam importantes objetivos:

1. Estudos que esclareçam melhor o comportamento da carga proviral em indivíduos com Síndrome Seca sem mielopatia.
2. Estudos que avaliem os achados histopatológicos de glândulas salivares em pacientes com Síndrome Seca sem HAM/TSP.

XI. CONCLUSÕES

1. A resposta imune em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com Síndrome Seca sem mielopatia é caracterizada por uma resposta imune Th1 com maior produção de IFN- γ e TNF- α .

2. A carga proviral foi mais elevada em indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem Síndrome Seca; entretanto, esse dado não pode ser generalizado, pois a determinação da carga proviral só foi realizada em dois terços dos pacientes.

3. Parece que outros mecanismos estejam envolvidos na patogênese da Síndrome Seca associada ao HTLV-1, pois não foi detectada a presença de autoanticorpos nesses indivíduos.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abe T, Nakajima A, Matsunaga M, Sakuragi S, Komatsu M. Decreased tear lactoferrin concentration in patients with chronic hepatitis C. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(6):684-7.

Alexander E. Skin Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Dermatology in General Medicine* 1993;vol II:2211-2220.

Asmussen KH, Bowman SJ. Outcome measures in Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(10):1085-8. Review.

Banghan CRM. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *Journal of General Virology*, 84: 3177-89, 2003.

Banghan CRM. HTLV-1 infections. *J. Clin. Pathol*. 2000b;53:581-586.

Barbieri R, Chiereghin A. Síndrome de Sjögren. *Temas de Reumatologia Clínica*. 2009 Setembro;10(3):88-93.

Beilke MA, Traina-Dorge V, England, JD & Blanchard JL. Polymyositis, arthritis, and uveitis in a macaque experimentally infected with HTLV-I. *Arthritis Rheum*. 1996;39:610-615.

Blattener WA, Nomura A, Clark JW, Wo GY, Gallo NR & Robert-Guroff M. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of Human T-cell lymphotropic virus type 1 in Japanese migrant population in Hawaii. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:4895-4898.

Britto APCR, Galvão-Castro B, Sttraatmann Santos-Torres S, Tavares-Neto. Infecção pelo HTLV-1/2 no Estado da Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1998;31(1):35-41.

Brito-Melo GE, Peruhype-Magalhaes V, Teixeira-Carvalho A, Barbosa-Stancioli EF, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B. As a putative immunoregulatory mechanism to counter balance the monocyte-derived TNF α and guarantee asymptomatic clinical status during chronic HTLV-I infection. *Clin Exp Immunol*[S.I.],Jan. 2007;147;1:35-44.

Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Afonso P, Froment A, Gessain A, Mahieux R. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*,2005;2:31-4.

Carod-Artal FJ, Mourão MH, Da Silveira RL. Neurological symptoms and disability in HTLV-1 associated myelopathy. *Neurologia*. 2008;23(2):78-84.

Cartier LJJ, Castilho. Chronic dacryosialadenitis in HTLV I associated myelopathy. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*, 1995 Feb.;58(2):244-6.

Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvao-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human Tlymphotropic virus type 1-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr [S.I.]*, 2001May;27 (1):1-6.

Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, Travassos MJ, Barron Y, Carvalho EM, Glesby MJ. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses [S.I.]*, Mar 2007;23,(3):365-71.

Castro-Costa CM, Araújo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohlar MP, da Silva EL, De Paula SM, Ishaker R, Ribas JG, Roviroso LC, Carton H, Gotuzzo E, Hall WW, Montano S, Murphy EL, Oger J, Remondegui C, Taylor GP. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated mielopathy (TSP/HAM) of long evolution. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2006;60:531-6.

Coelho MC, Melo E, Albuquerque A, Saraiva JP, Pimentel A. Primary Sjögren's Syndrome – A theoretical revision. 2001.

Dourado I, Alcântara LC, Barreto M, Teixeira MG, Galvão castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil. A city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003;34:527-31.

Dumas M, Houinato D, Verdier M, Zohoun T, Josse R, Bonis J, Zohoun I, Massoujbodji A. & Denis F. Seroepidemiology of HTLV-1/2 in Benin, West Africa. *AIDS Res. Hum. Retrovirology*. 1991; 7:447-51.

Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1). *Journal Emergency Medicine*, 2000;18:109-19.

Egushi K, Nakamura T, Mine M, Ida H, Kawakami A, Migita K, Nagasato K, Kurata A, Fukuda T. & Nagasaki S. HTLV-1 associated arthritis: characteristics of an HTLV-1 virus infected T cell line from synovial fluid. *Ann Rheum Dis*, 1992; 51:673-677.

Ehrlich GD, Glaser JB, Lavigne K, Quan D, Mildvan D, Sninsky JJ, Kwok S, Papsidero L, Poiesz BJ. Prevalence of human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV) type II infection among high-risk individuals: typespecific identification of HTLVs by polymerase chain reaction. *Blood*, 1989;74:1658-64.

Felberg S, Dantas P. Diagnóstico e tratamento da Síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(6):959-63.

Ferraz-Chaoui AK, Atta AM, Galvão-Castro B, Santiago MB. Study of autoantibodies in patients with Keratoconjunctivitis sicca infected by the human T cell lymphotropic virus type 1. *Rheumatol. Int.*, 2010. Apr; 30(6):775-8. Epub 2009 Jul 29.

Feuer G, Green PL. Comparative biology of human the t-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *ONCOGENE*. 2005; 24:5996-6004.

Fisher RI, Mauch PM, Harris NL, Friedberg JA. Non-Hodkin's Lymphomas. In. DeVita VT, Helman S, Rosenberg AS. *Cancer-Principles and Practice of oncology*. Philadelphia (7^o ed). Lippincott Williams e Wilkins. 2005; 1957-1997.

Fox, P.C., M. Brennan, et al. Sjogren's syndrome: a model for care in the 21st century. *J Am Dent Assoc*, v.129, n6, Jun, p.719-28. 1998.

Fox, R.I. Sjogren's syndrome. *Lancet*, v.366, n.366, n.9482, Jul 23-29, p.321-31. 2005.

Freitas TMC, Medeiros AMC, Oliveira PT, Lima KC. Síndrome de Sjögren: Revisão da literatura e acompanhamento de um caso clínico. *Ver. Bras. Otorrinolaringol*. 2004. Vol. 70. N^o 2.

Gallo RC, Sliski AH, de Noronha CMC, de Noronha F. Origins of human T-lymphotropic virus. *Nature*; 1986;320:219.

Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, Muller M, Sampaio DA, Santana A, Passos LM, Proietti F. Distribution of human T- lymphotropic virus type I among donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*, 1997;37(2):242-3.

Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* [S.I.]. 1992; Dec 1,117(11):933-46.

Gessain AR, Yanagihara G, Francini RM, Garruto CL, Jenkins AB, Ajdukiewicz RC. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type from isolated population in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *PNAS*. 1991; 88:7694-8.

Giozza PS. Manifestações orais: Aspectos clínicos e imunológicos em indivíduos portadores de HTLV-1. Salvador: UFBA. 2006. Tese (doutorado). Programa de pós –graduação em Imunologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2006.

Green JE, Hinrichs SII, Vogel J, Jay G. Exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in HTLV-I tax transgenic mice. *Nature* 1989;341:72-4.

Guerreiro JB, Porto MA, Santos SB, Lacerda L, Ho JL, Carvalho EM. Spontaneous neutrophil activation in HTLV-1 infect patients. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(6):510-514.

Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Lacave J, Berlet F, Teron-Aboud B, Batelier L, Guillemin B. Infection à HTLV1 et syndrome sec. *J. Fr. Ophthalmol*. 1995;18(10):597-602.

Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumono T, Kinoshita ki, Shirakawa S, Miyoshi I. ATLL antigen in an ATL cell line and detecion of antibodies to the antigen inhuman sera. *Proc Natl Acad Sci USA*.1981;78:6476-64-40.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2006.

Kajiyama W, Kashiwagi S, Hayashi J, Nomura H, Lkematsu H, Okocill K. Interfamilial clustering of anti-ATLA-positive persons. *American Journal of Epidemiology*, 1986a;124(5): 800-6.

Kajiyama W, Kashiwagi S, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986;154(5):851-7.

Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, Hermansen S, Roberts C, Lal R, Heneine W, Wright D, Matijas L, Thomson R, Rudolph D, Switzer WM, Kleinman S, Busch M, Schreiber GB. Male-to-Female transmission of Human T-cell limphotropic virus type 1 and 2: association with viral load. *J. A. cquir. Immune Defic Syndr*. 1996;12:193-201.

Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondor A, Niki S, Iawasa M, Saito S. HTLV-1 infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J. Med. Virol*. 1992;38:138-141.

Kim S, Kehrl JH, Burton J, Tendler CL, Jeang K-T, Danielpour SD, Thevenin C, Kim KY, Sporn MB, Roberts AB. Transactivation of the transforming growth factor b1 (TGF-b1) gene by human T-lymphotropic virus type 1 Tax: a potential mechanism for the increased production of TGF-b1 in adult T cell leukemia. *J. Exp. Med.* 1990;172:121-9.

Kimura I. HABA – HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1992;30:787-95.

Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia: the Saxon test, an oral equipment of the Schirmer test. *Arthritis Rheum.* 1985;28:1128-32.

Kroon EG, Verdonck K, Proietti ABFC. HTLV-1 e HTLV-2 – O vírus, sua multiplicação e estrutura genômica. *Caderno Hemominas.* 2010;XV:11-20.

La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet,* 1990;336:1345-7.

Loureiro P, Lopes MSSN. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL). *Caderno Hemominas.* 2010;XV:124-163.

Mahieux, R.; Gessain, A. [New human retroviruses: HTLV-3 and HTLV-4]. *Med Trop (Mars)* [S.I.], 2005 Nov.;65(6):525-8.

Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, Hayenes G, Figueroa JP, Barnett M & Hanchard B. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-1 and Risk factors associated with seroconvercion. *Int. J. Câncer.* 1992; 51:886-91.

Manns A, M. Hisada, and L. La Grenade, Seminar: Human T-lymphotropic Vírus Type I Infection. *The Lancet.* 1999b;353:1951-6.

Mariette X, Agbalika F, Daniel MT, et al. Detection of human T lymphotropic virus type I tax gene in salivary gland epithelium from two patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993;36:1423-8.

Mariette, X.; Agbalika, F.; Zucker-Franklin, D.; Clerc, D.; Janin, A.; Cherot, P.; Brouet, J. C. Detection of the tax gene of HTLV-I in labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome and other diseases of the oral cavity. *Clin Exp Rheumatol* [S.I.], v. 18, n. 3, p. 341-7, May-Jun 2000.

Martins ML, Martins CPS, Carvalho LD, Souza JG, Barbosa-Stancioli EF. Patogênese da infecção pelo HTLV. *Caderno de Hemominas*, 2010;XV:30-59,.

Muller N, Okaiama A, Stuver S, Tachibana N. Findings from Miyazaq cohort study. *J Acquir immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13(suppl 1):S2-S7.

Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Waters D & Cranston B. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I) *Ann Intern Med*. 1989a;111:555-60.

Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, Bodner AJ, Alexander SS, Blattner WA. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol*. 1991;133:1114-24.

Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A, et al. High prevalence of Sjögren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann RheumDis* 1997;56:167-72.

Nédir BH, Martins ML, Barbosa-Santacioli EF. HTLV-2 – Características biológicas, patogênese e epidemiologia. *Caderno Hemominas*, 2010;XV:114-23.

Nejmeddine M, Clerc I, Taylor GP, Bangham CRM. Exclusion of actin microfilaments from the cell-cell contact zone in HTLV-1 infected T-lymphocyte during the establishment of a functional virological synapse. *Retrovirology*. 2011;8(Suppl 1):A199.

Ono A, Ikeda E, Mochizuki M, Matsuoka M, Yamagushi K, Sawada T, Yamane S, Tokudome S, Watanabe T. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with preceding Graves disease and disease activities *Jpn. J. Cancer Res*. 1998;89:608-14.

Ono A, Mochizuki M, Yamagushi K, Mayata M, Watanabe T. Increased number of circulating HTLV-1, infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br. J. Ophthalmol*. 1995;79:270-6.

Ortiz MG, Abundis EM, Valdez MCR, Páramo MS. Prevalence of Sjögren's syndrome in diabetes mellitus. *Rev. Med. IMSS*. 1993;31(4):269-72.

Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*, 1986 May 3;1(8488):1031-2.

Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner, W. Human retrovirology: HTLV. Raven Press. Ltd., New York, 1990, p.191-197.

Pérez L, Villarroel J, Reyes A, Benavides A, Muñoz C. Eritrodermiaexfoliativa y dermatitis infecciosa en un lactante infectado por El virus linfotrópico humano-I (HTLV-I). *Revista Chilena de Infectología*, 2007;24(2):142-8.

Pinheiro SRAA, Lana MA, Proietti ABFC, Oréface F, Martins MVCL, Proietti FA. HTLV-1 associateduveitis, mielopathy, rheumatoid arthritisand Sjögren's syndrome. *Arq. Neuropsiquiatr*. 1995;53(4):777-81.

Poiesz BF, Ruscetti FW, Gazder AF, Bunn BA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultered lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma.*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1980;7:7415-9.

Proietti FA, Carneiro-Proietti AF, Catalan- Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene*, 2005;24:6058-68.

Ribas JG, Martins-Filho OA. IL-10 produced by CD4+ and CD8+ T cells emerge as a putative immunoregulatory mechanism to counterbalance the monocyte-derived TNFalpha and guarantee asymptomatic clinical status during chronic HTLV-I infection. *Clin Exp Immunol* [S.I.], 2007 Jan;147(1):35-44.

Ribeiro MA, Catalan-Soares BC, Proietti FA. Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1 e HTLV-2. *Caderno de Hemominas*, 2010;XV:89-106.

Romanelli LCF, Takayanagui OM, Castro Costa CM. Manifestações neurológicas associadas ao vírus HTLV-1. *Caderno de Hemominas*, 2010;XV: 164-89.

Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhães E, Melo A. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carries. *BMC Infect Dis*. 2004 Mar 2; 4(1):7.

Sarkodie F, Adarkwa M, Adu-Sarkodie Y, Candotti D, Acheampong JW &Allain JP. Screening for viral markers in volunteer and replacement blood donors in West África. *Vox. Sang*. 2001;80:142-7.

Sasaki, M, Nakamura S, Ohyama Y, Shinohara M,* Ezaki I, Hara H, Kadena T, Kishihara K, Yamamoto K, Nomoto K, & Shirasuna K. Accumulation of common T cell clonotypes in the salivary glands of patients with human T lymphotropic virus type I-associated and idiopathic Sjögren's syndrome. *J Immunol*, 2000 Mar 1;164(5):2823-31.

Sebastian D, Nanyiager S, York DY, Mody GM: Lack of association of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection and rheumatoid arthritis in an endemic area. *Clin Rheumatol* 2003;22:30-2.

Seike M, Hattori S, & Yoshida M. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 1982;79:6899-6902.

Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, Yanagihara R, Poiesz BJ. Evolutionary insights on the origin of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-1) derived from sequence analysis of a new HTLV-1 variant from Papua New Guinea. *J Virol*. 1992;66:2556-63.

Silva MTT, Harab RC, Leite AC, Schor D, Araújo Abelardo, Andrada-Serpa MJ. Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Proviral Load in Asymptomatic Carriers, HTLV-1 – Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis, and Other Neurological Abnormalities Associated with HTLV-1 Infection. *Clinical Infections Diseases* 2007;44:689-92.

Slattery JP, Franchini G, Gessain A. Genomic evolution, patterns of global dissemination and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses, *Genome Res*. 1999;9:525-40.

Sowa JM. Human T-lymphotropic virus I, myelopathy, polymyositis and synovitis: an expanding rheumatic spectrum. *J Rheumatol*. 1992;19:316-8.

Sumida T, Yonaha F, Maeda T, et al. Expression of sequences homologous to HTLV-1 *tax* gene in the labial salivary glands of Japanese patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:545-50.

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

Terada K, Katamine S, Eguchi K. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet* 1994 Oct 22;344(8930):1116-9.

Tzioufas A & Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. *Klippel's Rheumatology* 1998, vol. III, 2nd ed., cap 32.

Ureta-Vidal A, Anagelin-Duclos C, Tortevoeye P, Murphy E, Lepere JF, Buigues RP, Jolly N, Joubert M, Carles G, Pouliquen JF, de Thé G, Moreau JP, Gessain A. Mother-to-child transmission of human Tcell leukemia/ lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *International Journal of Cancer*, 1999;82:832- 497.

VERONESI R, FOCACCIA R. *Retroviroses humanas - doenças associadas ao HTLV*. São Paulo: Atheneu, 2000.

Vernan JC, Buisson G, Magdeleine J. T lymphocytealveolitis, tropical spastic paresis and Sjögren's syndrome (letter). *Lancet*. 1988;1:177.

Vitali C, Bonbardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8. Review.

Yakova M, Lezin A, Dantin F, Lagathu G, Olindo S, Jean-Baptiste G, Arfi S, Cesaire R. Increased Proviral Load in HTLV-1 infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Retrovirology*. 2005;2:4.

Yamamoto K. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2003;2(1):13-8.

Yamano S, Renard JN, Mizuno F. Retrovirus in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol*. 1997;50:223-30

Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines off human, adults T-Cell leukemia and its implication in the disease. *Proceedings of the National Academy of sciences of the United States of America*. 1992;79(6):2031.

Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annual Reviews Immunology*, 2001;19:475-96.

ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



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 Augusto Viana, s/nº, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1º andar.
 Cep. 40.110-160 – Salvador-Bahia telefax.: (71) 3339-6394 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepimco.ufba.br

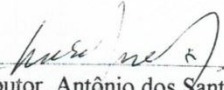
PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 191/2008

Para análise e deliberação deste Institucional o Professor, Doutor, **Edgar Marcelino de Carvalho Filho**, Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa “**Resposta imunológica, fatores virais e infecções por helmintos na expressão de doença associada ao HTLV-1.**” aprovado em 30 de Abril de 2008 pelo Parecer/Resolução nº 030/2008 deste Colegiado, apresentou o “**Orçamento**” reajustado bem como o “**Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido**” em atendimento as recomendações explicitados no Parecer acima referido.

Inexistindo nas referidas proposições conflito administrativo, processual e ético que contra-indiquem a conseqüente continuidade executória da pesquisa, ficam as mesmas **aprovadas** por esta Instância.

APROVADO.

Salvador, 23 de Setembro de 2008


 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).



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 3.º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde
 Cep: 40.110-170 – Salvador-Bahia telefax: (71) 3203-2740 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepico.ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 030/2008

Registro CEP. 014/08 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Título do Projeto. “Resposta imunológica, fatores virais e infecções por helmintos na expressão de doença associada ao HTLV-1.”

Patrocínio/Financiamento. *National Institute of Health, EUA.*

Pesquisador Responsável. Professor titular da UFBA, Doutor, **Edgar Marcelino de Carvalho Filho.** Vide “*Curriculum Vitae*” apenso.

Instituição. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Serviço de Imunologia, Universidade Federal da Bahia, C-HUPES/SIM/UFBA.

Área do Conhecimento. Medicina, 4.01; Nível D; Grupo III.

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.

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 estrombolidíase 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

Pro. Dr. Antonio Carlos Siqueira Brito
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisa Humana
 MCO - Universidade Federal da 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 3.º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde
 Cep: 40.110-170 – Salvador-Bahia telefax: (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 HAM/TSP; 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. Contêm 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 a 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.

Dr. Dr. Antônio da Silva Barros
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisa Humana
 Universidade Federal da 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 3.º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde
 Cep. 40.110-170 – Salvador-Bahia telefax: (71) 3203-2740 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepemco.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.**

Antônio dos Santos Barata

Salvador, 30 de Abril de 2008

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

Profa. Dr. Antônio dos Santos Barata
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisa – UFBA
 MCO - Universidade Federal da Bahia

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).