



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



**ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATOPIA E AS  
MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS CAUSADAS  
PELO HTLV-1**

**Raquel Crisóstomo Lima Verde**

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2013

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de  
Saúde, SIBI - UFBA.

V483 Verde, Raquel Crisóstomo Lima

Associação entre a atopia e as manifestações neurológicas  
causadas pelo HTLV-1 / Raquel Crisóstomo Lima Verde. –  
Salvador, 2013.

109 f.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Miranda Lessa.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.  
Faculdade de Medicina da Bahia, 2013.

1. Imunologia. 2. Alergia 3. HTLV-1. 4. Neurologica. 5.  
Citocinas. I. Lessa, Marcus Miranda. II. Universidade Federal  
da Bahia. III. Título.

CDU 577.27



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



**ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATOPIA E AS  
MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS CAUSADAS  
PELO HTLV-1**

**Raquel Crisóstomo Lima Verde**

**Professor-Orientador: Marcus Miranda Lessa  
Co-Orientador: Edgar Marcelino de Carvalho**

Dissertação apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2013



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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATOPIA E AS**  
**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS CAUSADAS**  
**PELO HTLV-1**

COMISSÃO EXAMINADORA

MEMBROS TITULARES

**Dr. Olavo de Godoy Mion**, Doutor em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Dr. André Luiz Muniz Alves dos Santos**, Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia

**Dr. Hélio Andrade Lessa**, Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal da Bahia

# FRONTISPÍCIO

"A persistência é o melhor caminho para o êxito."  
Charles Chaplin

## DEDICATÓRIA

À minha família,  
por sempre estarem do meu lado  
nos momentos de alegria e por  
me apoiarem nos momentos difíceis.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

Universidade Federal da Bahia

- Serviço de Imunologia (SIM)
- Serviço de Otorrinolaringologia

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

- National Institutes of Health (NIH)
- Bolsa de Estudo da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)



## • **AGRADECIMENTOS**

- Ao Prof. Dr. Marcus Miranda Lessa, pelos ensinamentos desde o início da Residência Médica em Otorrinolaringologia e pelo estímulo, apoio e confiança ao longo da realização deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Edgar Marcelino de Carvalho, pelos ensinamentos, dedicação, apoio e pelo auxílio fundamental na concretização do mesmo.
- Ao Professor Dr. Hélio Andrade Lessa pela dedicação durante a Residência Médica e pelo exemplo a ser seguido.
- Ao Professor Dr. Jamary Oliveira Filho, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela sua gentileza e todo aprendizado durante o curso.
- Aos colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pelo aprendizado e alegria do convívio.
- À Glória Orge e à Dra. Silvane Braga pela inestimável contribuição e orientação com o banco de dados.
- A Dorival e à Dilma pela importante contribuição na realização dos testes cutâneos de leitura imediata.
- Às secretárias do ambulatório multidisciplinar de HTLV pela ajuda e organização.
- À Ana Cibele Barbosa, secretária do Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde, pela ajuda constante.
- A Cristiano Sampaio, e aos funcionários do Serviço de Imunologia por estarem sempre empenhados a me ajudar com muito carinho e paciência.

- Aos colegas do ambulatório multidisciplinar de HTLV pelo incentivo e apoio durante a realização deste estudo e pelo muito que me auxiliaram com seus conhecimentos e experiências.
- 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.
- À Clara Lima e à Luana Alves pelo apoio e estímulo.
- Ao meu noivo Diego Bastos de França por estar sempre do meu lado, confiando e acreditando em mim, e pelo apoio fundamental na análise estatística.
- A todas as instituições participantes, por possibilitarem a realização deste estudo.
- Aos pacientes e aos seus familiares por permitirem a concretização desta pesquisa.
- Àqueles que, de forma direta ou indireta, colaboraram com a execução deste trabalho, deixo meu agradecimento.

# ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS	13
ÍNDICE DE FIGURAS	14
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	15
I. RESUMO	18
II. OBJETIVOS	20
II.1. Objetivo geral	20
II.2. Objetivos específicos	20
III. INTRODUÇÃO	21
IV. REVISÃO DE LITERATURA	25
IV.1. Características gerais da infecção pelo vírus HTLV-1	25
IV.1.1 Características biológicas	25
IV.1.2 Diagnóstico	26
IV.1.3 Epidemiologia e Transmissão	27
IV.2. Manifestações clínicas associadas ao HTLV-1	28
IV.2.1 Linfoma/Leucemia de células T do Adulto	29
IV.2.2 Mielopatia Associada ao HTLV-1/ Paraparesia Espástica Tropical	29
IV.3. Aspectos imunológicos na infecção pelo HTLV-1	35
IV.4. Atopia e manifestações clínicas das doenças atópicas	38
IV.4.1 Dermatite Atópica	39
IV.4.2 Rinite Alérgica	40
IV.4.3 Asma	42
IV.5. Resposta imune e Atopia	44
IV.6. A associação entre HTLV-1 e doenças atópicas	48
V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	51
V.1. Tipo e desenho de estudo	51
V.2. População do estudo	51
V.2.1 Definição de caso para o estudo de corte transversal	53
V.2.2 Definição de caso para o estudo de coorte retrospectiva	53
V.3. Avaliação dos dados clínicos e laboratoriais	54
V.3.1 Avaliação da atopia	54
V.3.2 Avaliação imunológica	55
V.4. Teste de Hipóteses	55
V.5. Cálculo Amostral	56
V.5.1 Cálculo amostral para o estudo de corte transversal	56
V.5.2 Cálculo amostral para o estudo de coorte retrospectiva	56

V.6. Análise estatística	56
V.7. Aspectos éticos	57
V.8. Revisão de literatura	57
VI. RESULTADOS	58
VI.1. Estudo Transversal	58
VI.2. Coorte retrospectiva	60
VII. DISCUSSÃO	68
VIII. PERSPECTIVAS DE ESTUDO	75
IX. CONCLUSÕES	76
X. SUMMARY	77
XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
XIII. ANEXOS	101

## ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de HAM/TSP	31
Quadro 2- Níveis de definição diagnóstica na HAM/TSP	33
Tabela 1- Características demográficas dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem HAM/TSP	58
Tabela 2- Prevalência de atopia em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem HAM/TSP	59
Tabela 3- Comparação entre a concentração de citocinas em indivíduos atópicos e não atópicos, com ou sem HAM/TSP	60
Tabela 4- Características demográficas dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem atopia	61
Tabela 5- Frequência de manifestações neurológicas em pacientes infectados pelo HTLV-1 com e sem atopia	62
Tabela 6- Frequência de manifestações neurológicas em pacientes infectados pelo HTLV-1 com e sem rinite alérgica	65

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-Distribuição das doenças atópicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com atopia.	61
Figura 2-Curva de Kaplan-Meier do desenvolvimento de sinal de Babinsky em indivíduos com e sem Atopia	63
Figura 3-Curva de Kaplan-Meier do desenvolvimento de Bexiga Hiperativa em indivíduos com e sem Atopia	64
Figura 4-Curva de Kaplan-Meier do desenvolvimento de HAM/TSP em indivíduos com e sem Atopia	64
Figura 5- Curva de Kaplan-Meier do desenvolvimento de sinal de Babinsky em indivíduos com e sem Rinite Alérgica	66
Figura 6-Desenvolvimento de Bexiga Hiperativa em indivíduos com e sem Rinite Alérgica	67
Figura 7-Desenvolvimento de HAM/TSP em indivíduos com e sem Rinite Alérgica	67

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATLL	Linfoma/Leucemia de células T do Adulto
CD40	Cluster of differentiation 40
CD40L	Cluster of differentiation 40 Ligante
C-HUPES	Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
CMSP	Células mononucleares de sangue periférico
CREB	"cAMP response element binding protein"
CXCL9/CXCL10	Quimiocinas da família CXC 9 e 10
DA	Dermatite Atópica
Derp	Dermatophagoides pteronissynus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EDSS	Escala de capacidade funcional ampliada
Fc	Fragmento cristalizável
GATA3	Fator de transcrição com repetições guanina-adenina timina- adenina 3
GM-CSF	Fator estimulante de colônias granulócito-monócitos
HAM/TSP	Mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia Espástica Tropical
HBZ	Proteína do fator de zíper de leucina básico do HTLV
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Human leukocyte antigen
HTLV	Vírus Linfotrópico Humano de células T
HTLV-I	Vírus Linfotrópico Humano de células T do tipo 1

HTLV-II, III, IV	Vírus Linfotrópico Humano de células T do tipo 2, 3, 4
IFN- $\gamma$	Interferon-gama
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IL-2R	Receptor da Interleucina 2
ISAAC	"International Study of Asthma and Allergies in Childhood"
LCR	Líquido Céfalorraquidiano
LTC	Linfócitos T Citotóxicos
MIP-1 $\alpha$ .	Proteína inflamatória do macrófago 1 $\alpha$
NF- $\kappa$ B	Fator Nuclear Kappa B
NK	Natural killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
OMDS	Osame Motor Dysfunction Scale
PCR	Reação de polimerização em cadeia
PEF	Pico de fluxo expiratório
RA	Rinite Alérgica
RIPA	Radioimunoprecipitação
RNA	Ácido ribonucléico
RNA <sub>m</sub>	RNA mensageiro
SPT	Teste cutâneo de punctura para leitura imediata
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGF- $\beta$	Fator transformador de crescimento beta



Th1, Th2	Célula T helper do tipo 1, 2
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
UFBA	Universidade Federal da Bahia
VEF	Volume expiratório forçado
WB	Western blot

## I. RESUMO

### ASSOCIAÇÃO ENTRE A ATOPIA E AS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

**CAUSADAS PELO HTLV-1. Introdução:** A infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 é caracterizada por proliferação de linfócitos e elevada produção espontânea de citocinas do tipo Th1, como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . A atopia é uma disfunção do sistema imunológico na qual há produção exacerbada de citocinas do tipo Th2, principalmente IL-4, IL-5 e IL-13, proliferação de linfócitos B, produção elevada de IgE e eosinofilia. Na literatura, a relação da influência do HTLV-1 na resposta imune do tipo Th2 e na prevalência de atopia não estão completamente esclarecidos. **Objetivos:** Avaliar se a atopia interfere no desenvolvimento e na gravidade das manifestações neurológicas associadas ao HTLV-1. Comparar a produção espontânea de citocinas em pacientes infectados com HTLV-1 com e sem atopia. **Metodologia:** Foram realizados um estudo de corte transversal e uma coorte retrospectiva. No primeiro foi determinada a prevalência de atopia em portadores de HTLV-1 e em pacientes com HAM/TSP. Adicionalmente foi comparada a produção espontânea de citocinas entre os indivíduos atópicos e não atópicos de cada grupo. Na coorte retrospectiva foi comparado o desenvolvimento de manifestações neurológicas em indivíduos atópicos e não atópicos. **Resultados:** Não houve diferença estatística na prevalência de atopia entre portadores de HTLV-1 e pacientes com HAM/TSP ( $p=0,884$ ). Porém, pacientes com HAM/TSP atópicos tiveram uma maior produção espontânea de IL-5 do que os não atópicos ( $p=0,008$ ), e apresentaram uma elevada produção de IFN- $\gamma$  ( $1724\pm 1201$ pg/ml). Não houve associação entre a presença de atopia e o desenvolvimento de manifestações neurológicas. Porém, houve associação estatisticamente significativa entre a presença de rinite alérgica e o desenvolvimento de sinal de Babinsky ( $p=0,039$ ) e bexiga hiperativa ( $p=0,007$ ). **Conclusões:** Apesar de não haver diferença estatística entre a presença de

atopia e o desenvolvimento de manifestações neurológicas ou de formas graves da infecção pelo HTLV-1, foi observado que, não só coexistem respostas Th1 e Th2 exacerbadas nos indivíduos infectados pelo HTLV-1, mas também, a doença alérgica pode interferir no curso clínico da infecção pelo HTLV-1.

**Palavras chave:** 1. HTLV-1; 2. Alergia e Imunologia; 3. Paraparesia Espástica Tropical; 4. Neurológica; 5. Citocinas

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar se a atopia interfere na gravidade das manifestações neurológicas associadas ao HTLV-1.

### **II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a. Avaliar a prevalência de atopia em indivíduos portadores de HTLV-1 com e sem HAM/TSP.
- b. Avaliar se a atopia acelera o aparecimento das manifestações neurológicas associadas à infecção pelo HTLV-1.
- c. Comparar a produção espontânea de citocinas em pacientes infectados com HTLV-1 com e sem atopia.

### III. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus com tropismo para células T CD4+ e CD8+, podendo também infectar outras células como natural killer (NK), células dendríticas e epiteliais. Ele se integra ao genoma celular, ocasionando uma infecção crônica, caracterizada por proliferação de linfócitos e elevada produção espontânea de citocinas pró-inflamatórias relacionadas à resposta imune tipo 1, como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . (Koyanagi et al., 1993; Etoh et al., 1997; Satou & Matsuoka, 2010)

O HTLV-1 pode ser transmitido por relação sexual, hemotransfusão, compartilhamento de seringas ou aleitamento materno. A transmissão vertical é rara. (Fujino & Nagata, 2000; Eshima et al., 2009) No Brasil, desde 1993, a triagem sorológica para HTLV-1 em doadores de sangue tornou-se obrigatória. O vírus é altamente prevalente em áreas endêmicas como Salvador/Bahia, onde 1,35% dos doadores de sangue foram identificados como portadores do vírus. (Galvão-Castro et al., 1997; Dourado et al., 2003)

A maioria dos infectados permanece assintomática. No entanto, várias patologias vêm sendo associadas ao vírus. Entre elas destacam-se doenças hematológicas, como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e doenças neurológicas como a mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). A prevalência dessas manifestações varia de 1 a 5 % dependendo da área geográfica. (Carod-Artal et al., 2008) Manifestações urinárias de bexiga hiperativa, disfunção erétil, periodontite crônica, síndrome seca, artropatia, gengivite e uveíte são outras manifestações associadas ao HTLV-1. (Caskey et al., 2007; Castro et al., 2007; Oliveira et al., 2010). A HAM/TSP é uma doença desmielinizante crônica e progressiva cujos sintomas iniciais incluem fraqueza muscular, espasticidade de membros

inferiores, hiperreflexia do tendão patelar, sinal de Babinsky e distúrbios sensoriais. Disfunção autonômica caracterizada por distúrbios urinários (aumento da frequência urinária, urgência, incontinência, disúria e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga), intestinais e disfunção erétil é frequentemente documentada. (Araújo et al., 2009; Carod et al., 2009) Pacientes com HAM/TSP apresentam uma ativação celular intensa, com maior proliferação e produção espontânea de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , maior frequência de linfócitos T CD4+ e CD8+ produzindo essas citocinas e aumento de células CD8+/CD28- em comparação aos portadores assintomáticos. (Santos et al., 2006) Os mecanismos que levam à migração de portador assintomático para enfermo ainda não são bem conhecidos. Alguns estudos sugerem a IL-10, importante fator na imunorregulação, como fator de proteção (Gaspar-Sobrinho et al., 2010; Brito-Melo et al., 2007), enquanto a ativação de células T com produção exacerbada de citocinas inflamatórias e falha nos mecanismos regulatórios da resposta imune estão associadas ao envolvimento do sistema nervoso central e de outros tecidos. (Santos et al., 2006; Garlet et al., 2010)

A atopia é uma disfunção do sistema imunológico na qual há produção exacerbada de citocinas da resposta imune tipo 2 após exposição a antígenos geralmente inócuos. Células Th2 secretam IL-4, IL-5 e IL-13, levando à proliferação de linfócitos B, com produção elevada de IgE e eosinofilia. (Yamaguchi et al., 1999; Araújo et al., 2010) As manifestações respiratórias são expressões clínicas frequentes de atopia, sendo a rinite alérgica e a asma brônquica os principais exemplos. Ambas são diagnosticadas através dos achados clínicos corroborados por testes alérgicos, como o teste cutâneo de punctura (SPT) e a dosagem de IgE sérica total e/ou específica para alérgenos selecionados. (Quillen & Feller, 2006; Bousquet et al., 2008; Brozek et al., 2010) O infiltrado de eosinófilos na mucosa respiratória é o achado mais significativo no tecido

afetado pela inflamação alérgica. Portanto, sua pesquisa na mucosa nasal ou secreção mucosa, através da citologia nasal ou biópsia nasal pode contribuir para o esclarecimento do diagnóstico. (Cruz et al., 2006; Gelardi et al., 2012) A imunopatogênese da asma está associada a uma resposta exacerbada Th2 e a uma redução de produção de IL-10 e de mecanismos regulatórios capazes de modular a resposta inflamatória alérgica. Como a resposta imune Th1 modula negativamente a resposta Th2 e vice versa, poderia se esperar que a infecção pelo HTLV-1 protegesse contra a atopia. Já foi demonstrado anteriormente que a infecção pelo HTLV-1 pode reduzir a resposta imune tipo 2, através da supressão da produção de IL-4, IL-5 e IgE em pacientes co-infectados com helmintos. (Porto et al., 2001a; Garlet et al., 2010) Em indivíduos assintomáticos infectados com o HTLV-1 tem sido observada a redução dos níveis de IgE total e específica para antígenos de *Dermatophagoides pteronissynus e farinae*. Em pacientes com HAM/TSP, em que a polarização Th1 é mais intensa do que nos portadores assintomáticos, a redução da IgE é ainda mais pronunciada. (Souza-Machado et al., 2003)

Souza-Machado e colaboradores, em 2005, encontraram que a frequência de atopia foi mais baixa em doadores de sangue portadores assintomáticos do HTLV-1. Observaram também uma redução no diâmetro da resposta do teste cutâneo aos aeroalérgenos e à histamina. (Souza-Machado et al., 2005)

Gaspar-Sobrinho e colaboradores (2010) encontraram eosinofilia escassa na citologia nasal de portadores assintomáticos de HTLV-1 com rinite alérgica associada e presença de infiltrado mononuclear com linfócitos T em pacientes com rinite não alérgica. Estes dados indicam que a exagerada resposta Th1 em indivíduos infectados pelo HTLV-1 pode modular a resposta Th2, diminuindo a frequência e intensidade da atopia e atenuando as manifestações alérgicas. Todavia um estudo prévio mostrou que a

atopia e a infecção pelo HTLV-1 podem coexistir. (Souza-Machado et al., 2004) Adicionalmente foi observado que nos pacientes com atopia e HTLV-1 houve uma diminuição da produção de IL-10 em culturas estimuladas em comparação com portadores do vírus sem atopia. (Gaspar-Sobrinho et al., 2010) Esta citocina é uma importante moduladora da resposta imune e, neste contexto, é possível que sua redução possa não só contribuir para o aparecimento da rinite e da asma em indivíduos infectados pelo HTLV-1 como também para o agravamento das manifestações neurológicas associadas ao HTLV-1. A hipótese central deste estudo é que indivíduos com atopia e HTLV-1, em virtude de não modular apropriadamente a resposta imune, não só apresentam mais frequentemente manifestações neurológicas associadas ao HTLV-1 como também formas mais graves da doença.



## IV. REVISÃO DE LITERATURA

### IV.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HTLV-1

#### IV.1.1 Características biológicas

O vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus que pertence à família *Retroviridae*, à subfamília *Orthoretroviridae* e ao gênero *Deltaretrovirus*. Foi isolado inicialmente em um paciente portador de Linfoma/Leucemia de células T do adulto (ATLL), em 1980 nos Estados Unidos, sendo o primeiro retrovírus associado à doença em humanos (Poiesz et al., 1980). Posteriormente foram descritas a mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/ TSP) (Gessain et al., 1985) e a uveíte associada ao HTLV-1 (Román & Osame, 1988; Mochizuchi et al., 1992).

Possui um genoma de RNA de fita simples com uma estrutura genética similar à dos demais retrovírus, possuindo os genes gag, pol e env, além de uma sequência próxima à extremidade 3' conhecida como região X, a qual contém os genes reguladores tax e rex. (Hall et al., 1994; Rafatpanah et al., 2006)

O gene gag é responsável pela produção das proteínas do core viral, que incluem as proteínas da matriz, do capsídeo e do nucleocapsídeo. O gene pol codifica as enzimas transcriptase reversa e integrase, fundamentais para a replicação viral. O gene env codifica as glicoproteínas do envelope viral, entre elas a glicoproteína de superfície e a glicoproteína transmembrana. O gene regulador tax é responsável pela replicação viral e transformação do linfócito T infectado. O gene rex tem função reguladora pós-transcricional, estabilizando o RNAm viral. (Rafatpanah et al., 2006)

Após entrar na célula hospedeira, o RNA viral é transcrito em DNA pela enzima transcriptase reversa e se integra ao DNA cromossômico. O DNA viral integrado, chamado de provírus, expressa os genes virais responsáveis pela posterior transmissão.

Os dados da literatura sugerem que o HTLV-1 se replica não como partículas virais livres, e sim como provírus, induzindo a proliferação das células infectadas. (Igakura et al., 2003; Matsuoka & Jeang, 2007; Satou & Matsuoka, 2010)

#### **IV.1.2 Diagnóstico**

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 compreende testes de triagem e testes confirmatórios. O principal teste de triagem utilizado é o ensaio imunoenzimático (ELISA, *enzyme linked immuno sorbent assay*), o qual vai identificar a presença de anticorpos contra o HTLV no soro humano. Apesar de ser um teste rápido e com boa sensibilidade, possui valor preditivo positivo baixo. (Veronesi & Foccacia, 2000) Os testes iniciais utilizavam lisados de células infectadas com HTLV-1. Mais recentemente, são utilizados proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos, o que aumentou a especificidade do teste. (Liu, 1999; Poiesz, 2000; Thorstensson, 2002) No entanto, o ELISA não é capaz de diferenciar a infecção pelo HTLV-1 ou HTLV-2. Outros testes de triagem são as reações de aglutinação, as quais reagem com os antígenos virais. Porém, possuem as mesmas limitações do ELISA. (Fujino, 1991) Diante de uma amostra positiva para HTLV-1 na triagem, devem ser realizados os testes confirmatórios. O mais utilizado é o Western blot (WB), o qual vai determinar a reatividade a proteínas virais específicas. Entre elas a p19, a p24, a gp 46 e a gp 21. Além destas, a rgp46-I e rgp46-II, que são proteínas recombinantes, permitem a diferenciação entre os vírus HTLV-1 e 2. (Yao et al., 2006) Alguns indivíduos podem ter resultado indeterminado no WB. A maioria desses indivíduos não está infectada porém isso também pode acontecer no período de soroconversão ou em indivíduos com resposta sorológica incompleta. (Lu & Chen, 2003; Yao et al., 2006) Outros testes confirmatórios menos utilizados são a Imunofluorescência Indireta, o Imunoblot e a radioimunoprecipitação (RIPA). (Thorstensson, 2002)

Nos casos com WB indeterminado deve ser identificado o DNA pró-viral. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é o método de escolha nesses casos. Isso é essencial também na detecção precoce em filhos de mães infectadas até os dois anos de idade. Nestas crianças, os testes sorológicos não são conclusivos devido à transferência passiva de anticorpos maternos. (Liu, 1999; Bittencourt et al., 2006)

#### **IV.1.3 Epidemiologia e Transmissão**

Estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 no mundo. (Edlich et al., 2000; Verdonck et al., 2007) As taxas de prevalência diferem de acordo com a área geográfica e os grupos populacionais estudados. O HTLV-1 é endêmico em algumas partes do Japão, América Central, América do Sul e África Sub-Saariana. (Verdonck et al., 2007). A infecção pelo HTLV-2 afeta cerca de 3 a 5 milhões de pessoas e é mais prevalente em tribos de índios americanos e pigmeus da África, sendo epidêmica em usuários de drogas injetáveis na Europa Ocidental e América do Norte. Os subtipos de HTLV 3 e 4 foram descritos em 2005 em poucos indivíduos assintomáticos de Camarões. (Wolfe et al., 2005; Calattini et al., 2005)

Em novembro de 1993, o governo brasileiro tornou obrigatória a triagem para HTLV 1/2 nos bancos de sangue. A infecção pelo HTLV está presente em todas as regiões brasileiras, tendo maior prevalência na Bahia, em Pernambuco e no Pará (Carneiro-Proietti et al., 2002). As estimativas indicam que o Brasil possui o maior número absoluto mundial (2,5 milhões) de indivíduos infectados pelo HTLV. (Carneiro-Proietti et al., 2002)

A taxa de prevalência em doadores de sangue no Brasil é estimada em 0,45% (Catalan-Soares, 2005). Essa taxa também varia de 0 a 1,8% de acordo com a área geográfica, havendo maior concentração em Salvador-Bahia. (Araújo et al., 1996; Araújo et al., 2009) Estudos encontraram uma taxa que variou de aproximadamente

1,4% (Galvão-Castro et al., 1997) a 1,8% (Dourado et al., 2003). Foi encontrada ainda uma maior prevalência de infecção em mulheres (2%) do que em homens (1,2%). (Dourado et al., 2003). Um estudo recente realizado em população assistida pelo Programa de Saúde da Família de Salvador observou uma soroprevalência de 1,96%, aumentando com a idade. (Sodré et al., 2010)

O HTLV-1 pode ser transmitido por relação sexual, hemotransfusão, compartilhamento de seringas ou aleitamento materno. A transmissão vertical por via transplacentária é rara. (Eshima et al., 2009; Fujino & Nagata, 2000) A transmissão materno-infantil ocorre em 20% dos filhos das mães infectadas e tem sido relacionada à carga pró-viral, aos altos títulos de anticorpos na mãe e à amamentação prolongada. (Kinoshita 1984; Ureta-Vidal 1999) A taxa de transmissão em parceiros sexuais é de 60% dos homens infectados para as mulheres e de apenas 0,4% de mulheres infectadas para os homens. (Hoshino, 2012) A principal via de transmissão é através do sangue contaminado. Nesse caso, a taxa de soroconversão varia de 40 a 60%. A transmissão por sangue ou hemocomponentes só ocorre quando há transferência de linfócitos íntegros, pois o vírus não é transmitido por fluidos corporais acelulares. (Abbaszadegan et al., 2003) Com a triagem obrigatória nos bancos de sangue, houve redução nesse tipo de transmissão. (Okochi et al., 1984; Manns et al., 1992)

#### IV.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

A maioria dos pacientes infectados pelo HTLV-1 permanece assintomática. O vírus é o agente causal da HAM/TSP e da leucemia linfoma de células T do adulto (ATLL). A prevalência dessas manifestações varia de 1 a 5 % dependendo da área geográfica. (Carod-Artal et al., 2008) Estima-se que menos de 2% dos indivíduos infectados desenvolvam HAM/TSP e aproximadamente 5% desenvolvam ATLL se infectados antes dos 20 anos de idade. (Manns et al., 1999)

Além dessas doenças sabidamente causadas pelo vírus, estudos mostram uma associação entre o HTLV-1 e uma variedade de doenças como uveíte (Mochizuki et al., 1992; Buggage, 2003), polimiosite (Osame et al., 1997), artropatia (Murphy et al., 2004), síndrome seca (Ferraz-Chaoui et al., 2010) e dermatite infectiva, que acomete crianças e adolescentes (Bittencourt et al., 2006). Além disso, manifestações neurológicas como disfunção erétil (Castro et al., 2005), bexiga hiperativa (Castro et al., 2007), fraqueza, hiperreflexia (Biswas et al., 2009) e neuropatia periférica (Caskey et al., 2007) podem ocorrer em pacientes infectados que não preenchem os critérios para HAM/TSP. Isso aumenta de 5 para 30% o risco do desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1. (Poetker et al., 2011)

#### **IV.2.1 Linfoma/Leucemia de células T do Adulto**

A ATLL é uma doença maligna agressiva das células T periféricas. Trata-se do primeiro câncer associado a um retrovírus. (Fisher, 2005) Existem quatro formas clínicas descritas, que são: indolente, crônica, aguda e linfomatosa. O início da doença é precedido por um período de latência prolongado. Tem um prognóstico pobre apesar da instituição de tratamento adequado. Quimioterápicos tem eficácia limitada. A associação com antiretrovirais, como a zidovudina, e com imunomoduladores, como interferons tipo-1, promove certa melhora dos resultados. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas também aumenta a sobrevida. No entanto, nem sempre é uma opção terapêutica viável devido à idade avançada da maioria dos pacientes ATLL e à falta de doadores compatíveis. (Loureiro e Lopes, *apud* Hemominas 2010; Rowan & Banghan, 2011)

#### **IV.2.2 Mielopatia Associada ao HTLV-1/ Paraparesia Espástica Tropical**

A HAM/TSP é uma mielopatia crônica de início insidioso, com curso lento e progressivo, mas que pode ser agudo e subagudo em alguns casos. (Yoshida et al.,

2002; Lima et al., 2007) Leva a um distúrbio progressivo da marcha, que atinge uma estabilidade após alguns anos. (Araújo et al., 2009; Carod et al., 2009) Acomete três vezes mais o sexo feminino, em uma faixa etária variando de 30 a 50 anos. Pode ser observada em crianças ocasionalmente. (Hollsberg et al., 1993; Muniz et al 2002) A progressão da mielopatia também é mais rápida no sexo feminino, principalmente se o início da doença ocorrer antes da menopausa. (Lima et al., 2005; Araújo et al., 2006; Lepoutre et al., 2009). A carga pró-viral também é associada à progressão da doença.(Takenouchi et al., 2003) No Brasil, foi observada uma maior prevalência em brancos nas regiões sul e sudeste, e em mulatos na região Nordeste. (Araújo et al., 1998; Araújo et al., 2009)

Trata-se de uma doença desmielinizante que apresenta duas fases: a primeira inflamatória e a segunda degenerativa. (Araújo et al., 1995) Os aspectos patológicos consistem em infiltração linfocitária perivascular, desmielinização, degeneração axonal e gliose. (Araújo et al., 2006) Ocorre degeneração da substância branca dos funículos laterais da medula espinhal, principalmente nos segmentos torácico e lombar. É descrito também acometimento cervical e de tronco encefálico. O trato corticoespinhal é a principal área de acometimento neuronal. (Lepoutre et al., 2009)

Em aproximadamente 60% dos pacientes o sintoma inicial é fraqueza dos membros inferiores. (Araújo et al., 1998) Sendo esta mais evidente nos músculos proximais. Dor lombar, hiperreflexia, clônus, sinal de Babinsky em membros inferiores e Hoffman em membros superiores também estão presentes. Distúrbios sensitivos incluem perda das sensações tátil e dolorosa, parestesias distais e hipopalestesia (diminuição na sensibilidade vibratória). Os distúrbios autonômicos e alterações esfinterianas caracterizam-se por aumento na frequência urinária, urgência e incontinência urinárias, constipação e disfunção sexual, entre outras. (Carod et al., 2009,

Lepoutre et al., 2009) Os sintomas urinários podem preceder o desenvolvimento de HAM/TSP em anos. Inicialmente, os sintomas mais comuns são aumento da frequência urinária, urgeincontinência, noctúria e disúria. Posteriormente podem surgir o esforço miccional, a sensação de esvaziamento incompleto e a incontinência urinária. Os principais achados na urodinâmica que sugerem bexiga hiperativa são a hiperatividade do detrusor e a dissinergia detrusor-esfíncter externo. (Oliveira et al., 2007) Alguns indivíduos podem apresentar bexiga hipocontrátil. (Imamura, 1994)

Os critérios diagnósticos foram estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1989 e são apresentados no quadro abaixo.

#### **Quadro 1 - Critérios diagnósticos de HAM/TSP**

<b>I. Critérios clínicos</b>
O quadro clínico florido de paraparesia espástica crônica não é sempre visto. Um sintoma ou sinal clínico único pode ser a única evidência de HAM/TSP incipiente.
<b>A. Idade e sexo:</b> maioria dos casos esporádicos é em adultos, mas às vezes familiares; ocasionalmente em crianças; predomínio de mulheres.
<b>B. Início:</b> geralmente insidioso, mas pode ser agudo.

### **C. Principais manifestações neurológicas:**

1. Paraparesia espástica crônica, de progressão lenta, que permanece estática após um progresso inicial.
2. Fraqueza dos membros inferiores, de predomínio proximal.
3. Os distúrbios vesicais são uma característica inicial; constipação geralmente ocorre mais tarde; impotência e libido diminuída são comuns.
4. Sintomas sensitivos, tais como formigamento, queimação etc., são mais proeminentes que os sinais físicos objetivos.
5. Dor lombar baixa com irradiação para as pernas é comum.
6. A sensibilidade vibratória está frequentemente alterada; a propriocepção é menos frequentemente afetada.
7. Hiperreflexia dos membros inferiores, frequentemente com clônus e sinal de Babinsky.
8. Hiperreflexia dos membros superiores; sinais de Hoffmann e Trömner positivos são frequentes; fraqueza pode estar ausente.
9. Reflexo mandibular exagerado em alguns pacientes.

### **D. Achados neurológicos menos frequentes:**

Sinais cerebelares, atrofia óptica, disacusia, nistagmo, deficiências em outros nervos cranianos, tremor dos dedos e mãos, hipo- ou arreflexia aquiliana. Convulsões, distúrbio cognitivo, demência ou distúrbio da consciência são raros.

### **E. Outras manifestações neurológicas que podem estar associadas à HAM/TSP**

Atrofia muscular, fasciculações (raras), polimiosite, neuropatia periférica, polirradiculopatia, neuropatia de nervos cranianos, meningite, encefalopatia.

### **F. Manifestações sistêmicas associadas à HAM/TSP:**

Alveolite linfocitária pulmonar, uveíte, síndrome de Sjögren, artropatia, vasculite, ictiose, crioglobulinemia, gamopatia monoclonal, leucemia/linfoma de célula T do adulto.



## **II. Diagnóstico laboratorial**

- A. Presença de anticorpos HTLV-I no sangue e no líquido cefalorraquidiano.
- B. O LCR pode mostrar discreta pleocitose linfocítica.
- C. Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou LCR.
- D. Pode haver discreta a moderada hiperproteínoorraquia.
- E. Quando possível isolamento viral no sangue e/ou LCR.

Fonte: OMS (World Health Organization, 1989)

Esses critérios são utilizados até hoje. Porém, a maior experiência dos profissionais de saúde que atuam nessa área permitiu um diagnóstico mais precoce de manifestações clínicas associadas ao HTLV-1. Muitos pacientes podem não preencher completamente esses critérios, mas já terem alterações sugestivas de HAM/TSP. Sendo assim, em 2006, as diretrizes foram reavaliadas e foram propostos níveis de definição diagnóstica, que atuam como uma ferramenta complementar para o diagnóstico e acompanhamento desses pacientes. (Castro-Costa et al., 2006)

### **Quadro 2- Níveis de definição diagnóstica na HAM/TSP**

#### **Definido**

1. Paraparesia espástica progressiva, não remissiva, associada à marcha suficientemente comprometida para ser percebida pelo próprio paciente. Sintomas ou sinais sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes, permanecem sutis e sem nível sensitivo. Sinais ou sintomas esfinterianos anais e urinários podem ou não estar presentes;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e LCR, confirmados por Western blot e/ou detecção do DNA pró-viral no sangue e/ou LCR;
3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

### **Provável**

1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia dos membros inferiores ou sinal de Babinsky com ou sem sinais sensitivos sutis ou bexiga neurogênica isolada confirmada por testes urodinâmicos;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e/ou LCR, confirmados por Western blot e/ou detecção do DNA pró-viral no sangue e/ ou LCR;
3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

### **Possível**

1. Apresentação clínica completa ou incompleta;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e/ou LCR, confirmados por Western blot e/ou detecção do DNA pró-viral no sangue e/ou LCR;
3. Não exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

Fonte: Castro-Costa et al., 2006

As seguintes condições devem ser excluídas: esclerose múltipla, meningite carcinomatosa, paraparesia espástica familiar, mielite transversal, esclerose primária lateral, síndromes paraneoplásicas, siringomielia, doença de Lyme, deficiência de B12 e folato, doença de Behçet, neurosífilis, neurotuberculose, sarcoidose, mielopatia vacuolar do HIV, doenças do colágeno, mielopatias autoimunes, síndrome de Sjögren, mielopatias tóxicas, esclerose lateral amiotrófica, mielopatia fúngica, fístula vertebral arteriovenosa, mielopatia hepática, mielopatias parasitárias (larva migrans visceral de *Toxocara canis* e *Ascaris suum*), compressão da medula espinhal (tumor espinhal, espondilose cervical, tumor cerebral parassagital etc), mielopatias regionais endêmicas com quadro clínico semelhante (esquistossomose e neurocisticercose). (Castro-Costa et al., 2006)

O mecanismo responsável pelo surgimento de lesões neurológicas não é conhecido. Há três hipóteses principais. A primeira é da toxicidade direta, em que as células gliais infectadas expressariam antígenos virais de superfície e seriam destruídas por células T CD8+ citotóxicas específicas, através de citotoxicidade direta ou por liberação de citocinas. Na segunda, a da autoimunidade, antígenos do hospedeiro seriam confundidos com antígenos do HTLV-1, com conseqüente processo inflamatório e lesão tecidual. A terceira é a do dano circundante, em que linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+ citotóxicos interagem levando à produção de citocinas, inflamação e lesão tecidual, sem resposta específica contra as células do sistema nervoso central. (Araújo et al., 2006)

Sabe-se que o risco para o desenvolvimento de HAM/TSP é maior nos pacientes com carga pró-viral elevada, presença da proteína Tax-A, presença do alelo HLA-DRB1\*0101e ausência do alelo protetor HLA-A\*02. (Carod et al., 2009).

Não há tratamento definitivo para essa patologia. Várias tentativas foram feitas com imunomoduladores, antiretrovirais, entre outros, sem sucesso. Atualmente, o tratamento é sintomático, incluindo reabilitação, fisioterapia e medicamentos para melhorar os sintomas urinários e a constipação. (Araújo et al., 2006; Carod et al., 2009)

#### IV.3. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS NA INFECÇÃO PELO HTLV-1

O HTLV-1 é capaz de infectar células dendríticas, epiteliais, natural killer (NK), macrófagos, células B, células T, entre outras. Porém, este vírus apresenta tropismo para células T CD4+ e CD8+, induzindo a proliferação clonal destas. (Koyanagi et al., 1993; Etoh et al., 1997) Ele está associado a uma infecção crônica e é imortalizado no hospedeiro devido à sua integração ao genoma celular. (Macchi et al., 2003)

Acredita-se que a proliferação clonal das células infectadas seja induzida por proteínas virais acessórias e regulatórias. Uma delas é a proteína Tax, que é a mais importante proteína regulatória viral. (Jeang et al., 2004; Satou & Matsuoka, 2010) Sabe-se que ela ativa continuamente a via do NF- $\kappa$ B, estimula a proliferação celular e inativa supressores tumorais como o p53. (Harhaj et al., 2007; Marriot & Semmes, 2005; Tabakin-Fix et al., 2006). Ela induz a expressão de citocinas e receptores envolvidos no crescimento e proliferação de linfócitos T, além de inibir as vias de apoptose celular, protegendo as células infectadas da apoptose e aumentando seu tempo de vida. Atua modificando e inibindo os mecanismos de reparo do DNA, resultando em um aumento da instabilidade genômica e da transformação celular. (Satou & Matsuoka, 2010; Baydoun et al., 2012) No entanto, ela também é o alvo principal do sistema imune do hospedeiro. Sua expressão induz o ataque por linfócitos T citotóxicos. (Jacobson et al., 1990; Kannagi et al., 1991) Outra proteína regulatória, a Rex, também é importante para a replicação e disseminação viral, pois regula as fases latente e produtiva do ciclo celular do HTLV, fazendo o controle pós-transcricional e estabilizando os RNA mensageiros. (Younis & Green, 2005; Ratfapanah et al., 2006)

Mais recentemente, foi descoberta uma nova proteína, a proteína do fator de zíper de leucina básico do HTLV (HBZ). (Gaudray et al., 2002) O RNA mensageiro para HBZ é expresso em células de ATLL e age aumentando a proliferação de células T (Mesnard et al., 2006) Foi encontrado também em células T de portadores assintomáticos. Sua expressão foi correlacionada com a carga pró-viral e com os níveis de neopterina, sugerindo uma participação na patogênese da HAM/TSP. (Saito et al., 2009) No entanto, foi observado que a HBZ suprime a transcrição dependente de Tax, por interagir com o fator de transcrição celular CREB. (Lemasson et al., 2007) Além disso, inibiu a atividade transcricional de c-Jun (Basbous et al., 2003; Matsumoto et al.,

2005) e a via clássica do NF- $\kappa$ B (Zhao et al., 2009) *in vitro*. Mais estudos são necessários para elucidar seu papel na patogênese do HTLV-1.

A resposta imune humoral caracteriza-se inicialmente pela produção de anticorpos específicos anti-Gag, seguidos pelos anti-Env e, por último, os anti-Tax, produzidos por 50% dos indivíduos infectados. (Manns 1991) Com relação à resposta imune celular, a proteína Tax é o principal antígeno responsável pela ativação dos linfócitos T citotóxicos (LTC). No entanto, apesar de intensa, essa resposta imune não é capaz de eliminar o vírus. (Jacobson et al., 1990; Rowan & Banghan, 2011)

Os linfócitos T infectados produzem altos títulos de citocinas pró-inflamatórias da resposta imune tipo 1 (a via Th1), como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , e, em menor proporção, IL-5 e IL-10. Isso ocorre de forma espontânea, sem estímulo exógeno. Foi observado também que a principal fonte de IFN- $\gamma$  foi o linfócito T CD4, e que altas concentrações de IL-10 são capazes de regular a resposta imune exacerbada nesses indivíduos. (Carvalho et al., 2001). A população de linfócitos T CD4+ é a mais infectada pelo vírus e a que mais secreta espontaneamente citocinas pró-inflamatórias. (Hanon et al., 2000)

A resposta imune difere entre os indivíduos infectados. Os pacientes com HAM/TSP apresentam uma resposta imune mais intensa do que os portadores assintomáticos, com elevada produção de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-2 e IL-6. (Jacobson et al., 1990; Biddison et al., 1997) Apresentam, também, uma carga pró-viral mais elevada (Primo et al., 2009, Grassi et al., 2011) e maior quantidade de células T CD8+ Tax específicas. (Nagai et al., 2001) Níveis elevados de quimiocinas (CXCL9 e CXCL10) podem ser encontrados no soro e no líquido desses pacientes. (Guerreiro et al., 2006) Estudos mostram que linfócitos de pacientes com HAM/TSP apresentam maiores proliferação espontânea e síntese de citocinas inflamatórias, como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , quando comparado aos portadores. As células mononucleares desses pacientes são

incapazes de serem moduladas pelas citocinas regulatórias (Santos et al., 2004; Santos et al., 2006). Apesar disso, existe um grupo de pacientes portadores que tem a resposta imunológica semelhante aos indivíduos com HAM/TSP. (Santos et al., 2004) Com relação à produção de IFN- $\gamma$ , os portadores assintomáticos podem ser divididos em dois grupos, com baixa e alta produção. No entanto, não se sabe ainda a causa e as repercussões dessa diferença. (Carvalho et al., 2001) Um estudo recente encontrou que pacientes com bexiga hiperativa apresentam uma carga pró-viral e uma produção de citocinas inflamatórias semelhantes aos indivíduos com HAM/TSP. Além disso, as citocinas regulatórias ainda eram capazes de modular a produção de citocinas inflamatórias dos indivíduos com bexiga hiperativa, o que sugere que esta seja um estágio precoce da mielopatia. (Santos et al., 2012)

#### IV.4. ATOPIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS DOENÇAS ATÓPICAS

Atopia é uma alteração do sistema imunológico em que ocorre uma resposta exacerbada a substâncias que são normalmente toleradas por indivíduos não atópicos. O termo atopia foi criado em 1923, por Coke, e define as doenças atópicas como aquelas que envolvem uma reação de hipersensibilidade tipo 1. (Araújo et al., 2010)

As principais manifestações clínicas da atopia são a rinite, a asma e a dermatite. Existem evidências na literatura de que em até 50% dos indivíduos atópicos, essas manifestações ocorrem em sequência. Em geral, a dermatite atópica precede o desenvolvimento da rinite alérgica e da asma, sugerindo que as manifestações cutâneas sejam a porta de entrada para o desenvolvimento subsequente das doenças alérgicas. Esse é o conceito de marcha atópica. (Boechat & França, 2008)

Nas últimas décadas, tem ocorrido um aumento na prevalência das doenças atópicas em vários países. (Ninan et al., 1992) Várias hipóteses tentam explicar o

desenvolvimento de atopia. Sabe-se que os linfócitos fetais humanos possuem um perfil predominantemente Th2. (Olesen, 2001) Após o nascimento, o sistema imune é estimulado pelo contato com antígenos que induzem uma resposta Th1, desviando o perfil imunológico na direção Th1 e reduzindo a susceptibilidade ao desenvolvimento de doenças atópicas. (Prescott et al., 1999) Esta é a base da hipótese da higiene. Segundo ela, um menor contato com antígenos que induzem uma resposta do tipo Th1, levaria a uma menor regulação do sistema imune, e conseqüente predomínio do perfil fetal Th2. (Strachan et al., 2000)

#### **IV.4.1 Dermatite Atópica**

A dermatite atópica (DA) é um processo inflamatório crônico da pele, com prurido intenso, e que apresenta crises de piora clínica. Geralmente é a primeira doença atópica da criança e seu diagnóstico é clínico. Os aspectos clínicos principais incluem prurido, progressão crônica, história familiar e pessoal de atopia, lesões localizadas em face extensora em crianças menores e eczema flexural com liquenificação em crianças maiores e adultos. (Spergel et al., 2003) A literatura mostra que a dermatite atópica tem um bom prognóstico, mas a gravidade do eczema é um fator de risco para o desenvolvimento de rinite e asma subsequentes. (Boechat & França, 2008) A presença de DA na infância e de história familiar de atopia estão diretamente relacionadas com o desenvolvimento de alergia respiratória aos 5 anos. (Bergmann et al., 1998)

O manejo da dermatite atópica consiste no afastamento dos fatores desencadeantes e irritantes, hidratação da pele e no controle medicamentoso da inflamação e prurido. Os principais fatores irritantes são detergentes, sabões, amaciantes, roupas sintéticas, etiquetas, materiais abrasivos, poluentes, produtos químicos e condições extremas de temperatura e umidade. Os hidratantes têm como objetivo restabelecer a barreira cutânea. Entre os medicamentos que podem ser

utilizados estão incluídos os corticosteróides, os anti-histamínicos orais, os inibidores da calcineurina, os inibidores de leucotrienos e os imunomoduladores sistêmicos, dependendo de cada caso. (Castro et al., 2006)

#### **IV.4.2 Rinite Alérgica**

Rinite alérgica (RA) é uma doença inflamatória que acomete a mucosa nasal, mediada por IgE, induzida após exposição a alérgenos. Fatores genéticos e ambientais influenciam seu desenvolvimento. Os sintomas clássicos incluem obstrução nasal, rinorréia hialina, prurido e espirros. Rinorréia posterior e outros sintomas extranasais como prurido ocular, faríngeo e otológico podem estar presentes. (Bousquet et al., 2008; Brozek et al., 2010)

A RA pode ser classificada quanto à frequência dos sintomas em intermitente e persistente. Intermitente quando os sintomas ocorrem em menos de quatro dias por semana ou menos de quatro semanas consecutivas. Persistente quando os sintomas ocorrem em mais de quatro dias por semana e mais de quatro semanas consecutivas. Com relação à gravidade dos sintomas ela pode ser dividida em leve e moderada/grave. Sendo classificada como moderada/grave quando resulta em sintomas incômodos, causando distúrbios do sono, prejuízo nas atividades diárias, de lazer, escolares e no trabalho. (Bousquet et al., 2008; Brozek et al., 2010)

Estimativas da prevalência de RA variam de 9 a 42% na literatura. (Settipane et al., 2007) A realização do "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) no Brasil mostrou que a prevalência de sintomas relacionados à rinite alérgica foi 29,6% entre adolescentes e 25,7% entre escolares. (Solé et al., 2006) O Brasil está no grupo de países que apresentam as maiores taxas de prevalência de asma e de rinite alérgica no mundo. (Ibiapina et al., 2008)



O diagnóstico é baseado na história clínica e pode ser complementado pelos testes cutâneos de leitura imediata, pela citologia nasal e pela dosagem de IgE específica. Os aeroalérgenos que apresentam maior prevalência de positividade em nosso meio são os ácaros (*Blomia tropicalis* e *Dermatophagoides pteronyssinus*), as baratas (*Blattella germanica* e *Periplaneta americana*) e os fungos (*Alternaria spp.* e outros). Na citologia nasal, durante a estação do pólen, são encontrados eosinófilos numerosos, células epiteliais, mastócitos parcialmente degranulados, células T CD4+ e células de Langehans. (Bousquet et al., 2008; Brozek et al., 2010; Gelardi et al., 2012) Em pacientes com rinite alérgica persistente, quando a intensidade da exposição aos alérgenos é baixa porém contínua, ocorre uma inflamação mínima persistente, caracterizada por uma infiltração permanente de neutrófilos e em menor quantidade de eosinófilos. A sintomatologia também é subcrônica, principalmente com obstrução nasal e rinorréia. (Gelardi et al., 2012) A determinação de IgE específica, fornecendo dados quantitativos, complementa os resultados dos testes cutâneos, quando necessário. A principal vantagem da dosagem de IgE reside no fato do resultado não ser afetado por medicações ou dermatopatias. (Quillen & Feller, 2006; Ibiapina et al., 2008; Gelardi et al., 2012)

O tratamento da rinite alérgica consiste basicamente em controle ambiental e tratamento medicamentoso. Em alguns casos, a imunoterapia deve ser considerada.

Com relação ao controle ambiental, apesar de o consenso geral ser que evitar os alérgenos deve levar a uma melhora sintomática, as evidências são muito poucas. A maioria dos estudos realizados não mostrou uma melhora importante com medidas isoladas. Em pacientes selecionados, um conjunto de medidas pode trazer algum benefício. (Bousquet et al., 2008; Brozek et al., 2010)

Os principais medicamentos utilizados no tratamento são os antihistamínicos de segunda geração, e os corticosteróides tópicos, sendo esses últimos considerados as drogas mais efetivas. Os antagonistas de leucotrienos, como o montelucaste de sódio, são efetivos no tratamento da rinite e da asma. Outras drogas como os descongestionantes sistêmicos, brometo de ipratrópio e antihistamínicos tópicos podem ser usados como adjuvantes. (Bousquet et al., 2008; Brozek et al., 2010)

A imunoterapia subcutânea tem eficácia comprovada no tratamento da rinite e da asma. Seu uso necessita do diagnóstico preciso de alergia mediada por IgE. Induz uma tolerância clínica e imunológica, tem eficácia comprovada a longo prazo e pode alterar a história natural das doenças atópicas. Seu uso em pacientes com rinite pode prevenir o desenvolvimento de asma. (Bousquet et al., 2008; Brozek et al., 2010)

#### **IV.4.3 Asma**

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas associada a uma hiperreatividade brônquica. Essa hiperreatividade resulta em episódios recorrentes de chiado, dispnéia, sensação de aperto no peito e tosse. Esses episódios ocorrem principalmente à noite ou no início da manhã, e estão associados a uma obstrução variável do fluxo aéreo nos pulmões, que é reversível espontaneamente ou com medicação.

A prevalência da asma no mundo é de aproximadamente 300 milhões de indivíduos. A prevalência global varia de 1 a 18% dependendo do país analisado. (Higgins et al., 1992; Partridge et al 1998) A prevalência de asma em indivíduos sem rinite é de aproximadamente 2%. Já em pacientes com rinite varia de 10 a 40%. Um estudo realizado em Salvador, a prevalência de asma na infância foi de 22,6% e diminuiu com a idade, sendo de 37% aos 4 anos e de 15 % de 9 a 11 anos. (Cunha et al.,

2007; Bousquet et al., 2008) Os sintomas de asma desaparecem em 30 a 50% das crianças quando atingem a puberdade, principalmente no sexo masculino. O prognóstico parece ser pior quando associada à dermatite atópica. (Lima et al., 2007)

Os principais fatores que influenciam o desenvolvimento e a expressão da asma podem ser divididos em fatores do hospedeiro e do ambiente. Os do hospedeiro incluem fatores genéticos, ainda não completamente esclarecidos, obesidade e sexo. Sabe-se que múltiplos genes podem estar envolvidos na patogênese da asma, predispondo os indivíduos à atopia e à hiperreatividade brônquica. Os pacientes obesos apresentam maior prevalência de asma e esta geralmente é mais difícil de ser controlada, em comparação aos indivíduos de peso normal. Na infância, o sexo masculino é fator de risco para o desenvolvimento de asma. No entanto, com a progressão da idade, essa diferença diminui, destaca-se que, na idade adulta, a prevalência é maior nas mulheres. (Bateman et al., 2008; GINA 2012) Os fatores ambientais incluem exposição à alérgenos, infecções virais (parainfluenza e vírus sincicial respiratório), sensibilizantes ocupacionais, fumaça de cigarro, poluição do ar (ainda controverso) e a alimentação, principalmente relacionada à substituição do aleitamento materno por leite de vaca e de soja. (GINA 2012)

Após a interação dos antígenos com a IgE ligada aos mastócitos e consequente liberação de mediadores, ocorre edema, vasodilatação e constrição brônquica na hipersensibilidade imediata. (Carvalho et al., 2006) A seguir, a resposta mais tardia promove alterações na estrutura dos brônquios e na hiperresponsividade da via aérea. (Carvalho et al., 2006) Os principais mediadores são quimiocinas (eotaxina, quimiocinas derivadas do timo e dos macrófagos) e citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-4, IL-5 e IL-13), que estimulam a inflamação nas vias aéreas. Os leucotrienos, histamina e a prostaglandina D2 também são importantes, pois são broncoconstritores e

contribuem para a resposta inflamatória. Além desses, o óxido nítrico, que é um potente vasodilatador. (GINA 2012) A hiperresponsividade é responsável pelos episódios de dispnéia, sibilos, sensação de aperto no peito e tosse. Esses sintomas estão associados à obstrução variável do fluxo aéreo e são reversíveis espontaneamente ou com tratamento. (Olaguibel et al., 2012)

O diagnóstico da asma é baseado na história clínica sugestiva, caracterizada por crises de dispnéia, sibilos, tosse e sensação de aperto no peito após a exposição a fatores desencadeantes. A história familiar de asma ou de atopia pode contribuir para a suspeição. Medidas da função pulmonar são importantes para avaliar a gravidade e a reversibilidade da limitação do fluxo aéreo, ajudando a confirmar o diagnóstico de asma. A espirometria é o método mais utilizado, sendo que um aumento de 12% e de 200mL no volume expiratório forçado (VEF), após o broncodilatador sugere reversibilidade associada à asma. O pico de fluxo expiratório (PEF) também pode contribuir para o diagnóstico e para o acompanhamento do paciente. (GINA 2012)

O tratamento da asma consiste em medicações de controle e de alívio. As medicações de controle são utilizadas diariamente e por longo período, tendo como objetivo manter o paciente clinicamente controlado. Os mais efetivos são os glicocorticóides inalatórios. As medicações de alívio são utilizadas de acordo com a necessidade, devido ao seu efeito rápido revertendo a broncoconstrição e aliviando os sintomas. As principais drogas utilizadas são os  $\beta$ 2-agonistas. As vias de administração incluem a oral, a inalatória e a intravenosa. (GINA 2012)

#### IV.5. RESPOSTA IMUNE E ATOPIA

A atopia é uma disfunção do sistema imunológico na qual há produção exacerbada de citocinas da resposta imune tipo 2 após exposição a antígenos

normalmente inócuos. Durante a resposta imune, os linfócitos T ativados, que reconhecem esses antígenos, podem se diferenciar em células Th1, as quais produzem predominantemente IFN- $\gamma$  e IL-2 ou em células Th2, que produzem IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Essa polarização é determinada pela natureza do antígeno, por citocinas co-estimulatórias e pelo ambiente em que essas células se encontram. Nos indivíduos atópicos, a polarização ocorre na direção da resposta Th2 e eles produzem altos níveis de IgE em resposta a esses antígenos, enquanto que os não atópicos produzem outras classes de imunoglobulinas, como IgM e IgG. (Araújo et al., 2010)

A IL-4 e a IL-13 estimulam a proliferação e diferenciação de linfócitos B, com consequente aumento na produção de IgE. Estimulam também a proliferação de fibroblastos e a síntese de proteínas da matriz extracelular. A IL-9, junto com as duas primeiras, induz a produção de muco, o remodelamento da via aérea e a ativação e recrutamento de mastócitos. (Soroosh & Doherty, 2009) A IL-4 também induz a adesão dos eosinófilos circulantes às células endoteliais. A IL-5 promove o recrutamento, proliferação, ativação e infiltração dos eosinófilos na mucosa brônquica. (Foster et al., 1996; Carvalho et al., 2006)

A atopia pode ser determinada pela positividade nos testes cutâneos aos alérgenos ambientais ou pela detecção de IgE específica para determinados alérgenos no soro. (Dreborg & Frew, 1993; van Cauwenberge et al., 2000; Cunha et al., 2007)

A atopia caracteriza uma reação de hipersensibilidade imediata, que tem uma fase imediata e uma fase tardia. Durante a fase imediata, após a exposição ao alérgeno, as células T se diferenciam em células Th2, que secretam citocinas Th2, principalmente IL-4, IL-5 e IL-13. A presença de IL-4 e IL-13 e a ligação entre as células Th2 e as células B pela proteína de superfície CD40 e seu receptor CD40L, induzem a célula B a

modificar o isótopo de cadeia pesada e passar a produzir IgE. Essa IgE específica se liga aos receptores Fc dos mastócitos, causando a sensibilização. (Abbas et al., 2012)

Esses mastócitos sensibilizados, em uma nova exposição ao alérgeno, são ativados. Essa ativação promove a secreção de mediadores pré-formados, localizados em grânulos citoplasmáticos, a síntese e a secreção de mediadores lipídicos e de citocinas. Os mediadores pré-formados incluem a histamina e algumas enzimas como proteases, carboxipeptidases, hidrolases ácidas e catepsina. Os mediadores lipídicos produzidos são a prostaglandina D<sub>2</sub>, os leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> e E<sub>4</sub> e o fator de ativação plaquetária. Esses mediadores fazem parte da fase imediata e promovem a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular, a contração da musculatura lisa, estimulação da secreção de muco e a lesão tecidual com remodelamento. No caso da rinite alérgica, são responsáveis pelos sintomas de espirros, prurido, rinorréia e obstrução nasal, que aparecem minutos após a exposição. (Gelardi et al., 2012) As citocinas produzidas são principalmente IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF, MIP-1 $\alpha$ . Elas atuam, principalmente, na inflamação associada à reação de fase tardia, que ocorre 2 a 4 horas após a exposição, e caracteriza-se pelo acúmulo de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e células Th2 nos tecidos. Além disso, induzem a proliferação de mastócitos, a produção de IgE, a secreção de muco e a produção e ativação dos eosinófilos. A IL-5 também inibe a apoptose dos eosinófilos, contribuindo na manutenção da inflamação. Ao chegar aos tecidos, os eosinófilos liberam mediadores, entre eles, a proteína básica principal, a proteína eosinofílica catiônica e leucotrienos, que são tóxicos para alguns micro-organismos, causam lesão e remodelamento tecidual, broncoconstrição, secreção de muco, aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia de leucócitos. (Abbas et al., 2012; Gelardi et al., 2012)

No caso da asma, duas citocinas, a IL-25(IL-17E) e a IL-33, também tem um papel importante na exacerbação dos sintomas. A IL-25 induz a diferenciação das células Th0 em células Th2, através da indução de IL-4 e da produção do fator de transcrição GATA3. Além disso, promove a ativação e manutenção das células Th2 de memória. (Angkasekwinai et al., 2007; Wang et al., 2007) Sharkhuu et al. observaram que a administração de IL-25 resultou em hiperreatividade brônquica, inflamação eosinofílica, hipersecreção de muco e aumento da produção de citocinas da resposta Th2 nos pulmões e de eotaxina. Observaram ainda que o bloqueio desta interleucina prevenia a hiperreatividade brônquica, a síntese de IL-5 e IL-13 e a infiltração eosinofílica. A IL-33 também contribui para a exacerbação da inflamação alérgica pulmonar. Atua como um fator co-estimulatório em células T ativadas, estimulando a produção de citocinas por estas células. Estimula diretamente os mastócitos, resultando na produção e liberação de citocinas da resposta Th2 e quimiocinas. (Allakhverdi et al., 2007)

Na dermatite atópica, a exposição da pele não íntegra a antígenos ambientais induz uma resposta Th2 e inibe a expressão de citocinas do padrão Th1. Ocorre um aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-13, IgE e da infiltração eosinofílica cutânea. (Beck & Leung, 2000)

As principais citocinas estudadas, que são responsáveis pela regulação dessa resposta imune, são a IL-10 e o TGF- $\beta$ . A IL-10 foi inicialmente descrita em 1989. (Fiorentino et al., 1989) Ela pode ser produzida por macrófagos, células T, células dendríticas, células B, células NK, entre outras e inibe a ativação de linfócitos T e macrófagos, a expressão de moléculas co-estimulatórias, a diferenciação de células dendríticas e a produção de citocinas pró-inflamatórias da resposta imune dos tipos Th1 e Th2. (Sher et al., 1991; Del Prete et al., 1993) Trata-se da principal citocina

regulatória. (Akdis et al., 2001) O TGF- $\beta$  compreende um conjunto de citocinas responsáveis pelo controle do crescimento, diferenciação e apoptose das células epiteliais. (Massague et al., 1992) Também se expressa nos macrófagos, células NK, células B e T entre outras. (Sporn et al., 1986) O TGF- $\beta$ 1 inibe as células dendríticas, mastócitos, eosinófilos, linfócitos T e B. Além de modificar a função de fibroblastos, células epiteliais e células da musculatura lisa dos brônquios. (Holgate et al., 2000) Tem ação pró e anti-inflamatória. Inibe a hiperreatividade e a inflamação das vias aéreas. Porém, juntamente com a IL-6 promove a diferenciação de células Th17, estimulando a produção de IL-17. (Hansen et al., 2000; Veldhoen et al., 2006)

#### IV.6. A ASSOCIAÇÃO ENTRE HTLV-1 E DOENÇAS ATÓPICAS

A infecção pelo HTLV-1 caracteriza-se por uma produção exagerada de citocinas da resposta imune tipo 1, principalmente o IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$ . Já as doenças atópicas estão associadas a uma resposta imune tipo 2, com produção de IL-4, IL-5 e IL-13 entre outras. A relação entre as respostas Th1 e Th2 em humanos ainda não está completamente esclarecida.

Há evidências de que elevados níveis de IFN- $\gamma$  podem modular a resposta imune tipo 2 e prevenir o aparecimento de asma. (Porto et al., 2001) No entanto, isso nem sempre acontece. Souza-Machado et al (2004) relataram um caso de uma paciente com asma e rinite alérgica co-infectada com o HTLV-1, em que os níveis elevados de IFN- $\gamma$  não interferiram com seus marcadores de atopia (IgE específica e teste cutâneo de punctura), com a intensidade dos sintomas nem com o nível de IL-5.

A frequência de atopia foi mais baixa em doadores de sangue portadores assintomáticos do HTLV-1 (14,9%) do que em indivíduos não infectados (29,7%).



Houve também uma redução no diâmetro da resposta do teste cutâneo aos aeroalérgenos e à histamina. (Souza-Machado et al., 2005)

Outro estudo observou que pacientes com rinite alérgica infectados com HTLV-1 apresentavam sintomas mais leves e níveis menores de IgE total e específica para *Derp-1*. (Galvão et al., 2006)

Com relação à produção de citocinas, não foi observada diferença em culturas não estimuladas entre pacientes portadores de HTLV-1 atópicos e não atópicos. No entanto, em culturas estimuladas pelo *Derp-1*, os pacientes portadores de HTLV-1 atópicos apresentaram níveis mais elevados de IFN- $\gamma$  e IL-5 enquanto que os níveis de IL-10 foram mais baixos. (Gaspar-Sobrinho et al., 2010)

A IL-10 é um potente citocina anti-inflamatória e inibe a produção de TNF- $\alpha$ . (Brito-Melo et al., 2007) É produzida por macrófagos ativados, células dendríticas, células T regulatórias e células Th1 e Th2. (Abbas et al., 2012) Ela tem efeito supressivo sobre macrófagos, células T e células dendríticas. Além de inibir a produção de TNF- $\alpha$ , inibe a ativação de macrófagos pelo IFN- $\gamma$ , a proliferação de linfócitos T e a liberação de mediadores químicos pelos mastócitos, incluindo a histamina (Carvalho et al., 1995; Royer et al., 2001). Há evidências de que o sucesso da imunoterapia está associado à indução de IL-10. (Akdis et al., 1998; Burastero et al., 2008)

Esses achados sugerem que os baixos níveis de IL-10, que é importante citocina imunorregulatória, em indivíduos atópicos podem explicar a forte resposta tipo 1 e tipo 2 encontradas simultaneamente em pacientes atópicos infectados pelo HTLV-1. (Gaspar-Sobrinho et al., 2010)

A resposta imune tipo 1 associada à infecção pelo HTLV-1 pode estar também relacionada a uma redução da inflamação eosinofílica alérgica. O estudo histopatológico da mucosa nasal de portadores de HTLV-1 com diagnóstico de rinite alérgica evidenciou escassa eosinofilia nasal e predominância de linfócitos. (Gaspar-Sobrinho et al., 2012)

## **V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

### **V.1. TIPO E DESENHO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo misto. Foi realizado um estudo transversal, com a finalidade de comparar a prevalência de atopia em portadores de HTLV-1 e em pacientes com mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP) e a produção espontânea de citocinas em indivíduos infectados com HTLV-1 com e sem atopia. Foi também realizado um estudo de coorte retrospectivo, tendo como desfecho comparar a ocorrência de manifestações neurológicas em portadores de HTLV-1 com e sem atopia.

Para o estudo transversal, participaram do estudo 91 indivíduos acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 no período de março de 2011 a dezembro de 2012.

Para a coorte retrospectiva, participaram 149 indivíduos, sendo 70 atópicos e 79 não atópicos, que iniciaram o acompanhamento no ambulatório entre 1996 a 2009 e que foram acompanhados por pelo menos 3 anos até 2012. As manifestações neurológicas avaliadas foram sinal de Babinsky, bexiga hiperativa e desenvolvimento de HAM/TSP.

### **V.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Participaram do estudo pacientes com o diagnóstico de infecção por HTLV-1 acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 do Serviço de Imunologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES). Todos os indivíduos tiveram o diagnóstico de HTLV-1, através da presença de anticorpos contra o vírus detectado por ELISA. Por ocasião da admissão no ambulatório, estes indivíduos tiveram confirmada a infecção viral pela técnica de Western Blot. Também, por ocasião da admissão e periodicamente, as citocinas TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10 e IL-5 foram dosadas

em sobrenadante de culturas não estimuladas e foi determinada a carga pró-viral. 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. Edgar Marcelino de Carvalho.

A cada seis meses os indivíduos acompanhados são submetidos a um questionário e um exame clínico, otorrinolaringológico e neurológico completo com a finalidade de determinar a existência de manifestações clínicas associadas ao HTLV-1. Todos os dados são inseridos em um banco de dados semestralmente.

No exame neurológico são utilizadas duas escalas para classificar os pacientes. 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. Vários sistemas funcionais são avaliados para determinar a gravidade da doença. Entre as funções avaliadas estão as piramidais, vesicais, cerebelares, e sensitivas. O questionário 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).

No exame otorrinolaringológico, foram realizadas a otoscopia, a rinoscopia anterior e a orofaringoscopia.

### **V.2.1 Definição de caso para o estudo de corte transversal**

**1- Indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP):** indivíduos que preenchem os critérios da OMS. (WHO, 1989) Todos os pacientes apresentavam EDSS > 2,5 e OMDS ≥ 1.

**2- Indivíduos portadores da infecção pelo HTLV-1:** indivíduos assintomáticos do ponto de vista neurológico, com EDSS = 0 e OMDS = 0, pareados por sexo e idade (± 5 anos), com os pacientes com HAM/TSP.

#### Critérios de inclusão para o estudo de corte transversal

1. Indivíduos de ambos os sexos com idade ≥ 18 anos.
2. Diagnóstico confirmado de infecção pelo HTLV-1.

#### Critérios de exclusão para o estudo de corte transversal

1. História prévia de choque anafilático, devido ao risco de apresentar manifestações clínicas com a realização do teste cutâneo.
2. Uso de drogas que sabidamente interferem no resultado do teste cutâneo: anti-histamínicos, astemizol, corticóides sistêmicos por mais de 7 dias, antidepressivos tricíclicos e antagonistas H<sub>2</sub>.
3. Distúrbio conhecido do sistema imunológico que não a atopia ou a infecção pelo HTLV-1.

### **V.2.2 Definição de caso para o estudo de coorte retrospectiva**

**1- Portadores de HTLV-1 com atopia:** Indivíduos infectados pelo HTLV-1, sem doença neurológica, e com teste cutâneo de punctura positivo.

**2- Portadores de HTLV-1 sem atopia:** Indivíduos infectados pelo HTLV-1, sem doença neurológica, e com teste cutâneo de punctura negativo.

#### Critérios de inclusão para o estudo de coorte retrospectiva

1. Indivíduos de ambos os sexos com idade ≥ 18 anos.

2. Diagnóstico confirmado de infecção pelo HTLV-1.

#### Critérios de exclusão para o estudo de coorte retrospectiva

1. Presença de manifestações neurológicas associadas ao HTLV-1 na data de início do acompanhamento.
2. Diagnóstico de diabetes mellitus ou outras doenças neurológicas concomitantes.
3. História prévia de choque anafilático, devido ao risco de apresentar manifestações clínicas com a realização do teste cutâneo.
4. Uso de drogas que sabidamente interferem no resultado do teste cutâneo: anti-histamínicos, astemizol, corticóides sistêmicos por mais de 7 dias, antidepressivos tricíclicos e antagonistas H2.
5. Distúrbio conhecido do sistema imunológico que não a atopia ou a infecção pelo HTLV-1.

### V.3. AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

#### **V.3.1 Avaliação da atopia**

O diagnóstico de atopia foi baseado em um teste cutâneo de punctura positivo. Adicionalmente foi aplicado o questionário ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 1996), que é validado e utilizado para identificar doenças associadas à atopia. Foram consideradas positivas as reações que apresentaram pápula maior que 3 milímetros após 20 minutos a pelo menos 1 antígeno, com ausência de reação ao controle negativo e com reação positiva ao controle positivo. Os antígenos avaliados foram os seguintes: *Dermatophagoides pteronissynus*, *D. pharinae*, *Blomia tropicalis*, *epitélio de cão*, *epitélio de gato*, *B. germânica*, *Periplaneta americana*, *Aspergillus*. (Alk Abello, Denmark)

### V.3.2 Avaliação imunológica

Os dados de citocinas foram obtidos através de consulta ao banco de dados do Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1, sendo considerada para o presente estudo a primeira dosagem identificada no banco. As citocinas IFN-, TNF-  $\alpha$ , IL-10 e IL-5 foram determinadas no sobrenadante de culturas de células mononucleares de sangue periférico (CMSP) não estimuladas, utilizando o método de ELISA “sandwich”. Também foram utilizados reagentes comercialmente disponíveis (Pharmingen, 34 San Diego, CA, USA) e o resultado expresso em pg/mL, utilizando uma curva padrão construída com citocinas recombinantes.

### V.4. TESTE DE HIPÓTESES

#### Teste de hipóteses para o estudo transversal

**H0:** A prevalência de atopia em pacientes com HAM/TSP = A prevalência de atopia em portadores da infecção pelo HTLV-1.

**H1:** A prevalência de atopia em pacientes com HAM/TSP  $\neq$  A prevalência de atopia em portadores da infecção pelo HTLV-1.

#### Teste de hipóteses para o estudo de coorte retrospectiva

**H0:** O desenvolvimento de manifestações neurológicas em pacientes atópicos = O desenvolvimento de manifestações neurológicas em pacientes não atópicos.

**H1:** O desenvolvimento de manifestações neurológicas em pacientes atópicos  $\neq$  O desenvolvimento de manifestações neurológicas em pacientes não atópicos.

## V.5. CÁLCULO AMOSTRAL

### V.5.1 Cálculo amostral para o estudo de corte transversal

Baseados em dados preliminares que mostravam uma frequência de atopia aproximadamente 3 vezes maior em pacientes com HAM/TSP, com um poder de 80% e um alfa de 0,05, seriam necessários 45 indivíduos em cada grupo.

### V.5.2 Cálculo amostral para o estudo de coorte retrospectiva

Nossos dados preliminares mostram uma razão de azar de 0,62 e uma probabilidade média de sobrevivência (não desenvolvimento de manifestações neurológicas) ao final do seguimento de 0,75. Baseados nesses dados, com um poder de 80% e um alfa de 0,05, seriam necessários 70 indivíduos em cada grupo.

## V.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

O desenvolvimento de manifestações neurológicas e a sobrevida livre de doença (desfechos neurológicos associados com HTLV-1) foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier com testes des log-rank e a frequência do desenvolvimento dessas manifestações pelo  $\chi^2$ . O modelo de azares proporcionais de Cox foi utilizado para avaliar a associação entre a atopia e o desenvolvimento de sinal de Babinsky, bexiga hiperativa e HAM/TSP.



As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS versão 17. O nível de significância adotado foi de 5%.

#### V.7. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do HUPES-UFBA sob o protocolo 65.2011 e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### V.8. REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura 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 allergy and Immunology”, “HTLV-1 and neurological manifestations”, "Paraparesis, Tropical Spastic", “HTLV-1 and cytokines” e “HTLV-1 and allergic rhinitis”. Termos similares foram pesquisados em português no banco de dados Scielo. Os trabalhos selecionados foram os publicados no período de 1980 a 2012. Alguns livros textos foram consultados, assim como teses e dissertações sobre o tema.

## VI. RESULTADOS

### VI.1. ESTUDO TRANSVERSAL

Neste tipo de estudo foi avaliada a prevalência de atopia em dois grupos Os portadores de HTLV-1 e os pacientes com HAM-TSP. Foram avaliados 46 indivíduos assintomáticos e 45 pacientes com HAM/TSP. As características demográficas dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem HAM/TSP são mostradas na Tabela 1. Não houve diferença ( $p= 0,413$ ) entre a média de idade dos portadores de HTLV-1 ( $52,4\pm 12,46$ ) e dos pacientes com HAM/TSP ( $54,7\pm 14,13$ ). Também não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição do sexo e raça em cada grupo. (Tabela1)

**Tabela 1- Características demográficas dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem HAM/TSP**

Características	Portadores (n=46)		HAM/TSP (n=45)		p – valor
<b>Sexo</b>					
Masculino	16	34,8%	15	33,3%	0,884**
Feminino	30	65,2%	30	66,7%	
<b>Idade *</b>					
	52,4±12,46		54,7±14,13		0,413***
<b>Raça</b>					
Branca	11	23,9%	14	31,1%	0,627**
Parda	26	56,5%	21	46,7%	
Negra	9	19,6%	10	22,2%	

\* Média e Desvio-padrão

\*\* Teste qui-quadrado

\*\*\* Teste t de Student

A prevalência de outras infecções virais, mais especificamente vírus B e vírus C da hepatite, não foi diferente entre os dois grupos estudados. A prevalência de infecção pelo vírus B foi de 6,5% nos portadores e de 6,4% nos pacientes com HAM/TSP ( $p=0,978$ ). A prevalência de vírus C foi de 4,3% nos portadores e de 4,4% nos pacientes com HAM/TSP ( $p=0,982$ ).

Foi determinada a prevalência de atopia em cada grupo. Os pacientes com HAM/TSP tiveram uma prevalência de atopia de 44,4% enquanto que os portadores tiveram uma prevalência menor, de 34,8%. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,884$ ). (**Tabela 2**)

**Tabela 2-Prevalência de atopia em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem HAM/TSP**

Grupos	Portadores (n=46)		HAM/TSP (n=45)		p – valor
	Atópicos	16	34,8%	20	
Não-atópicos	30	65,2%	25	55,6%	

\* Teste qui-quadrado

### Citocinas

As medianas das concentrações de citocinas em culturas não estimuladas entre atópicos e não atópicos em indivíduos portadores da infecção pelo HTLV-1 e em pacientes com HAM/TSP são mostradas na (**Tabela 3**). Foram comparadas utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney U. Em portadores de HTLV-1 não houve diferença entre as concentrações de IFN- $\gamma$  ( $p=0,810$ ); TNF- $\alpha$  ( $p=0,737$ ); IL-10 ( $p=0,208$ ) e IL-5 ( $p=0,560$ ) entre indivíduos atópicos e não atópicos. Em pacientes com HAM/TSP, também não houve diferença entre as concentrações de IFN- $\gamma$  ( $p=0,223$ ); TNF- $\alpha$  ( $p=0,626$ ) e IL-10 ( $p=0,955$ ), no entanto, os pacientes atópicos apresentaram maiores concentrações de IL-5 ( $p=0,008$ ).

**Tabela 3- Comparação entre a concentração de citocinas em indivíduos atópicos e não atópicos, com ou sem HAM/TSP**

Citocinas **	Portadores (n=46)			HAM/TSP (n=45)		
	Atópicos	Não- atópicos	p – valor *	Atópicos	Não- atópicos	p – valor *
IFN- $\gamma$	1161 $\pm$ 105 6	1204 $\pm$ 159 9	0,810	1724 $\pm$ 120 1	2211 $\pm$ 207 7	0,223
TNF- $\alpha$	10 $\pm$ 230	14 $\pm$ 98	0,737	54 $\pm$ 133	9 $\pm$ 42	0,626
IL-10	521 $\pm$ 601	129 $\pm$ 510	0,208	57 $\pm$ 97	41 $\pm$ 135	0,955
IL-5	10 $\pm$ 100	2 $\pm$ 26	0,560	638 $\pm$ 990	627 $\pm$ 1472	0,008

\* Teste de Mann-Whitney

\*\* Mediana (pg/mL)  $\pm$  Amplitude interquartil (Percentil 75-Percentil 25)

## VI.2. COORTE RETROSPECTIVA

Na coorte retrospectiva foi avaliado o desenvolvimento de manifestações neurológicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem atopia. Foram avaliados 70 pacientes atópicos e 79 pacientes não atópicos. Não houve diferença (p=0,375) entre a média de idade dos indivíduos atópicos (51 $\pm$ 11,52) e não-atópicos (52,8 $\pm$ 12,88). Também não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição do sexo e raça em cada grupo. (**Tabela 4**)

**Tabela 4- Características demográficas dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem atopia**

Características	Não-atópicos (n=79)		Atópicos (n=70)		p – valor
<b>Sexo</b>					
Masculino	33	41,8%	20	28,6%	0,093**
Feminino	46	58,2%	50	71,4%	
<b>Idade *</b>					
	52,8±12,88		51±11,52		0,375***
<b>Raça</b>					
Branca	21	27,3%	16	23,9%	0,816**
Parda	32	41,6%	27	40,3%	
Negra	24	31,2%	24	35,8%	

\* Média e Desvio-padrão

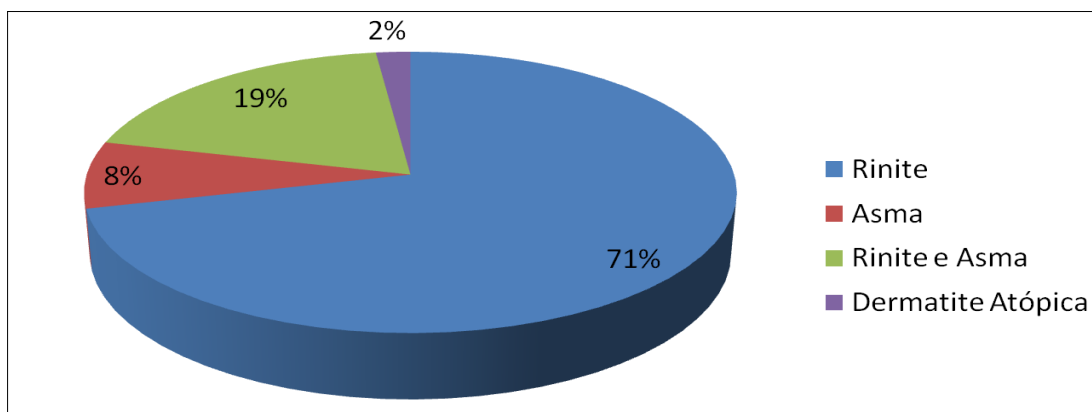
\*\* Teste qui-quadrado

\*\*\* Teste t de Student

A prevalência de outras infecções virais, mais especificamente vírus B e vírus C da hepatite, não foi diferente entre os dois grupos estudados. A prevalência de infecção pelo vírus B foi de 5,7% nos atópicos e de 10,1% nos pacientes não-atópicos (p=0,323). A prevalência de vírus C foi de 4,3% nos atópicos e de 6,3% nos não-atópicos (p=0,581).

No grupo dos indivíduos com atopia, foi avaliada a distribuição de doenças atópicas, no qual a maioria dos pacientes apresentava rinite alérgica. **(Figura 1)**

**Figura 1-Distribuição das doenças atópicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com atopia.**



Os desfechos neurológicos avaliados em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem atopia foram sinal de Babinsky, bexiga hiperativa e desenvolvimento de HAM/TSP. A frequência de manifestações neurológicas em pacientes atópicos e não-atópicos no final da coorte foi comparada pelo  $\chi^2$  e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os dados estão descritos na Tabela 5.

**Tabela 5- Frequência de manifestações neurológicas em pacientes infectados pelo HTLV-1 com e sem atopia**

Grupos	Desfechos avaliados					
	Sinal de Babinsky		Bexiga Hiperativa		HAM/TSP	
Atópicos (n=70)	6	8,6%	24	34%	5	7,1%
Não-atópicos (n=79)	4	5,1%	25	32%	3	3,8%
p-valor*	0,393		0,732		0,366	

\*Teste qui-quadrado

Durante o período do estudo, 10 indivíduos desenvolveram sinal de Babinsky, sendo 6 (8,6%) no grupo dos atópicos e 4 (5,1%) nos não-atópicos. Não houve associação estatisticamente significativa entre atopia e o desenvolvimento de sinal de Babinsky. (Razão de Azar [RA]=1,90; IC95% 0,55-7,13; p=0,290).

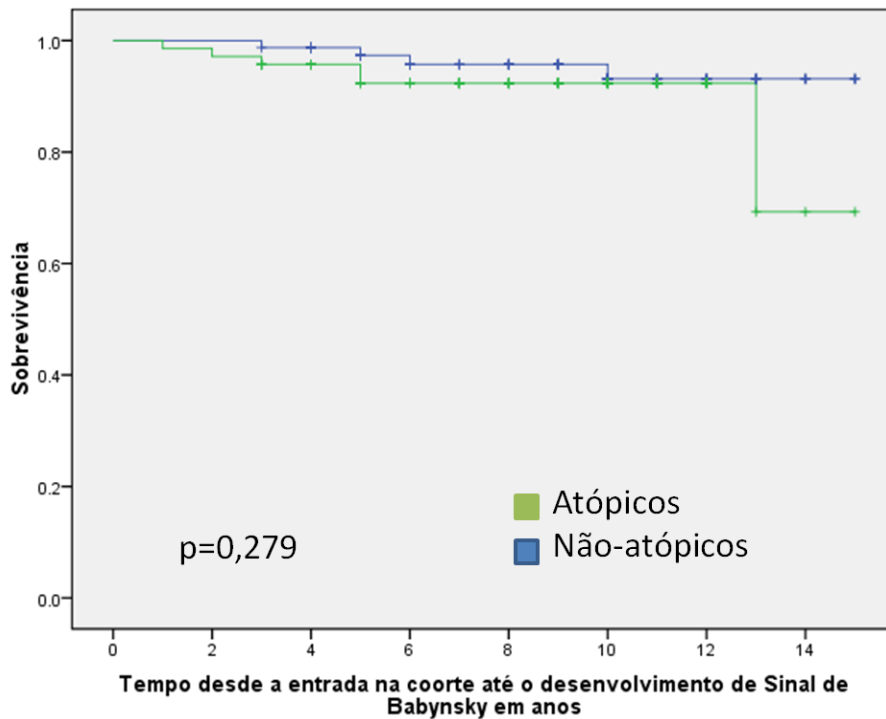
Não houve diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos atópicos e os não-atópicos quanto ao tempo até o aparecimento de sinal de Babinsky. Este foi avaliado pelo procedimento de Kaplan-Meier. Os atópicos tiveram um tempo médio de 13,6 anos e os não atópicos de 14,4 anos, com um valor de p=0,279.

Não houve associação estatisticamente significativa entre a atopia e o desenvolvimento de bexiga hiperativa. Houve desenvolvimento em 24 (34%) indivíduos atópicos e em 25 (32%) indivíduos não atópicos (RA=1,15; IC95% 0,65-2,02; p=0,62). O tempo médio até o desenvolvimento de bexiga também não apresentou diferença

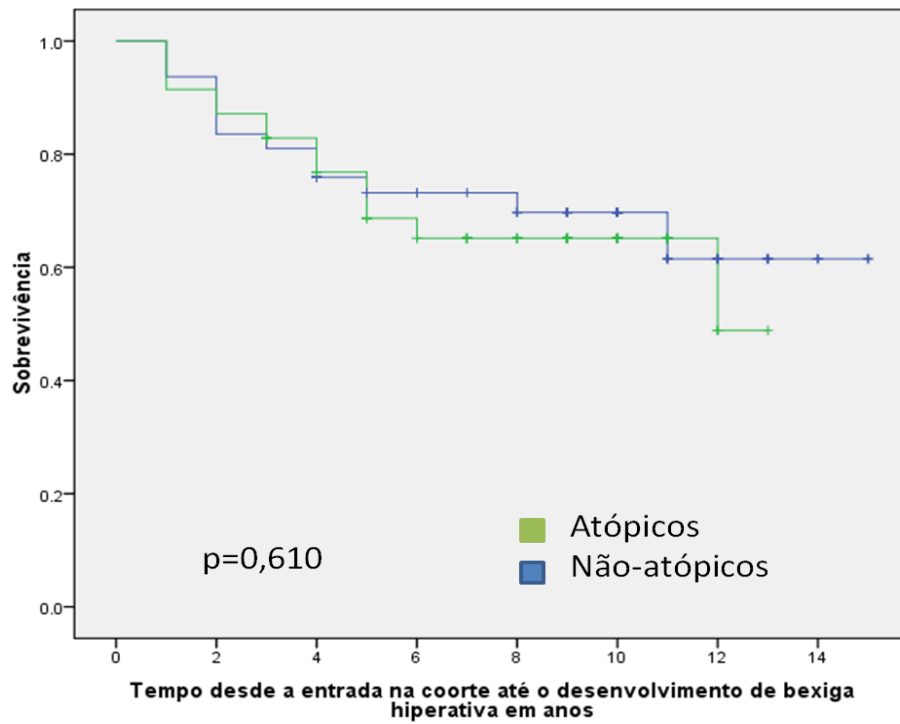
estatisticamente significativa entre atópicos e não atópicos ( $p=0,61$ ). Nos pacientes com atopia foi de 9,46 anos e nos pacientes sem atopia foi de 11,08 anos.

Durante o período da coorte, 8 indivíduos desenvolveram HAM/TSP. 5 (7,1%) no grupo com atopia e 3(3,8%) no grupo sem atopia. No entanto, não houve associação estatisticamente significativa entre atopia e desenvolvimento de HAM/TSP (RA=2,24; IC95% 0,53-9,45;  $p=0,272$ ). Com relação ao tempo até o aparecimento de HAM/TSP, também não houve diferença estatística entre os grupos ( $p=0,259$ ). Os atópicos tiveram um tempo médio de 14,1 anos e os não atópicos de 14,5 anos. As curvas de Kaplan-Meier com os resultados dos testes de log-rank são apresentados nas figuras 2-4.

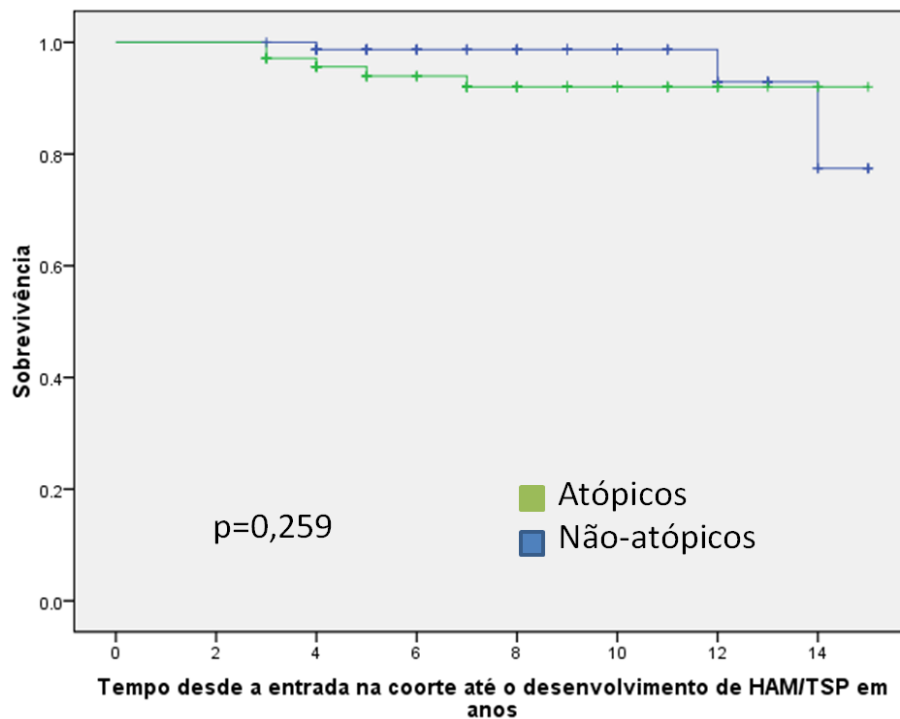
**Figura 2-Curva de Kaplan-Meier do desenvolvimento de sinal de Babinsky em indivíduos com e sem Atopia**



**Figura 3-Curva de Kaplan-Meier do desenvolvimento de Bexiga Hiperativa em indivíduos com e sem Atopia**



**Figura 4-Curva de Kaplan-Meier do desenvolvimento de HAM/TSP em indivíduos com e sem Atopia**



Adicionalmente, foi avaliada a associação entre a presença de rinite alérgica, asma e história familiar de atopia e o desenvolvimento de manifestações neurológicas.



Não foi encontrada associação entre a rinite alérgica e o desenvolvimento de HAM/TSP. (RA=2,66, IC95%=0,51-13,79; p=0,242). No entanto, foi observada associação estatisticamente significativa entre a presença de rinite e o desenvolvimento de sinal de Babinsky (RA=9,09; IC95%=1,11-74,07; p=0,039) e de bexiga hiperativa (RA=2,33; IC95% 1,25-4,32; p=0,007). As outras variáveis analisadas, asma e história familiar de atopia, não tiveram associação estatisticamente significativa ao desenvolvimento das manifestações neurológicas avaliadas nesse estudo. A frequência de manifestações neurológicas em pacientes com e sem rinite alérgica no final da coorte foi comparada pelo  $\chi^2$  e está descrita na Tabela 6.

**Tabela 6-Frequência de manifestações neurológicas em pacientes infectados pelo HTLV-1 com e sem rinite alérgica**

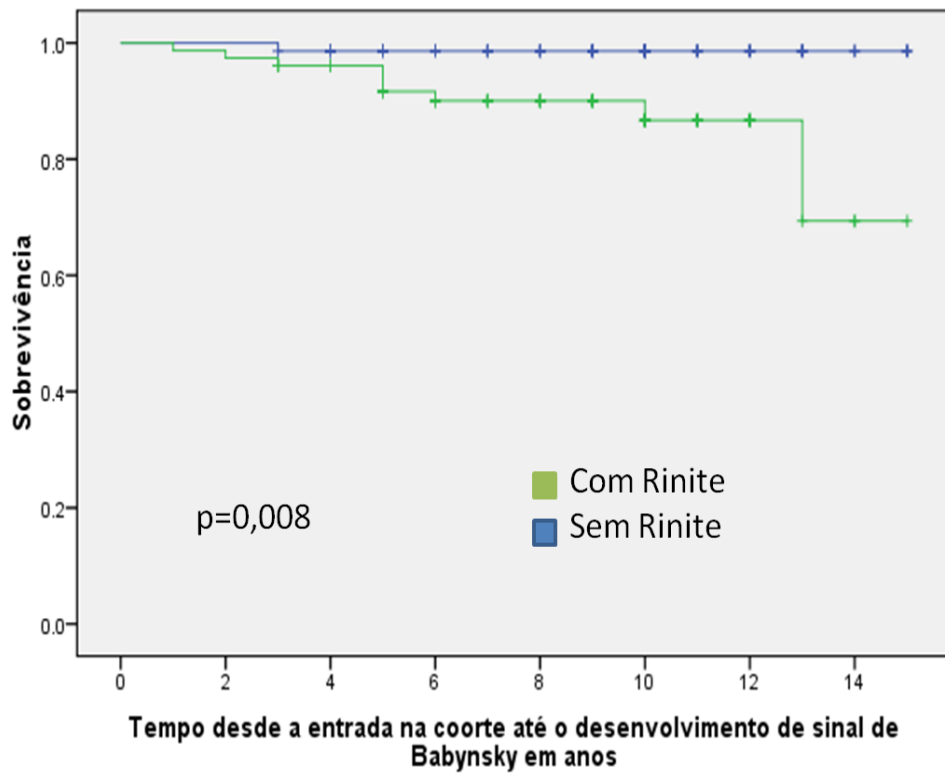
Grupos	Desfechos avaliados					
	Sinal de Babinsky		Bexiga Hiperativa		HAM/TSP	
Com Rinite Alérgica (n=77)	9	11,7%	33	43%	6	7,8%
Sem Rinite Alérgica (n=72)	1	1,4%	16	22,2%	2	2,8%
p-valor*	0,012		0,007		0,175	

\*Teste qui-quadrado

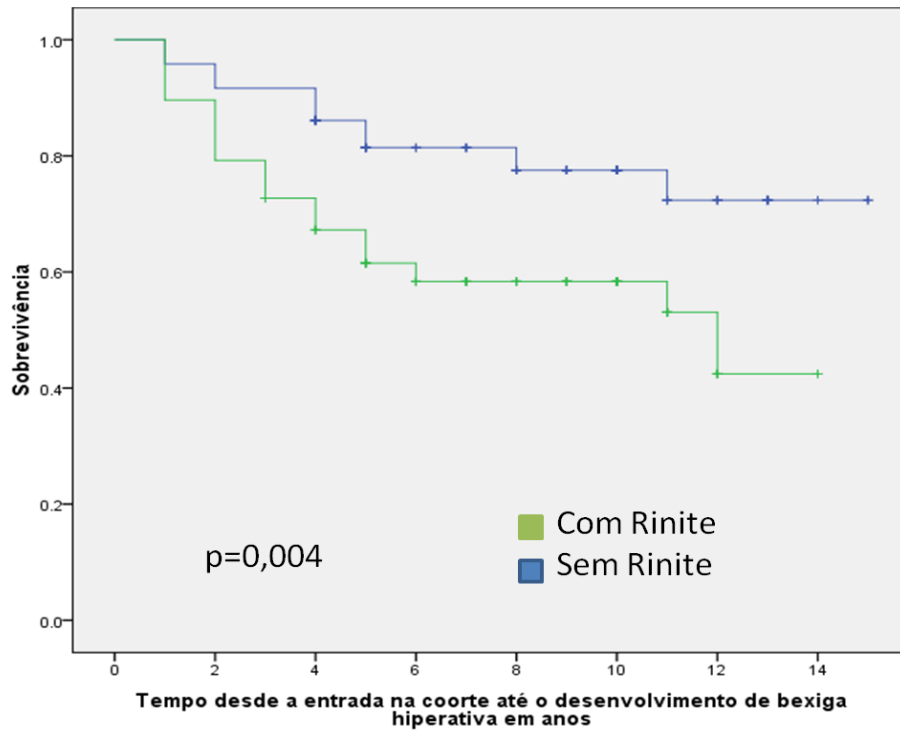
Com relação ao tempo até o desenvolvimento de sinal de Babinsky, a diferença foi estatisticamente significativa (p=0,008) entre os indivíduos com rinite alérgica (Tempo médio de 13,3 anos) e os indivíduos sem rinite (Tempo médio= 14,8 anos). Os indivíduos com rinite alérgica tiveram um tempo médio até o desenvolvimento de bexiga hiperativa de 9 anos, enquanto que nos indivíduos sem rinite alérgica o tempo médio foi de 12,3 anos. Essa diferença também foi estatisticamente significativa (p=0,004). Não houve diferença estatisticamente significativa (p=0,146) com relação ao tempo médio até o desenvolvimento de HAM/TSP entre os indivíduos com rinite alérgica (Tempo médio=14 anos) e sem rinite alérgica (Tempo médio=14,6 anos). As

curvas de Kaplan Meier com os resultados dos testes de log-rank são apresentados nas figuras 5-7.

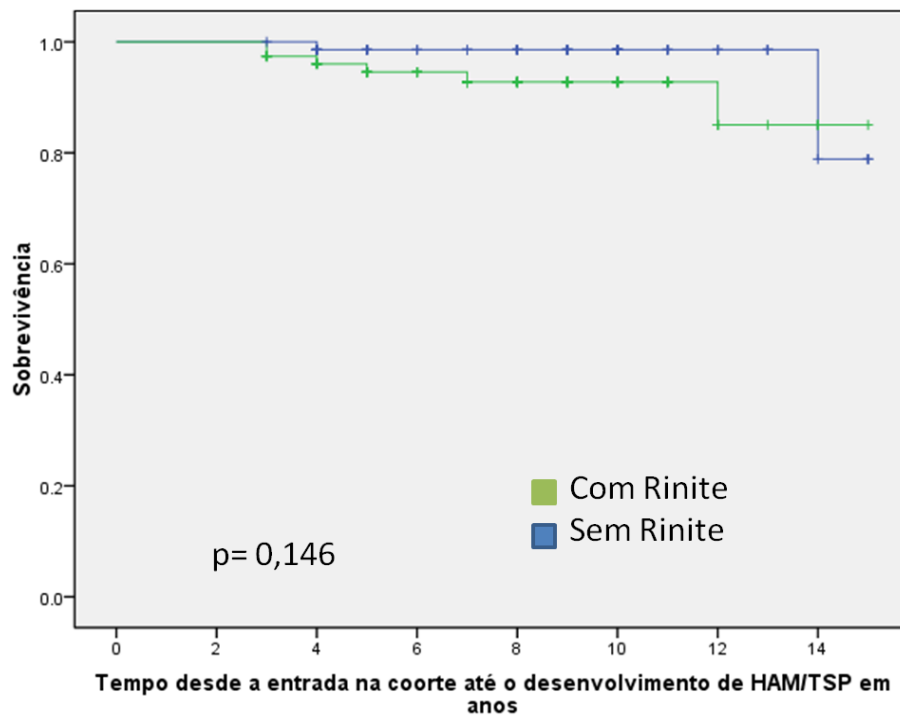
**Figura 5- Curva de Kaplan-Meier do desenvolvimento de sinal de Babinsky em indivíduos com e sem Rinite Alérgica**



**Figura 6-Desenvolvimento de Bexiga Hiperativa em indivíduos com e sem Rinite Alérgica**



**Figura 7-Desenvolvimento de HAM/TSP em indivíduos com e sem Rinite Alérgica**



## VII. DISCUSSÃO

A infecção pelo HTLV-1 se caracteriza por uma ativação de células T, com produção exagerada de citocinas de padrão Th1, esta resposta inflamatória não modulada e a carga pró-viral são fatores que participam da patogênese das manifestações neurológicas relacionadas ao vírus. Por outro lado, as doenças atópicas são caracterizadas por uma produção aumentada de IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas com padrão Th2. Sabe-se que a modulação da resposta imune pode ser feita por essas vias de ativação da célula T e conseqüentemente interferem na expressão clínica de doenças com base imunológica. Neste caso, a presença de uma resposta exacerbada Th1 do HTLV-1 poderia reduzir a prevalência de doenças atópicas. Alternativamente, a ocorrência de atopia em indivíduos com HTLV-1 poderia se associar a uma diminuição da resposta Th1, e a redução da morbidade a esta infecção viral. Avaliando por esse ângulo, a prevalência de atopia poderia ser mais elevada em indivíduos com doença associada ao HTLV-1 e o desenvolvimento de manifestações neurológicas poderia ocorrer mais frequentemente em indivíduos atópicos do que em indivíduos não atópicos. Entretanto, estudos têm mostrado que as respostas polares são sempre patológicas e relacionadas com uma diminuição da modulação da resposta imune. No presente trabalho, em um estudo de corte transversal, nós não observamos diferença na frequência de atopia entre portadores de HTLV-1 e pacientes com HAM/TSP. Adicionalmente, no estudo de coorte, com o objetivo de avaliar o desenvolvimento de doença neurológica entre infectados pelo HTLV-1 com e sem atopia, embora a frequência dos desfechos tenha sido maior nos indivíduos atópicos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Entretanto, foi observado que uma produção aumentada de IFN- $\gamma$  e de IL-5 coexiste em indivíduos com HAM/TSP e atopia, e a avaliação da influência de doenças atópicas no desenvolvimento de doenças

neurológicas, revelou uma maior ocorrência de sinal de Babinsky e bexiga hiperativa em indivíduos com rinite alérgica. Em conjunto, esses dados dão apoio a observações prévias, as quais afirmam que a elevação de respostas Th1 e Th2 pode ser observada em indivíduos atópicos infectados pelo HTLV-1. Isso indica que a presença de doença atópica pode se relacionar ao desenvolvimento de doença neurológica associada ao HTLV-1.

Na literatura, a relação da influência do HTLV-1 na resposta imune do tipo Th2 e na prevalência de atopia não está completamente esclarecida. É conhecido que em pacientes coinfetados com *Strongyloides stercoralis* e HTLV-1, a exagerada resposta Th1, observada na infecção pelo HTLV-1, reduz a resposta Th2. Especificamente, quando comparados com pacientes somente com estrogiloidíase, os coinfetados com HTLV-1 apresentam uma diminuição da produção de IL-4, IL-5, IL-13 e há também uma diminuição da produção de IgE total e de IgE específica contra antígenos de *Strongyloides stercoralis*. (Neva et al., 1999; Porto et al., 2003) Em um estudo comparando indivíduos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos com indivíduos não infectados, a frequência de atopia foi menor nos portadores da infecção pelo HTLV-1 (14,9%) do que nos indivíduos soronegativos (29,7%). Além disso, houve uma redução na reatividade cutânea aos aeroalérgenos, incluindo *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Periplaneta americana*, *Blatella germanica*, epitélio de cão e gato. (Souza-Machado et al., 2005) Outro estudo observou que pacientes com rinite alérgica infectados com HTLV-1 apresentavam sintomas mais leves e níveis menores de IgE total e específica para *Dermatophagoides pteronyssinus*. (Galvão et al., 2006), sugerindo que a infecção pelo HTLV-1 pode ser um fator de proteção para o desenvolvimento de atopia. No entanto, existe relato de uma paciente com rinite

alérgica e asma grave, em que foi diagnosticada infecção pelo HTLV-1. Nesse caso, a paciente era portadora assintomática da infecção pelo HTLV-1 e apesar da concentração elevada de IFN- $\gamma$  em sobrenadante de cultura de células mononucleares não estimuladas, não houve supressão da resposta imune Th2 nem dos sintomas das doenças atópicas. (Souza-Machado et al., 2004) No presente trabalho, a frequência de atopia em portadores da infecção pelo HTLV-1 e em pacientes com HAM/TSP foi 2,3 vezes e 2,9 vezes respectivamente maior do que a previamente relatada em portadores de HTLV-1. (Souza-Machado, 2005) Desta forma, nossos dados indicam que a infecção pelo HTLV-1 não é capaz de prevenir o desenvolvimento de atopia. Todavia, embora a prevalência de atopia tenha sido mais elevada em pacientes com HAM/TSP do que em portadores de HTLV-1, não foi documentada diferença estatisticamente significativa.

Pacientes com doenças atópicas e HTLV-1 produzem mais IFN- $\gamma$  e IL-5 e menos IL-10 em culturas estimuladas com antígeno de *Derp-1* do que pacientes infectados pelo HTLV-1 sem atopia. (Gaspar-Sobrinho et al., 2010) Esses achados sugerem que as baixas concentrações de IL-10, uma importante citocina imunorregulatória, em indivíduos atópicos podem explicar a forte resposta tipo 1 e tipo 2 encontradas simultaneamente em pacientes atópicos infectados pelo HTLV-1. (Gaspar-Sobrinho et al., 2010) Sabe-se ainda que pacientes com HAM/TSP apresentam elevada produção de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  (Santos et al., 2004) e uma carga pró-viral mais elevada quando comparados a portadores assintomáticos do HTLV-1 (Primo et al., 2009). Além disso, enquanto a adição de IL-10 e TGF- $\beta$  às culturas de células mononucleares de portadores de HTLV-1 reduz significativamente a produção de IFN- $\gamma$ , estas citocinas não foram capazes de modular a produção de citocinas inflamatórias, como o IFN- $\gamma$  em pacientes com HAM/TSP. (Santos et al., 2006) Nossos dados, os quais mostram não haver diferença estatisticamente significativa com relação à produção

espontânea de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 e IL-5 em portadores assintomáticos da infecção pelo HTLV-1 com e sem atopia, são similares aos previamente documentados com relação à produção espontânea de citocinas em portadores de HTLV-1 com ou sem atopia. (Gaspar-Sobrinho et al., 2010) Desta forma, para melhor se avaliar a resposta imune em pacientes com atopia e HTLV-1, culturas estimuladas com aeroalérgenos devem ser realizadas.

Não há dados na literatura comparando a produção de citocinas em pacientes com HAM/TSP atópicos e não atópicos. Nesse estudo, enquanto não foi detectada diferença estatisticamente significativa na produção espontânea de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-10, foi observada uma maior produção espontânea de IL-5 em pacientes com HAM/TSP e atopia, em comparação com o grupo que tinha HAM/TSP sem atopia. Este dado mostra que nem sempre a exagerada resposta Th1 tem a capacidade de modular negativamente a resposta Th2 e que a produção elevada de IFN- $\gamma$  e de IL-5 ocorre em pacientes com atopia e HAM/TSP.

Com referência à frequência de doenças alérgicas no grupo de atópicos houve um grande predomínio de rinite alérgica, seguida pela asma, e uma pequena parcela apresentou dermatite atópica. A prevalência de rinite alérgica na população varia de 9 a 42% dependendo do país avaliado (Settipane et al., 2007). No Brasil, a prevalência foi de 29,6% entre adolescentes e 25,7% entre escolares. Na população adulta, um estudo europeu observou uma prevalência de 21%. (Bauchau & Durham, 2004) Com relação à asma, em um estudo realizado em Salvador, a prevalência de asma na infância foi de 22,6% e diminuiu com a idade. (Cunha et al., 2007) Os sintomas de asma desaparecem em 30 a 50% das crianças quando atingem a puberdade. (Lima et al., 2007) A dermatite atópica é uma condição predominantemente da infância com uma prevalência de 21,5% nos primeiros dois anos de vida, mas os sintomas tendem a desaparecer total ou

parcialmente em 81% das crianças por volta dos três anos de idade. (Ili et al., 2004) Como nossa população de estudo consistiu de adultos, esses dados podem explicar uma maior prevalência de rinite alérgica em comparação com a asma e a dermatite atópica.

No estudo de coorte, dois grupos de indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem manifestações neurológicas foram acompanhados, sendo um grupo com atopia e outro sem atopia. Considerando que em indivíduos atópicos infectados pelo HTLV-1, a modulação da resposta imune é deficiente, já que esses pacientes apresentam menores concentrações de IL-10 em culturas estimuladas pelo *Derp-1*, a nossa hipótese foi que a frequência de desenvolvimento de manifestações neurológicas fosse maior nesses indivíduos, do que nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 não atópicos. No entanto, nossos dados não mostraram diferença estatística na frequência de desenvolvimento de sinal de Babinsky, bexiga hiperativa ou HAM/TSP entre os grupos. Porém, levando em consideração as doenças atópicas separadamente, houve associação entre a presença de rinite e o desenvolvimento de sinal de Babinsky e bexiga hiperativa, que são considerados manifestações iniciais de mielopatia. Especificamente a documentação de sinal de Babinsky durante a evolução foi 8,3 vezes maior nos indivíduos com rinite alérgica e de bexiga hiperativa 1,9 vezes maior neste grupo, do que nos indivíduos que eram portadores de HTLV-1 sem atopia.

Embora existam evidências que uma resposta Th2 pode modular a resposta Th1 em indivíduos coinfectados com helmintos e HTLV-1, esta mesma modulação não é observada nos indivíduos atópicos portadores de HTLV-1. Estudos prévios mostraram que a coinfecção do *Strongyloides stercoralis* ou de *Schistosoma mansoni* com o HTLV-1 reduzem a resposta Th1 observada nesta infecção viral. (Porto et al., 2004) Também nesse estudo, foi mostrada uma maior prevalência de infecção por helmintos em portadores de HTLV-1 do que em pacientes com HAM/TSP, sugerindo que



helminthos podem não só modular a resposta imune Th1, como também atenuar manifestações clínicas associadas ao HTLV-1. Todavia, nas infecções por helmintos além da forte resposta Th2 existe uma grande produção de IL-10 e um aumento de células T regulatórias (Araújo et al., 1996; Pearce et al., 2004) fatores que reconhecidamente podem interferir e atenuar a resposta Th1. Diferente do observado nas helmintíases, as doenças atópicas se caracterizam por uma diminuição da produção de IL-10 e diminuição da frequência ou da função de células T regulatórias. (Araújo et al., 2010)

Vários fatores estão relacionados ao desenvolvimento de doenças atópicas e de manifestações neurológicas associadas ao HTLV-1. No caso das doenças alérgicas, além das características genéticas do indivíduo, fatores ambientais, incluindo a exposição a agentes infectantes, estão envolvidos no desenvolvimento da alergia. Com relação à doença neurológica associada ao HTLV-1, além da resposta imune exagerada, a carga pró-viral interfere com a expressão da doença. No presente estudo, enquanto a associação entre a atopia e manifestações neurológicas relacionadas ao HTLV-1 não foi observada, nós documentamos uma maior ocorrência de sinal de Babinsky e de bexiga hiperativa nos pacientes que apresentavam rinite alérgica. Tem sido observado que em indivíduos infectados pelo HTLV-1 há uma baixa resposta à histamina, assim como aos testes de hipersensibilidade tardia. Isso pode explicar o fato de a rinite, mas não a atopia, ter tido associação às manifestações neurológicas avaliadas neste trabalho.

Uma importante limitação deste trabalho diz respeito ao tamanho da nossa casuística o que interfere no poder do estudo. Na realidade, tanto no estudo de corte transversal, como na coorte retrospectiva, foi observada uma maior frequência de manifestações ou doenças neurológicas entre os infectados pelo HTLV-1 com atopia do que sem atopia. Todavia, a significância estatística entre esta associação só foi bem

comprovada com referência à rinite alérgica. Como a prevalência de rinite alérgica foi bem maior em comparação à de asma e à de dermatite atópica na nossa população, isso pode ter interferido na análise estatística fazendo com que somente a rinite alérgica, mas não a asma e a dermatite atópica, ter sido associada com o desenvolvimento de sinal de Babinsky e de bexiga hiperativa.

Embora a prevalência de HAM/TSP em indivíduos infectados pelo HTLV-1 varie de 1 a 5%, dependendo da área geográfica (Carod-Artal et al., 2008), existe uma carência de estudos de coorte no sentido de determinar a incidência de HAM/TSP em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Com relação a outros achados neurológicos, como sinal de Babinsky e bexiga hiperativa, estima-se que eles possam estar presentes em cerca de 20% de indivíduos infectados pelo vírus sem HAM/TSP (Caskey et al 2007; Castro et al., 2007; Castro et al., 2008). No nosso estudo, observamos que o desenvolvimento de HAM/TSP, de bexiga hiperativa e de sinal de Babinsky ocorreu em 5,4%, 33% e 6,7% dos indivíduos infectados, demonstrando que o comprometimento do sistema nervoso nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 é maior do que o habitualmente registrado na literatura com relação ao HAM/TSP. Como já anteriormente discutido, embora não tenha havido significância estatística com relação à maior ocorrência de manifestações neurológicas em indivíduos atópicos, nossos dados mostraram a associação entre rinite alérgica e desenvolvimento de desfechos neurológicos e a coexistência de elevação de IFN- $\gamma$  e IL-5 em pacientes atópicos com HAM/TSP. Esses dados mostram que não só coexistem respostas Th1 e Th2 exacerbadas nos indivíduos infectados pelo HTLV-1, mas também que doença alérgica pode interferir no curso clínico da infecção pelo HTLV-1.

## VIII. 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, dentre os quais seria importante destacar os seguintes objetivos:

1. Caracterizar a resposta imune em pacientes com HAM/TSP com e sem atopia, através da dosagem de citocinas em culturas estimuladas.
2. Determinar a carga pró-viral de indivíduos portadores de HTLV-1 e de pacientes com HAM/TSP com e sem atopia, para determinar a associação entre elas.
3. Determinar o desenvolvimento de manifestações neurológicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1 com e sem atopia através de uma coorte prospectiva, reduzindo assim o viés de um estudo retrospectivo.

## **IX. CONCLUSÕES**

1. Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de atopia entre indivíduos portadores da infecção pelo HTLV-1 e pacientes com HAM/TSP.
2. Foi observado uma produção aumentada de IL-5 em indivíduos com HAM/TSP e atopia.
3. Apesar de não ter havido associação estatisticamente significativa entre a presença de atopia e o desenvolvimento de manifestações neurológicas em indivíduos portadores de HTLV-1, a presença de Rinite alérgica se associou com uma maior ocorrência de sinal de Babinsky e bexiga hiperativa nos indivíduos infectados pelo HTLV-1.
4. O comprometimento do sistema nervoso nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 foi maior do que o habitualmente registrado na literatura com relação ao HAM/TSP.
5. Nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 existe uma exacerbação das respostas Th1 e Th2, e a doença alérgica interfere na evolução das manifestações neurológicas causadas pelo vírus.

## **X. SUMMARY**

### **THE RELATIONSHIP BETWEEN ATOPY AND NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS CAUSED BY HTLV-1.**

**Introduction:** The infection by the T-cell lymphotropic virus type 1 is characterized by lymphocyte proliferation and high spontaneous production of cytokines type Th1, such as IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . Atopy is a dysfunction of the immunological system which the following characteristics are observed: abnormal production of cytokines type Th2, mostly IL-4, IL-5 e IL-13; proliferation of B lymphocytes, high levels of IgE and eosinophilia. In the literature, the HTLV-1 influential relationships in the type 2 immunologic response and in the atopic prevalence are not yet clarified. **Objectives:** Analyze the interference of atopy in the development and intensity of the HTLV-1 neurological manifestations. Compare the spontaneous production of cytokines in subjects infected with HTLV-1 with and without atopy. **Methodology:** A cross-sectional data analysis and a retrospective cohort were conducted in this study. In the first data analysis it was determined the prevalence of atopy in subjects with HTLV-1 and in patients with HAM/TSP. Additionally, it was compared the spontaneous production of cytokines between atopic and non-atopic subjects within each group. **Results:** No statistical difference in the prevalence of atopy between HTLV-1 carriers and patients with HAM/TSP ( $p=0,884$ ). However, atopic patients with HAM/TSP had higher levels of spontaneous production of IL-5 when compared with non-atopic patients ( $p=0,008$ ), and presented an high production of IFN- $\gamma$  ( $1724\pm 1201\text{pg/ml}$ ). There were no association between the presence of atopy and the development of neurological manifestations. Nevertheless, a statistically significant relationship between the presence of allergic rhinitis and the development of Babinsky sign ( $p=0,039$ ) as well as the development of overactive bladder ( $p=0,007$ ). **Conclusions:** Although no statistically significant differences between the presence of

atopy and the development of neurological manifestations or severe forms of infection by HTLV-1, it was observed that not only coexists abnormal Th1 and Th2 responses in subjects infected by HTLV-1, but the allergic disease can interfere in the clinical course of HTLV-1 infection.

**Key-words:** 1.HTLV-1; 2.Allergy and Immunology 3.Paraparesis, Tropical Spastic; 4. Neurological; 5. Cytokines

## XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular*. 7. ed., Elsevier: Rio de Janeiro, 2012.
2. Abbaszadegan MR, Gholamin M, Tabatabaee A, Farid R, Houshmand M, Abbaszadegan M. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors from Mashhad, Iran. *J.Clin.Microbio*, 41: 2593-5, 2003.
3. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J.Clin.Invest*, 102: 98-106, 1998.
4. Akdis CA, Blaser K. Immunologic mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Adv.Exp.Med.Biol*; 495: 247-59. 2001.
5. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J.Immunol.*, 179: 2051-4, 2007.
6. Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, Chang,SH, Corry DB, Liu YJ, Zhu Z; Dong C. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. *J.Exp.Med.*; 204: 1509-17, 2007.
7. Araujo A, Lima MA, Silva MT. Human T-lymphotropic virus 1 neurologic disease. *Curr.Treat.Options.Neurol.*; 10: 193-200, 2008.
8. Araujo AQ, Leite AC, Dultra SV, Andrada-Serpa MJ. Progression of neurological disability in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J.Neurol.Sci.*; 129: 147-51, 1995.
9. Araujo AQ, Andrada-Serpa M. Tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*; 13: S33-S37, 1996.

10. Araujo AQ, Andrade-Filho AS, Castro-Costa CM, Menna-Barreto M, Almeida SM. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.Hum.Retrovirol.*; 19: 536-41, 1998.
11. Araujo AQ, Silva MT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol.*, 5: 1068-76, 2006.
12. Araujo AQ, Leite AC, Lima MA, Silva MT. HTLV-1 and neurological conditions: when to suspect and when to order a diagnostic test for HTLV-1 infection? *Arq Neuropsiquiatr.*; 67: 132-8, 2009.
13. Araujo MI, Campos RA, Cardoso LS, Oliveira SC, Carvalho EM. Immunomodulation of the allergic inflammatory response: new developments. *Inflamm.Allergy Drug Targets.*; 9: 73-82, 2010.
14. Basbous J, Arpin C, Gaudray G, Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The HBZ factor of human T-cell leukemia virus type I dimerizes with transcription factors JunB and c-Jun and modulates their transcriptional activity. *J.Biol.Chem.*; 278: 43620-7, 2003.
15. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur.Respir.J.*; 31: 143-78, 2008.
16. Baydoun HH, Bai XT, Shelton S, Nicot C. HTLV-I tax increases genetic instability by inducing DNA double strand breaks during DNA replication and switching repair to NHEJ. *PLoS.One.*; 7: e42226-36, 2012.
17. Beck LA, Leung DY. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J.Allergy Clin.Immunol.*; 106: S258-S263, 2000.



18. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J; Bauer CP, Wahn V, Zepp F, Wahn U. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin.Exp.Allergy*; 28: 965-70, 1998.
19. Biddison WE, Kubota R, Kawanishi T et al. 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: 2018-25.
20. Biswas HH, Engstrom JW, Kaidarova Z, Garratty G, Gibble JW, Newman BH, Smith JW, Ziman A, Fridey JL, Sacher RA, Murphy EL. Neurologic abnormalities in HTLV-I- and HTLV-II-infected individuals without overt myelopathy. *Neurology* 2009; 73: 781-9.
21. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J.Pediatr., Rio de Janeiro*; 82: 411-20, 2006.
22. Boechat JL and França AT. Marcha Atópica. *Rev.Bras.Alerg.Imunopatolog.* 31: 139-45, 2008.
23. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2012; 130: 1049-62.
24. Brito-Melo GE, Peruhype-Magalhaes V, Teixeira-Carvalho A, Barbosa-Stancioli EF, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Ribas JG; Grupo Interdisciplinar de Pesquisas sobre HTLV (GIPH), Martins-Filho OA. IL-10 produced by CD4+ and CD8+ T cells emerge as a putative immunoregulatory mechanism to counterbalance the monocyte-derived TNF-alpha and guarantee

- asymptomatic clinical status during chronic HTLV-I infection. *Clin.Exp.Immunol.* 2007; 147: 35-44.
25. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2010; 126: 466-76.
26. Buggage RR. Ocular manifestations of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Curr.Opin.Ophthalmol.*; 14: 420-5, 2003.
27. Burastero SE, Mistrello G, Falagiani P, Paolucci C, Breda D, Roncarolo D, Zanotta S, Monasterolo G, Rossi RE. Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen-specific T-cell proliferation and interleukin 10 production. *Ann.Allergy Asthma Immunol.*; 100: 343-50, 2008.
28. Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, Gessain A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology.* 2: 30, 2005.
29. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Pinheiro SR, Araújo Ade Q, Galvão-Castro B, de Oliveira MS, Guedes AC, Proietti FA. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev.Soc.Bras.Med.Trop.*; 35: 499-508, 2002.
30. Carod-Artal FJ, Mesquita HM, Ribeiro LS. Neurological symptoms and disability in HTLV-1 associated myelopathy. *Neurologia,* 23: 78-84, 2008.
31. Carod-Artal FJ. Immunopathogenesis and treatment of the myelopathy associated to the HTLV-I virus. *Rev.Neurol.*; 48: 147-55, 2009.

32. Carvalho EM, Correia FD, Bacellar O, Almeida RP, Lessa H, Rocha H. Characterization of the immune response in subjects with self-healing cutaneous leishmaniasis. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, 53: 273-7, 1995.
33. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvao-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *J.Acquir.Immune.Defic.Sydr.*; 27: 1-6, 2001.
34. Carvalho EM, Da Fonseca PA. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol.*; 26: 487-97, 2004.
35. Carvalho EM, Bastos LS, Araujo MI. Worms and allergy. *Parasite Immunol.*; 28: 525-34, 2006.
36. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AFGiozza SP, Muniz AL, Orge GO, Travassos MJ, Barrón Y, Carvalho EM, Glesby MJ. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, 23: 365-71, 2007.
37. Castro APBM, Sole, D., Rosário Filho NA, Jacob CMA, Rizzo MCFV, Fernandes MFM, and Vale SOR. Guia prático para o manejo da dermatite atópica: opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev.Bras.Alerg.Imunopatolog.* 29: 268-82, 2006.
38. Castro N, Oliveira P, Freitas D, Rodrigues W, Muniz A, Carvalho E. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int.J.Impot.Res.*; 17: 364-9, 2005.
39. Castro NM, Rodrigues W, Jr., Freitas DM, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I

- infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. *Urology*; 69: 813-8, 2007.
40. 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.*; 33: 238-44, 2007.
41. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. 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*; 21: 926-31, 2005.
42. Champs AP, Passos VM, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JG. HTLV-1 associated myelopathy: clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study. *Rev.Soc.Bras.Med.Trop.*; 43: 668-72, 2010.
43. Cruz AA, Naclerio RM, Proud D, Togias A. Epithelial shedding is associated with nasal reactions to cold, dry air. *J.Allergy Clin.Immunol.*; 117: 1351-8, 2006.
44. De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL, de Paula SM, Ishak 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-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res.Hum.Retroviruses*; 22: 931-5, 2006.
45. Del PG, De CM, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J.Immunol.*; 150: 353-60, 1993.

46. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria TM, Galvao-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.*; 34: 527-31, 2003.
47. Dreborg S, Frew A. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*; 48: 48-82, 1993.
48. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J.Emerg.Med.*; 18: 109-19, 2000.
49. Eshima N, Iwata O, Iwata S, Tabata M, Higuchi Y, Matsuishi T, Karukaya S. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. *J.Clin.Virol.*; 45: 135-8, . 2009.
50. Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, Mueller N, Takatsuki K, Matsuoka M. Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res.*; 57: 4862-7, 1997.
51. Ferraz-Chaoui AK, Atta AM, Atta ML, Galvao-Castro B, Santiago MB. Study of autoantibodies in patients with keratoconjunctivitis sicca infected by the human T cell lymphotropic virus type 1. *Rheumatol.Int.*; 30: 775-8, 2010.
52. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J.Exp.Med.*; 170: 2081-95, 1989.
53. Fisher RI, Mauch PM, Harris NL, Friedberg JA. Non-Hodgkin's Lymphomas. In: Lippincott Williams & Wilkins, ed. *Principles and Practice of Oncology*. 7. ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.; 1957-97, 2005.

54. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J.Exp.Med.*; 183: 195-201, 1996.
55. Fujino R, Kawato K, Ikeda M, Miyakoshi H, Mizukoshi M, Imai J. Improvement of gelatin particle agglutination test for detection of anti-HTLV-I antibody. *Jpn.J.Cancer Res.* 1991; 82: 367-70.
56. Fujino T, Nagata Y. HTLV-I transmission from mother to child. *J.Reprod.Immunol.*; 47: 197-206, 2000.
57. Galvao-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 blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*; 37: 242-3, 1997.
58. Galvao, T. S., Souza-Machado, A., and Melo, A. Caracterização clínica e marcadores sistêmicos de inflamação da rinite alérgica em indivíduos infectados pelo HTLV-1. *Rev.Bras.Alerg.Imunopatolog.* 29: 89-93, 2006.
59. Garlet GP, Giozza SP, Silveira EM, Claudino M, Santos SB, Avila-Campos MJ, Martins W Jr, Cardoso CR, Trombone AP, Campanelli AP, Carvalho EM, Silva JS. Association of human T lymphotropic virus 1 amplification of periodontitis severity with altered cytokine expression in response to a standard periodontopathogen infection. *Clin.Infect.Dis.*; 50: e11-e18, 2010.
60. Gaspar-Sobrinho FP, Souza-Machado A, Santos SBLessa HA, Ramos EA. Clinical and immunological features of patients with atopy and concomitant HTLV-1 infection. *Braz.J.Med.Biol.Res.*, 43: 1167-72, 2010.

61. Gaspar Sobrinho FP, Souza-Machado A, Cruz AA, Lessa HA, Ramos EA. Chronic rhinitis in HTLV-1 carriers: a histopathologic study. *Braz.J.Otorhinolaryngol.*; 78: 35-40, 2012.
62. Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J.Virol.*; 76: 12813-22, 2002.
63. Gelardi M, Marseglia GL, Licari A, Landi M, Dell'albani I, Incorvaia C, Frati F, Quaranta N. Nasal cytology in children: recent advances. *Ital.J.Pediatr.*; 38: 51, 2012.
64. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, de Thé G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*; 2: 407-10, 1985.
65. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev.Neurol.(Paris)*; 168: 257-69, 2012.
66. GINA, Global Initiative for Asthma. *From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>, 2012.
67. Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky RA, Mascarenhas RE, Dourado I, Correia LC, de Castro-Costa CM, Galvão-Castro B. Human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) pró-viral load of HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patients according to new diagnostic criteria of HAM/TSP. *J.Med.Virol.*; 83: 1269-74, 2011.
68. Guerreiro JB, Santos SB, Morgan DJ, Porto AF, Muniz AL, Ho JL, Teixeira AL Jr, Teixeira MM, Carvalho EM. Levels of serum chemokines discriminate

- clinical myelopathy associated with human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) disease from HTLV-1 carrier state. *Clin.Exp.Immunol.*; 145: 296-301, 2006.
69. Hall WW. Human T cell lymphotropic virus type I and cutaneous T cell leukemia/lymphoma. *J.Exp.Med.*; 180: 1581-5, 1994.
70. Hanon E, Hall S, Taylor GP, Saito M, Davis R, Tanaka Y, Usuku K, Osame M, Weber JN, Bangham CR. Abundant tax protein expression in CD4+ T cells infected with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is prevented by cytotoxic T lymphocytes. *Blood*; 95: 1386-92, 2000.
71. Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, Berry G, Thorbecke GJ, Chen L, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4(+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta1 reverse allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J.Clin.Invest*; 105: 61-70, 2000.
72. Harhaj NS, Sun SC, Harhaj EW. Activation of NF-kappa B by the human T cell leukemia virus type I Tax oncoprotein is associated with ubiquitin-dependent relocalization of I kappa B kinase. *J.Biol.Chem.*; 282: 4185-92, 2007.
73. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Cooper S, Burney PG, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am.Rev.Respir.Dis.*; 145: 588-93, 1992.
74. Holgate ST. Epithelial damage and response. *Clin.Exp.Allergy*; 30 Suppl 1: 37-41, 2000.
75. Hollsberg P, Hafler DA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N.Engl.J.Med.*; 328: 1173-82, 1993.



76. Hoshino H. Cellular Factors Involved in HTLV-1 Entry and Pathogenicity. *Front Microbiol.*; 3: 222, 2012.
77. Ibiapina CC, Sarinho ES, Camargos PA, Andrade CR, Cruz Filho AA. Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. *J.Bras.Pneumol.*; 34: 230-40, 2008.
78. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, Bangham CR. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*; 299: 1713-6, 2003.
79. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, and Niggemann B. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 113, 925-931, 2004.
80. Imamura A. Studies on neurogenic bladder due to human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy (HAM). *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*; 85: 1106-15, 1994.
81. Jacobson S, Shida H, McFarlin DE, Fauci AS, Koenig S. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. *Nature*; 348: 245-8, 1990.
82. Jeang KT, Giam CZ, Majone F, Aboud M. Life, death, and tax: role of HTLV-I oncoprotein in genetic instability and cellular transformation. *J.Biol.Chem.* 279: 31991-4, 2004.
83. Kannagi M, Harada S, Maruyama I, Inoko H, Igarashi H, Kuwashima G, Sato S, Morita M, Kidokoro M, Sugimoto M, et al. Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8+ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells. *Int.Immunol.*; 3: 761-7, 1991.

84. Kinoshita K, Hino S, Amagaski T, Ikeda S, Yamada Y, Suzuyama J, Momita S, Toriya K, Kamihira S, Ichimaru M. Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three sero-positive mothers. *Gann*; 75: 103-5, 1984.
85. Koyanagi Y, Itoyama Y, Nakamura N, Takamatsu K, Kira J, Iwamasa T, Goto I, Yamamoto N. In vivo infection of human T-cell leukemia virus type I in non-T cells. *Virology*; 196: 25-33, 1993.
86. Lemasson I, Lewis MR, Polakowski N, Cavanagh MH, Thébault S, Barbeau B, Nyborg JK, Mesnard JM. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP protein interacts with the cellular transcription factor CREB to inhibit HTLV-1 transcription. *J.Virol.*; 81: 1543-53, 2007.
87. Lepoutre V, Jain P, Quann K, Wigdahl B, Khan ZK. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Front Biosci.*; 14: 1152-68, 2009.
88. Lima MA, Bica RB, Araujo AQ. Gender influence on the progression of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*; 76: 294-6, 2005.
89. Lima MA, Harab RC, Schor D, Andrada-Serpa MJ, Araujo AQ. Subacute progression of human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J.Neurovirol.*; 13: 468-73, 2007 .
90. Liu H, Shah M, Stramer SL, Chen W, Weiblen BJ, Murphy EL. Sensitivity and specificity of human T-lymphotropic virus (HTLV) types I and II polymerase chain reaction and several serologic assays in screening a population with a high prevalence of HTLV-II. *Transfusion*; 39: 1185-93, 1999.
91. Loureiro P, Lopes MSSN. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL). In: *Caderno Hemominas.*, 124-63, 2010.

92. Lu SC, Chen BH. Seroindeterminate HTLV-1 prevalence and characteristics in blood donors in Taiwan. *Int.J.Hematol.*, 77: 412-3, 2003.
93. Macchi B, Balestrieri E, Mastino A. Effects of nucleoside-based antiretroviral chemotherapy on human T cell leukaemia/lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection in vitro. *J.Antimicrob.Chemother.*, 51: 1327-30, 2003.
94. Manns A, Murphy EL, Wilks R, Haynes G, Figueroa JP, Hanchard B, Barnett M, Drummond J, Waters D, Cerney M, et al. Detection of early human T-cell lymphotropic virus type I antibody patterns during seroconversion among transfusion recipients. *Blood*; 77: 896-905, 1991.
95. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, Haynes G, Figueroa JP, Barnett M, Hanchard B, Blattner WA.. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int.J.Cancer.*, 51: 886-91, 1992.
96. Manns A, Hisada M, La GL. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* , 353: 1951-8, 1999.
97. Marriott SJ and Semmes OJ. Impact of HTLV-1 Tax on cell cycle progression and the cellular DNA damage repair response. *Oncogene* 24, 5986-95. 2005.
98. Massague J, Andres J, Attisano L, Cheifetz S, López-Casillas F, Ohtsuki M, Wrana JL. TGF-beta receptors. *Mol.Reprod.Dev.*, 32: 99-104, 1992.
99. Matsumoto J, Ohshima T, Isono O, Shimotohno K. HTLV-1 HBZ suppresses AP-1 activity by impairing both the DNA-binding ability and the stability of c-Jun protein. *Oncogene*, 24: 1001-10, 2005.
100. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat.Rev.Cancer*, 7: 270-80, 2007.

101. Mesnard JM, Barbeau B, Devaux C. HBZ, a new important player in the mystery of adult T-cell leukemia. *Blood*, 108: 3979-82, 2006;.
102. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, Araki S, Takatsuki K, Mori S, Miyata N. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am.J.Ophthalmol.*, 114: 123-9, 1992;.
103. Muniz AL, Rodrigues Jr W, Jesus AR, Braga S, Porto A, and Bacellar A. Juvenile HAM/TSP of subacute evolution: case report and literature Review. *Cienc Saude* 2: 59-65, 2002.
104. Muniz AL, Rodrigues W, Jr., Santos SB, de Jesus AR, Porto AF, Castro N, Oliveira-Filho J, Almeida JP, Moreno-Carvalho O, Carvalho EM. Association of cytokines, neurological disability, and disease duration in HAM/TSP patients. *Arq Neuropsiquiatr.*, 64: 217-21, 2006.
105. Murphy EL, Wang B, Sacher RA, Fridey J, Smith JW, Nass CC, Newman B, Ownby HE, Garratty G, Hutching ST, Schreiber GB. Respiratory and urinary tract infections, arthritis, and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerg.Infect.Dis.*, 10: 109-16, 2004.
106. Nagai M, Kubota R, Greten TF, Schneck JP, Leist TP, Jacobson S. Increased activated human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax11-19-specific memory and effector CD8+ cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with HTLV-I provirus load. *J.Infect.Dis.*, 183: 197-205, 2001.
107. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ*, 304: 873-5, 1992.

108. Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang.*, 46: 245-53, 1984.
109. Olaguibel JM, Quirce S, Julia B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, Plaza V; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir.Res.*, 13: 50-60, 2012.
110. Olesen AB. Role of the early environment for expression of atopic dermatitis. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 45: S37-S40, 2001.
111. Oliveira P, Castro NM, Carvalho EM. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. *Clinics.(Sao Paulo)*, 62: 191-6, 2007.
112. Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, Tanajura D, Brandão JC, Porto AF, Carvalho EM. Prevalence of erectile dysfunction in HTLV-1-infected patients and its association with overactive bladder. *Urology* 75: 1100-3, 2010.
113. Osame M, Nakagawa M, Umehara F, Ijichi S, Moritoyo T, Higuchi I, Usuku K, Arimura K, Izumo S. Recent studies on the epidemiology, clinical features and pathogenic mechanisms of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) and other diseases associated to HTLV. *J.Neurovirol.*, 3: S50-S51, 1997.
114. Partridge MR, Harrison BD, Rudolph M, Bellamy D, Silverman M. The British Asthma Guidelines--their production, dissemination and implementation. British Asthma Guidelines Co-ordinating Committee. *Respir.Med.*, 92: 1046-52, 1998.
115. Poetker SK, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Caskey MF, Carvalho EM, Glesby MJ. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J.Clin.Virol.*, 51: 54-8, 2011.

116. Poiesz BJ, Dube S, Choi D, Esteban E, Ferrer J, Leon-Ponte M, de Perez GE, Glaser J, Devare SG, Vallari AS, Schochetman G. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-II infection. *Transfusion*, 40: 924-30, 2000.
117. Porto AF, Oliveira FJ, Neva FA, Orge G, Alcântara L, Gam A, Carvalho EM. Influence of human T-cell lymphocytotropic virus type 1 infection on serologic and skin tests for strongyloidiasis. *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, 65: 610-3, 2001.
118. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, Lisboa W, Thompson R, Alcântara L, Carvalho EM. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol.*, 23: 503-7, 2001.
119. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet*, 353: 196-200, 1999.
120. Primo J, Siqueira I, Nascimento MC, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, Bittencourt AL. High HTLV-1 pró-viral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Braz.J.Med.Biol.Res.* 42: 761-4, 2009.
121. Quillen DM, Feller DB. Diagnosing rhinitis: allergic vs. nonallergic. *Am.Fam.Physician*, 73: 1583-90, 2006.
122. Rafatpanah H, Farid R, Golanbar G, Jabbari AF. HTLV-I Infection: virus structure, immune response to the virus and genetic association studies in HTLV-I-infected individuals. *Iran J.Allergy Asthma Immunol.*, 5: 153-66, 2006.

123. Roman GC, Osame M. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet*, 1: 651, 1988.
124. Rowan, Aileen G and Banghan, Charles R. M. Is There a Role for HTLV-1-Specific CTL in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma? *Leukemia Research and Treatment*, 2012: 7 pages., 2012. [Article ID 391953].
125. Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, Guillosson JJ, Kantelip JP, Arock M. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. *Clin.Exp.Allergy*, 31: 694-704, 2001.
126. Saito M, Matsuzaki T, Satou Y, Yasunaga J, Saito K, Arimura K, Matsuoka M, Ohara Y. In vivo expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with pró-viral load, inflammatory markers and disease severity in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology*. 6: 19, 2009.
127. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhães E, Melo A, Dutra WO, Gollob KJ, Carvalho EM. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC.Infect.Dis.*, 4: 7, 2004.
128. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, Jesus AR, Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of human T cell leukemia virus type-I and *Schistosoma mansoni* co-infection. *Mem.Inst.Oswaldo Cruz*, 99: 121-6, 2004.
129. Santos SB, Porto AF, Muniz AL et al. Modulation of T cell responses in HTLV-1 carriers and in patients with myelopathy associated with HTLV-1. *Neuroimmunomodulation.*, 13: 145-51, 2006.
130. Santos SB, Oliveira P, Luna T, Nascimento MC, Guerreiro JB, Oliveira-Filho J, Morgan DJ, Carvalho EM. Immunological and viral features in patients with

- overactive bladder associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *J.Med.Virol.*, 84: 1809-17, 2012.
131. Satou Y, Matsuoka M. HTLV-1 and the host immune system: how the virus disrupts immune regulation, leading to HTLV-1 associated diseases. *J.Clin.Exp.Hematop.* 50: 1-8, 2010.
132. Settipane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin.Allergy Immunol.* 19: 23-34, 2007.
133. Sharkhuu T, Matthaei KI, Forbes E, Mahalingam S, Hogan SP, Hansbro PM, Foster PS. Mechanism of interleukin-25 (IL-17E)-induced pulmonary inflammation and airways hyper-reactivity. *Clin.Exp.Allergy*, 36: 1575-83, 2006.
134. Sher A, Fiorentino D, Caspar P, Pearce E, Mosmann T. Production of IL-10 by CD4+ T lymphocytes correlates with down-regulation of Th1 cytokine synthesis in helminth infection. *J.Immunol.*, 147: 2713-6, 1991.
135. Sodré HRS, Matos SBd, Jesus ALSR, Lima FWM. Soroepidemiologia da infecção por HTLV-I/II em população assistida pelo Programa Saúde da Família em Salvador, Bahia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 46: 369-74, 2010.
136. Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J.Pediatr.(Rio J.)*, 82: 341-6, 2006.
137. Soroosh P, Doherty TA. Th9 and allergic disease. *Immunology*, 127: 450-8, 2009.



138. Souza-Machado A, Cruz AA, Galvao TS, Galvão TS, Muniz A, Porto A, Braga S, Carvalho EM. Paradoxical coexistence of atopic asthma and Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infection: a case report. *J.Investig.Allergol.Clin.Immunol.*, 14: 348-51., 2004
139. Souza-Machado A, Galvao TS, Porto A, Figueiredo J, Cruz AA. Skin reactivity to aeroallergens is reduced in human T-lymphotropic virus type I-infected healthy blood-donors (asymptomatic carriers). *Allergy*, 60: 379-84, 2005.
140. Souza da Cunha S, Barreto ML, Fiaccone RL, Cooper PJ, Alcantara-Neves NM, Simões Sde M, Cruz AA, Rodrigues LC. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. *Rev.Panam.Salud Publica*, 28: 405-11, 2010.
141. Souza A, Tanajura D, Toledo-Cornell C, Santos S, Carvalho EM. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45: 545-52, 2012.
142. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J.Allergy Clin.Immunol.*, 112: S118-S127, 2003.
143. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, Assoian RK. Transforming growth factor-beta: biological function and chemical structure. *Science*, 233: 532-4, 1986.
144. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*, 55 Suppl 1: S2-10, 2000.
145. Tabakin-Fix Y, Azran I, Schavinky-Khrapunsky Y, Levy O, Aboud M. Functional inactivation of p53 by human T-cell leukemia virus type 1 Tax

- protein: mechanisms and clinical implications. *Carcinogenesis*, 27: 673-81, 2006.
146. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, Yamamoto K, Fujimoto K, Satoh K, Okamura K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur.Respir.J.* 14: 309-14, 1999.
147. Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, Osame M, Izumo S. Usefulness of pró-viral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J.Neurovirol.*, 9: 29-35, 2003.
148. Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion*, 42: 780-91, 2002.
149. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoeye P, Murphy E, Lepère JF, Buigues RP, Jolly N, Joubert M, Carles G, Pouliquen JF, de Thé G, Moreau JP, Gessain A. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high pró-viral load in carrier mothers. *Int.J.Cancer*, 82: 832-6, 1999.
150. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V, Malling HJ, Mygind N, Passali D, Scadding GK, Wang DY. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 55: 116-34, 2000.
151. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.*, 24: 179-89, 2006.

152. Verdonck K, Gonzalez E, Van DS, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect.Dis.*, 7: 266-81, 2007.
153. Veronesi R, Focaccia R. *Retroviroses humanas - doenças associadas ao HTLV*. Atheneu : São Paulo, 2000.
154. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, Hippe A, Corrigan CJ, Dong C, Homey B, Yao Z, Ying S, Huston DP, Liu YJ. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J.Exp.Med.*, 204: 1837-47, 2007.
155. WHO, World Health Organization. Report of World Health Organization Scientific Group on HTLV-1 Infection and Associated Diseases. The Office: Manilla, 1989.
156. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, Torimiro JN, Prosser AT, Lebreton M, Mpoudi-Ngole E, McCutchan FE, Birk DL, Folks TM, Burke DS, Switzer WM. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 102: 7994-9, 2005.
157. Yamaguchi M, Sayama K, Yano K, Lantz CS, Noben-Trauth N, Ra C, Costa JJ, Galli SJ. IgE enhances Fc epsilon receptor I expression and IgE-dependent release of histamine and lipid mediators from human umbilical cord blood-derived mast cells: synergistic effect of IL-4 and IgE on human mast cell Fc epsilon receptor I expression and mediator release. *J.Immunol.*, 162: 5455-65, 1999.
158. Yao K, Hisada M, Maloney E, Yamano Y, Hanchard B, Wilks R, Rios M, Jacobson S. Human T lymphotropic virus types I and II western blot

- seroindeterminate status and its association with exposure to prototype HTLV-I. *J.Infect.Dis.*, 193: 427-37, 2006.
159. Yoshida Y, Machigashira N, Wang SY, Osame M. A patient with acute-onset HAM/TSP after blood transfusion complicated with pseudopseudohypoparathyroidism. *Intern.Med.*, 41: 899-900, 2002,
160. Younis I, Green PL. The human T-cell leukemia virus Rex protein. *Front Biosci.*, 10: 431-45, 2005.
161. Zhao T, Yasunaga J, Satou Y, Nakao M, Takahashi M, Fujii M, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor selectively suppresses the classical pathway of NF-kappaB. *Blood*, 113: 2755-64, 2009

### **XIII. ANEXOS**

**Anexo 1** Parecer do Comitê de Ética

**Anexo 2** Modelo de questionário baseado no ISAAC

**Anexo3** Termo de consentimento livre e esclarecido

# ANEXO 1

## Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Influência da atopia nas manifestações clínicas e neurológicas causadas pelo HTLV-1.

Pesquisador Responsável : Raquel Crisóstomo Lima Verde

Data da Versão 08/03/2011

Cadastro 65/11

Data do Parecer 28/08/2011

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

### Objetivos do Projeto

Determinar a prevalência de manifestações clínicas e neurológicas associadas ao HTLV-1 em pacientes atópicos e não atópicos.

#### 2.2 Objetivos específicos:

- Avaliar se há relação entre a atopia e a gravidade das manifestações neurológicas associadas à infecção pelo HTLV-1.
- Avaliar se a atopia acelera o aparecimento das manifestações neurológicas associadas à infecção pelo HTLV-1.
- Caracterizar a resposta imunológica em pacientes com HTLV-1 portadores de atopia.
- Avaliar a associação entre atopia e carga próviral.

### Sumário do Projeto

Participarão do estudo pacientes com o diagnóstico de infecção por HTLV-1 acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 do serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Por ocasião da admissão no ambulatório, estes indivíduos tiveram confirmadas a infecção viral pela técnica de Western Blot, as citocinas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-10) foram dosadas em sobrenadante de culturas e foi determinada a carga próviral. Anualmente os pacientes são submetidos a um questionário e um exame clínico e neurológico completo com a finalidade de determinar a existência de manifestações clínicas associadas ao HTLV-1. O diagnóstico de atopia será realizado através da história clínica sugestiva e realização de testes alérgicos. A história clínica será avaliada pela aplicação do questionário ISAAC (1996) e confirmada pelo teste cutâneo de leitura imediata para aeroalérgenos. Serão consideradas positivas as reações que apresentarem pápula maior que 3 milímetros após 20 minutos a pelo menos 1 antígeno, com ausência de reação ao controle negativo. Os antígenos avaliados serão os seguintes: Dermatophagoides pteronissynus, D. pharinae, Blomia tropicalis, epitélio de cão, epitélio de gato, B. germânica, Periplaneta americana, Aspergillus. Os critérios de inclusão são pacientes com 18 anos ou mais com diagnóstico confirmado de infecção pelo HTLV-1 e que aceitem participar do estudo. Serão excluídos pacientes com idade menor que 18 anos e maior que 60 anos, e que tenham algum outro distúrbio conhecido do sistema imunológico que não a atopia ou a infecção pelo HTLV-1.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 180 Na Instituição 180
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado

Página 1-3  
Versão 01/2004

Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção eqüitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	set/2011
Data de término prevista	ago/2012
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

**Aprovar**


Comentários Gerais sobre o Projeto

Trata-se de estudo de corte transversal de análise de dados coletados em coorte e realização de um estudo transversal com realização de testes cutâneos nos pacientes selecionados. O estudo tem desenho apropriado e respeita os princípios éticos de investigação em seres humanos. devendo os pesquisadores observar :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

Projeto Aprovado.

  
ROBERTO BADARO, MD PHD  
Coordenador CEP  
CHUPES



## ANEXO 2

### Modelo de questionário baseado no ISAAC

NOME:

REGISTRO:

IDADE:                SEXO:                RAÇA:

COMORBIDADES:

### MÓDULO 1 – ASMA

Questão 1: Alguma vez você teve sibilos? SIM/ NÃO

Questão 2: Nos últimos 12 meses você teve sibilos? SIM/ NÃO

Questão 3: Nos últimos 12 meses, quantas crises de sibilos você teve?

( ) 1 a 3 ( ) 4 a 12 ( ) mais de 12

Questão 4: O seu sono foi perturbado por chiado no peito? SIM/ NÃO

( ) Nunca ( ) Menos de 1 noite/semana ( ) 1 ou mais noites/ semana

Questão 5: Nos últimos 12 meses o chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração? SIM/ NÃO

Questão 6: Alguma vez você já teve asma? SIM/ NÃO

Questão 7: Nos últimos 12 meses você teve chiado no peito após os exercícios físicos?  
SIM/ NÃO

Questão 8: Nos últimos 12 meses você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória? SIM/ NÃO

### MÓDULO 2 – RINITE

Questão 1: Alguma vez na vida você teve problema com espirros ou coriza ou obstrução nasal quando não estava gripado ou com resfriado? SIM/ NÃO

2. Nos últimos 12 meses você teve problema com espirros ou coriza ou obstrução nasal quando não estava gripado ou com resfriado? SIM/ NÃO

3. Nos últimos 12 meses, esse problema foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos? SIM/ NÃO

4. Em qual dos últimos 12 meses esse problema nasal ocorreu? SIM/ NÃO

5. Nos últimos 12 meses quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?

( ) Nada ( ) Pouco ( ) Moderado ( ) Muito

6. Alguma vez na vida você teve rinite? SIM/ NÃO

### **MÓDULO 3 – ECZEMA**

1. Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele, que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses? SIM/ NÃO

2. Nos últimos 12 meses você teve essas manchas na pele? SIM/ NÃO

3. Alguma vez essas manchas afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou olhos? SIM/ NÃO

4. Com que idade essas manchas apareceram pela primeira vez?

5. Alguma vez essas manchas desapareceram completamente nos últimos 12 meses? SIM/ NÃO

6. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você ficou acordado por causa dessa coceira na pele? SIM/ NÃO

7. Alguma vez na vida você teve eczema? SIM/ NÃO

### **QUESTÕES ADICIONAIS**

1. História familiar de atopia? SIM/ NÃO

2. Uso atual de medicações para atopia? Se sim, quais?

SIM/ NÃO \_\_\_\_\_

3. Uso prévio de medicações para atopia

SIM/ NÃO \_\_\_\_\_

## ANEXO 3

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Nome do Projeto:** Influência da atopia nas manifestações clínicas e neurológicas causadas pelo HTLV-1.

**Nome do Participante:**

**Investigador Principal:** Raquel Crisóstomo Lima Verde, médico, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador-Bahia-Brazil.

**Convite e Objetivo:** Você é convidado a participar de um estudo que tem como objetivo determinar a prevalência de manifestações clínicas e neurológicas associadas ao HTLV-1 em pacientes atópicos e não atópicos. Participam do estudo indivíduos infectados pelo HTLV-1, que são portadores assintomáticos e indivíduos infectados pelo HTLV-1 com diagnóstico de mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). 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.

**Finalidade:** O estudo visa determinar se a atopia acelera o aparecimento de manifestações clínicas e neurológicas associadas à infecção pelo vírus HTLV-1. E se a atopia influencia na gravidade dos sintomas.

**Procedimentos:** Caso você concorde em participar do estudo você responderá a um questionário perguntando sobre queixas clínicas e será examinado por um grupo de médicos e dentista do ambulatório. Caso você não deseje responder alguma pergunta do questionário você poderá não fazê-lo sem que haja qualquer prejuízo. Além disso, você será solicitado para realizar um teste para avaliar a presença de atopia, que consiste em um teste cutâneo de punctura, e doar 30ml do seu sangue para realização de exames imunológicos.

**Duração do estudo:** Após a assinatura do termo de consentimento sua participação no estudo será somente de um dia. Pois o questionário e o teste cutâneo serão realizados na mesma consulta.

**Confidencialidade:** Qualquer informação obtida durante o estudo só será do conhecimento da equipe e de órgão internacional que protege indivíduos em pesquisa (Escritório de Proteção de Pesquisa em Humanos dos Estados Unidos). Os representantes do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) 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:** A realização de testes de sensibilidade imediata com extratos alergênicos de qualquer natureza geralmente não acarreta eventos adversos podendo, no entanto, ocorrer em casos raros pequenos inchaço no local da aplicação. Casos de reação alérgica como urticária, asma, rinite e mesmo tontura e diminuição da pressão sanguínea podem também ocorrer muito raramente.

A participação neste estudo, não tem o objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Consequentemente, não se espera que a participação no estudo traga qualquer benefício em função do mesmo.

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento nesta Instituição, sem qualquer custo. Não haverá, no entanto, qualquer compensação de ordem financeira em função do ocorrido. Contudo, ao assinar este termo, você não está renunciando qualquer direito legal que você possui.

Esse estudo não remunerará os voluntários submetidos aos testes de sensibilidade imediata.

Leve dor devido à punção da agulha pode ser sentida na retirada de sangue. Raramente pode ocorrer sangramento ou hematoma no local de retirada do sangue assim como infecção local. O sangramento e a infecção são tratados com compressa e medicação local. 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. Neste caso, se houver necessidade de acompanhamento médico e você queira ser acompanhado no Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, você será encaminhado para este acompanhamento sem qualquer custo para você.

**Retorno de Benefícios para o Sujeito e para a Sociedade:** A realização de um exame clínico poderá identificar alguma queixa ou manifestação clínica que esteja associada a uma doença e neste caso você poderá ser tratado precocemente.

**Custos:** Você não terá custos com a sua participação no estudo.

**Esclarecimentos:** Caso você precise de esclarecimentos posteriores pode contar com os seguintes investigadores pelo telefone 32838376: Dra. Raquel Crisóstomo Lima Verde, Dr. Marcus Miranda Lessa, Dr. Edgar M. Carvalho Filho.

**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.

---

Assinatura do participante

---

Data/ Hora

---

Assinatura do pesquisador

---

Data/ Hora

---

Assinatura da testemunha

---

Data/ Hora