

A Infecção Silenciosa de um Retrovírus: Vírus Linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-I)

Marisa Márcia Mussi-Pinhata e Geraldo Duarte

*Prof. Assistente Doutora do Departamento de Puericultura e Pediatria,
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
(USP)*

*Prof. Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetria,
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
(USP)*

*Endereço do Autor: Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto - SP
Av. Bandeirantes, 3900
Cep 14049-900 - Ribeirão Preto, São Paulo*

Resumo:

O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-I) é um retrovírus relacionado à leucemia de células T e à paraparesia tropical espástica. Como característica dos retrovírus, também apresenta longo período de latência, evidenciando a importância dos exames sorológicos para detectar a infecção. Destaca-se neste artigo as vias de propagação deste microorganismo, salientando-se a importância de sua transmissão por meio do ato sexual.

Introdução:

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-I) foi o primeiro retrovírus a ser descoberto (1978-1980) sendo então relacionado à leucemia de células T de adultos^{1,2}. O conhecimento de suas características estruturais e funcionais permitiram não somente o conhecimento dos mecanismos patogênicos da leucemia de células T, como também facilitou a descoberta a caracterização (1982-1983) do HIV, ou vírus da imunodeficiência humana e de sua relação com a síndrome da imunodeficiência humana adquirida³. Ambos os vírus HTLV-I e HIV infectam preferencialmente células T que expressam a molécula CD4 em sua superfície, possuem longos períodos de latência e causam problemas clínicos que vêm ameaçando a espécie humana.

Com base nas características virais comuns entre o HTLV-I e o retrovírus que infecta chimpanzés e macacos verdes africanos, existem hipóteses de que este vírus tenha se originado na África, disseminado-se pela América e Japão, por meio do comércio de escravos no século XVI⁴.

Epidemiologia:

O HTLV-I apresenta distribuição universal⁵, mas o Japão e as ilhas do Caribe são as áreas onde se observam as mais elevadas prevalências mundiais⁶. A endemicidade da leucemia de células T em adultos nativos destas regiões foi o ponto de partida para os estudos epidemiológicos iniciais.

Nas ilhas do sudoeste do Japão, as taxas médias de soroprevalência do anticorpo anti-HTLV-I situam-se em torno de 15,5%, elevando-se com a idade. Em crianças de 0-9 anos é de 2,2%, atingindo 31,5% em indivíduos de mais de 70 anos de idade. Em adultos, esta soroprevalência é mais elevada em mulheres (18,5%) que em homens (12,2%)^{7,8}. Na Jamaica a taxa média de soroprevalência situa-se ao redor de 6,0%, entretanto, taxas tão elevadas quanto 45% tem sido relatadas em pacientes portadores de linfoma não Hodgkin⁹. Comunidades originárias do Caribe possuem taxas de 1% a 4%, apesar do pequeno número de estudos populacionais na região⁵.

Utilizando-se os casos de leucemia/linfoma de células T e de paraparesia tropical espástica positivos para HTLV-I como casos sentinelas, detectou-se o vírus nos Estados Unidos (principalmente na região sudeste), na América Latina, na Itália e na África Ocidental, com especial preponderância para regiões de clima quente⁶. Considerando-se os relatos de detecção de anticorpos anti-HTLV-I em indivíduos saudáveis, novas áreas endêmicas têm sido frequentemente relatadas nas mais variadas regiões, do Ártico ao sul da Itália e até a Nova Guiné⁶.

No Brasil existem dados sugerindo que a infecção pelo HTLV-I seja provavelmente endêmica em alguns grupos populacionais. Ela foi demonstrada em 10% de migrantes japoneses saudáveis¹⁰, em homens homo e bissexuais, prostitutas, pacientes com AIDS e homens hemofílicos (soroprevalência de 1-16%) que viviam em três estados da região sudeste que são representativos da mistura de raças que vivem no Brasil^{11,12}. Em 1990, Nakauchi et al¹³ relataram que em populações indígenas habitantes da Região Amazônica, a prevalência de soropositividade para HTLV-I é bastante elevada (20-32%). Além disto a associação entre infecção pelo HTLV-I e distúrbios hematológicos e neurológicos que ocorrem em indivíduos doentes tem sido demonstrada no Brasil^{14,15}. Em Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, Takayanagui et al¹⁶ encontraram anticorpos anti-HTLV-I em 5 de 14 pacientes portadores de paraparesia espástica tropical que eram acompanhados no Ambulatório de Neurologia Tropical do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina-USP.

Dados de soroprevalência para HTLV-I/II em doadores de sangue de grandes centros urbanos brasileiros demonstram que possivelmente a infecção esteja presente em todo o Brasil. Esta soropositividade variou de 0,08% a 1,35%, para uma soropositividade geral de 0,41%¹⁷. Considerando-se estes dados, estima-se que o Brasil possuiria o maior número absoluto de indivíduos soropositivos para HTLV-I/II entre todos os países ocidentais.

Vias de Transmissão:

Várias vias de transmissão do HTLV-I têm sido estabelecidas, sendo que todas necessitam de contatos muito próximos e da introdução de células T viáveis infectadas com HTLV-I no novo hospedeiro¹⁸.

Transmissão Sanguínea:

O vírus pode ser transmitido por transfusões de sangue contaminado ou entre usuários de drogas endovenosas que utilizem a mesma seringa⁵. Entre norte-americanos usuários de drogas vêm sendo demonstradas elevadas taxas de soropositividade (11.5%-18.9%) para HTLV-I e HTLV-II^{19,20}.

A transmissão por meio de células de sangue transfundido se faz de maneira muito eficiente, observando-se que mais de 60% de receptores de sangue contaminado se infectam. Estima-se que haja necessidade de transferência de 10^7 leucócitos ou mais para o receptor, visto que a infecção não ocorre com o vírus livre. Transfusões de sangue total, concentrados de hemácias ou plaquetas podem produzir soroconversão, sendo que a infectividade do sangue pode reduzir com o tempo. Entretanto, 60% dos receptores ainda se infectam com unidades de sangue armazenadas há mais de 5 anos⁵.

A introdução de triagem rotineira de produtos sanguíneos foi muito bem sucedida no Japão e a sua implementação em áreas endêmicas da infecção representa um avanço importante no controle de suas consequências a curto e longo prazos na saúde individual e coletiva.

No Brasil, a triagem rotineira de doadores de sangue para a presença de anticorpos anti-HTLV-I foi instituída pelo Ministério da Saúde a partir de 1993 (Portaria 1.376 de 19/11/93).

Transmissão Sexual:

A transmissão sexual (hetero ou homossexual), pode ocorrer⁵ e algumas evidências sugerem que esta transmissão ocorra predominantemente do homem para a mulher durante o sexo vaginal²¹. Mulheres com múltiplos parceiros sexuais e portadoras de outras infecções de transmissão sexual são mais suscetíveis ao HTLV-I⁵. Em 1989, Murphy et al²² observaram que mulheres jamaicanas com número elevado de parceiros sexuais apresentavam probabilidade significativamente superior de aquisição da infecção pelo HTLV-I do que aquelas com poucos parceiros sexuais. Por sua vez, o homem com várias parceiras sexuais apresentava o mesmo risco de aquisição de infecção pelo HTLV-I que a população geral.

Kajiyama et al²³ estimaram que a transmissão sexual do HTLV-I é muitas vezes mais favorável à via homem-mulher (60% em um período de 10 anos) quando comparada à via mulher-homem que foi estimada ser menor que 0.3% em um período de 10 anos.

Assim como a promiscuidade sexual é o fator de risco mais frequente para aquisição da infecção pelo HTLV-I na mulher, as mulheres que apresentam doenças sexualmente transmissíveis têm grande elevação da prevalência com a idade, resultando das várias oportunidades de aquisição de novas infecções transmitidas

sexualmente. Entretanto, homens com várias doenças sexualmente transmissíveis apresentam elevação na prevalência da infecção pelo HTLV-I com a idade semelhante à população geral, sendo que o maior risco de aquisição de infecção pelo HTLV-I ocorre em homens com diagnóstico de sífilis ou outras úlceras genitais²¹.

O HTLV-I é menos infectante do que o HIV ou vírus da hepatite B²³, pois, este é um vírus altamente associado ao linfócito, o que explicaria a maior exposição feminina (1% dos linfócitos seminiais são infectados) e de homens com lesões penianas ulceradas.

Assim como para a prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, o uso do condon permite a proteção contra aquisição da infecção pelo HTLV-I.

Transmissão Vertical:

Apesar de que a transmissão sexual seja uma via importante de transmissão viral, ela não é o principal fator para a disseminação ou manutenção da endemia do HTLV-I em uma comunidade. A principal via de transmissão ocorre da mãe para o filho (transmissão vertical), como tem sido confirmado por dados epidemiológicos de agrupamentos familiares²⁴ e estudos de mães e pais soropositivos e seus filhos²⁵. Entre as prováveis vias de transmissão vertical: transplacentária, intra-parto e pós-parto, o aleitamento materno é a via predominante²⁶, embora já tenha sido demonstrada a transmissão intra-útero²⁷. Estima-se que a transmissão mãe-criança ocorra em aproximadamente 20%-30% das crianças japonesas amamentadas pelo leite materno puro, em 10% com aleitamento materno misto e em 1 a 4% das crianças com aleitamento artificial¹⁸. Embora os resultados não sejam uniformes, alguns estudos no Japão mostram taxas ainda mais elevadas de soroconversão com o aleitamento materno: 25% das crianças de mães soropositivas após 3 anos de idade^{26,28} e em 50% das crianças que são alimentadas ao peito, mesmo que seja por um curto período de tempo²⁸.

A importância da transmissão vertical não reside somente no fato de que esta seja a principal via de disseminação da infecção, mas também devido a que os portadores de HTLV-I que se infectaram por esta via apresentem um risco elevado de desenvolver leucemia/linfoma de células T²⁵. Em países asiáticos com elevadas taxas de prevalência de infecção por este vírus e que têm condições de praticar o aleitamento artificial com segurança, a suspensão do aleitamento materno têm sido recomendada como uma medida para reduzir a disseminação do vírus na comunidade e evitar as consequências a longo prazo desta infecção para a criança.

Manifestações Clínicas:

É primariamente uma infecção silenciosa por vários anos. Além da leucemia/linfoma de células T, que apesar das várias tentativas terapêuticas já realizadas, ainda possui mau prognóstico, o HTLV-I têm sido associado a síndromes e doenças não malignas, tais como mielopatia/paresia espástica tropical, broncopneumopatia, artropatia e uveíte³. O vírus pode existir não detectável por período variável de tempo, sendo que a latência entre infecção e o aparecimento de anticorpos detectáveis não é bem conhecida. O

período latente entre infecção e o desenvolvimento de leucemia/linfoma de células T que ocorrerá em parte dos indivíduos infectados é frequentemente superior a três décadas⁶.

Recomendações:

Apesar da infecção pelo HTLV-I ser uma infecção silenciosa e que provavelmente não causa manifestações agudas, ela está relacionada à importante morbidade a longo prazo, sendo desejável que se tomem medidas para prevenção de sua transmissão, principalmente se a população apresentar elevadas taxas de soroprevalência.

A prevenção da transmissão sanguínea já vem sendo adotada na maioria dos centros de hemoterapia no Brasil por meio da triagem rotineira de sangue de doadores para a presença de anticorpos anti-HTLV-I. As medidas para a prevenção da transmissão sexual são aquelas já muito divulgadas para a prevenção da transmissão sexual do HIV, sendo que o uso do preservativo em todas as relações sexuais possui papel central. Considerando-se que a principal via de transmissão vertical deste vírus é o aleitamento materno, os países asiáticos que possuem taxas de prevalência tão elevadas 30,0 a 40,0%, desaconselham o aleitamento materno, visto que têm condições sócio-econômicas, higiênicas e culturais de praticarem o aleitamento artificial seguro. No Brasil não se conhece a prevalência da infecção em gestantes. Após este conhecimento, acreditamos que as medidas de prevenção da transmissão pelo aleitamento materno em populações de elevada prevalência de infecção ainda dependerão da possibilidade de se praticar o aleitamento artificial seguro, o que é muitas vezes inviável e pode trazer muitos prejuízos a curto prazo para a saúde infantil, tais como a desnutrição e morbi-mortalidade por doenças infecto-contagiosas. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo está sendo realizado estudo sobre a frequência pelo HTLV-I em parturientes, cujos resultados ainda não são disponíveis.

Referências Bibliográficas:

- 1 - **POIESZ BJ, RUSCERTTI FW, GAZDAR AF et al.** Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* (1980) 77: 7415-7419.
- 2 - **HINUMA Y, NAGATA K, HANAOKA M et al.** Adult T-cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* (1981) 78, 6476-6480.
- 3 - **YODOI, J, UCHIYAMA T.** Diseases associated with HTLV-I: virus, IL-2 receptor dysregulation and redox regulation. *Immunology Today* (1992) 13 (10): 405-410.
- 4 - **GALLO RC.** The first human retrovirus. *Scientific American* (1991): 85-88.
- 5 - HTLV-I comes of age (Editorial). *Lancet* (1988); 1: 217-219.
- 6 - **LEVINE PH.** What do we really know about the epidemiology of HTLV-I? in HTLV-I and the Nervous System Roman, G & Osame, M (eds). 1989 Alan R. Liss, Inc pages 551-556.
- 7 - **STUVER SO, TACHIBANA N, OKAYAMA A et al.** Determinants of HTLV-I seroprevalence in Miyazaki Prefecture, Japan: a cross-sectional study. (1992). *J. Acquired Immune Defic Syndr* 5 (1): 12-18.
- 8 - **KAJIYAMA W and KASHIWAGI S.** Seroepidemiology of HTLV-I in Japan. in HTLV-I and the Nervous System. Roman, G & Osame, M (eds). 1989 Alan R. Liss, Inc. pages 505-516.
- 9 - **GIBBS WN, LOFTERS WS, CAMPBELL M et al.** Non Hodgkin's lymphoma in Jamaica and its relation to adult T-cell lymphoma: A study in Jamaica. *Ann Intern Med*(1987) 106-361.
- 10 - **KITAGAWA T, FUJISHITA M, TAGUCHI H, MIYOSHII et al.** Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil *Journal of Am. Med Assoc.* (1986) 256:2342.
- 11 - **CORTES E, DETELS R, ABOULAFIA D et al.** HIV-1, HIV-2, and HTLV-I in high risk groups in Brazil *N. Engl. J. of Med* (1989) 320 (15): 953-958.
- 12 - **LEE H, ANDERSON E, ALLAIN JP et al.** HTLV-I-infection in Brazil. *Blood* (1989); 73: 1742.
- 13 - **NAKAUCHI CM, LINHARES AC, MARUYAMA K et al.** Prevalence of human T cell leukemia virus-I (HTLV-I) antibody among populations living in the Amazon region of Brazil (preliminary report) (1990) *Mem Inst Oswaldo Cruz Jan-Mar* 85(1): 29-33.
- 14 - **ARAUJO A Q-C, ALI A, NEWELL A.** HTLV-I infection and neurological disease in Rio de Janeiro. *J. Neurol Neurosurg. and Psych* (1992) 55: 153-155.
- 15 - **ANDRADE-SERPA MU, TOSSWILL J, SCHOR D et al.** Seroepidemiologic study for antibodies to human retrovirus in human and non-human primates in Brazil. *Int J. Cancer* (1989) 44: 389-393.
- 16 - **TAKAYANAGUI OM, CANTOS JLS, JARDIM E.** Tropical spastic paraparesis in Brazil. *Lancet* (1991) 337:309.
- 17 - **GALVÃO B, PROIETTI F, RODRIGUES L et al.** HTLV-II differential geographic distribution in Brazil. Tenth International Conference on AIDS, 1994.
- 18 - **HINO S and HIROSHI DOI.** Mechanisms of HTLV-I transmission in HTLV-I and the Nervous System. Roman, G & Osame, M (eds). 1989 Alan R. Liss, Inc. pages 495-501.
- 19 - **BROWN LSJr, CHU A, ALLAIN JP et al.** Seroepidemiology and clinical aspects of human T-cell lymphotropic virus type I/II infection in a cohort of intravenous drug users in N.Y. city. *N.Y. State J. Med* (1991) Mar 91 (3): 93-97.
- 20 - **CANTOR KA, WEISS SH, GOEWDERT JJ et al.** HTLV-II seroprevalence and HIV/HTLV coinfection among US intravenous drug users. *J. Acquir. Immunodefic Syndr.* (1991) 4(5): 460-467.
- 21 - **MURPHY EL, FIGUEROA JP, GIBBS WN et al.** Sexual transmission of HTLV-I *Ann Intern Med* (1989); 111: 555-560.
- 22 - **KAJIYAMA W, KASHIWAGI S, IKEMATSU H et al.** Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. *J. Infect. Dis.* 1986; 154: 851-857.
- 23 - **BARTHOLOMEW C., SAXINGER WC, CLARCK JW, et al.** Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA.* 1987; 257: 2604-2608.
- 24 - **KAJIYAMA W, KASHIWAGI S, HAYASHI K.** Intrafamilial clustering of anti ATLA positive persons. *Am J. Epidemiolol.* (1986); 124: 800-806.
- 25 - **SUGIYAMA H, DOI H, YAMAGUSHI K.** Significance of post-natal mother to child transmission of HTLV-I on the development of ATLL *J. Med. Virol.* (1986); 20: 253-258.
- 26 - **NAKANO S, ANDO Y, ICHIGO M.** Search for possible route of transmission of ATLV. *Gan To Kagaku Ryoho* (1984); 75: 1044-1045.
- 27 - **SATOW Y-I, HASHIDO M, ISHIKAWA K-I et al.** Detection of HTLV-I antigen in peripheral and cord blood lymphocytes from carrier mothers *Lancet* (1991) 338: 915-916.
- 28 - **HINOSHITA K, AMAGASHI T, HINO S et al.** Milk born transmission of HTLV-I from carrier mothers to their children.. *Gan To Kagaku Ryoho* (1987) 78: 674-680.