

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A INFECÇÃO PELO
HTLV EM INDIVÍDUOS TESTADOS PARA O HIV EM CENTROS DE
ACONSELHAMENTO DE PORTO ALEGRE**

Aluna: Nêmora Tregnago Barcellos

Orientadora: Prof. Dra. Sandra Costa Fuchs

Tese de Doutorado

2004

Dedico este trabalho aos meus amores:

Beto,

Pedro e

Mário

Agradecimentos:

À Dra. Sandra Costa Fuchs, pelos ensinamentos, pelo exemplo e mais uma vez pela confiança, pelo apoio, pela paciência;

Ao Dr. Flávio Danni Fuchs pela importante contribuição no aprimoramento deste trabalho;

À Dinda pela disponibilidade sem fim;

À todas as “gurias e guris” do ADS e do LACEN (Marili, Evelise, Lúdia, Eliana, Geralda, Mara, Evódia, Bia, Valmira, Luis, Alcemi, Fasolo, Mara, Isete e Jenny) que colaboraram com este projeto, hoje trabalhando nos mais distintos locais;

Aos 3045 anônimos voluntários que dispuseram um pouco de seu tempo para que pudéssemos construir juntos este estudo.

**Mesmo o dilúvio
Não durou eternamente
Veio o momento em que
As negras águas baixaram
Sim, mas quão poucos sobreviveram**

Lendo Horácio

Bertold Brecht

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE TABELAS	8
BANCOS DE DADOS E PALAVRAS-CHAVE	10
1 LISTA DE SIGLAS EMPREGADAS	
INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Estrutura e organização molecular do HTLV I/II	17
2.2 Variabilidade genética	19
2.2.1 <i>HTLV-</i>	19
2.2.2 <i>HTLV-II</i>	20
2.3 Epidemiologia	20
2.3.1 <i>Origem do vírus – epidemiologia molecular</i>	20
2.3.1.1 HTLV-I	20
2.3.1.2 HTLV-II	22
2.3.2 <i>Distribuição geográfica da infecção</i>	23
2.3.2.1 HTLV-I	23
2.3.2.2 HTLV-II	26
2.3.3 <i>Epidemiologia do HTLV no Brasil</i>	26
2.4 Transmissão do HTLV	29
2.4.1 <i>Transmissão materna</i>	30
2.4.2 <i>Transmissão sexual</i>	31
2.4.3 <i>Transmissão através do sangue</i>	32
2.4.3.1 Transfusão de sangue	32
2.4.3.2 Uso de drogas injetáveis	33

2.4.3.3	Exposição ocupacional	34
2.5	Diagnóstico da infecção pelo HTLV	34
2.5.1	<i>Testes de rastreamento</i>	35
2.5.2	<i>Testes confirmatórios</i>	35
2.5.3	<i>Testes diagnósticos e utilizados em estudos epidemiológicos</i>	36
2.6	Manifestações clínicas da infecção pelo HTLV	37
2.6.1	<i>Manifestações associadas ao HTLV-I</i>	38
2.6.1.1	Neoplasias associadas	38
2.6.1.2	Doenças neurológicas associadas	40
2.6.2	<i>Manifestações associadas ao HTLV-II</i>	41
2.7	Conclusão	42
3	OBJETIVOS	43
3.1	Objetivo geral	44
3.2	Objetivos específicos	44
4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
5	ARTIGO 1 EM INGLÊS	66
6	ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS	90
7	ARTIGO 2 EM INGLÊS	115
8	ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS	137
9	ANEXOS	159
9.1	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	160
9.2	Questionário	162

LISTA DE FIGURAS**Revisão da literatura**

Figura 1. Estrutura do HTLV	18
Figura 2. Organização genômica do HTLV	18
Figura 3. Possível movimento do HTLV no mundo	21
Figura 4. Distribuição geográfica do HTLV-I	25

Artigo 1 em inglês

Figura 1. Hierarchical modeling of HTLV transmission	79
---	-----------

Artigo 1 em português

Figura 1. Modelo hierarquizado da transmissão do HTLV	105
--	------------

Artigo 2 em inglês

Figura 1. Hierarchical framework of characteristics associated with injecting drug use.	128
---	------------

Artigo 2 em português

Figura 1. Modelo hierarquizado de características associadas ao uso de drogas injetáveis	150
--	------------

LISTA DE TABELAS

Revisão da literatura

Tabela 1. Prevalência da infecção pelo HTLV em países da América do Sul	24
Tabela 2. Resultados da triagem de doadores de sangue do RS	27
Tabela 3. Prevalência do HTLV I/II em populações indígenas do Brasil	28
Tabela 4. Forma de transmissão do HTLV e co-fatores	29
Tabela 5. Doenças associadas ao HTLV I e ao HTLV II	37

Artigo 1 em inglês

Table 1. Prevalence of HTLV infection and association with demographic and socioeconomic risk factors	80
Table 2. Association of behavioral, sexual risk factors and HIV co-infection with HTLV I/II infection	81
Table 3. Association of illicit drug use with HTLV infection	82
Table 4. Multivariate analysis of characteristics associated to the HTLV I/II infection	83

Artigo 1 em português

Tabela 1. Prevalência da infecção pelo HTLV I/II e sua associação com fatores de risco demográficos e sócio-econômicos	106
Tabela 2. Associação de fatores de risco sexuais, comportamentais e co-infecção HIV-HTLV I/II	107
Tabela 3. Associação do uso de drogas ilícitas com infecção pelo HTLV I/II	108
Tabela 4. Análise multivariada de características associadas à infecção pelo HTLV I/II	109

Artigo 2 em inglês

Table 1. The association between several characteristics and the use of different drugs by a non-injecting route	129
Table 2. The association between several characteristics and the use of injecting drug users	131

Artigo 2 em português

Tabela 1. Associação entre diferentes características e o uso de distintas drogas não injetáveis	151
Tabela 2. Associação entre diferentes características e o uso de drogas injetáveis	153

BANCOS DE DADOS E PALAVRAS-CHAVE

Bancos de dados:

- Pub-Med
- Scielo
- Proquest
- Periódicos CAPES

Outros sítios de busca oficiais *UN, WHO, UNAIDS, UNODC, NIH, CEBRID, PN DST/Aids*

Palavras-chave:

- HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II
- HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II epidemiology
- HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II molecular epidemiology
- HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II transmission
- HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II and blood transfusion
- HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II clinical manifestation
- HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II África, Japan, Latin América, Melanesia
- HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II and illicit drug use, and social behavior, and imprisonment and tattoo, and unsafe sex, and sexual behavior, and condom use, and STDs/STIs, and syphilis
- Coinfection HTLV, HTLV-I/II, HTLV-I e HTLV-II and HIV
- Illicit drug use, Illicit drugs and social behavior, and imprisonment and tattoo, and unsafe sex, and sexual behavior, and condom use, and STDs/STIs, and syphilis, and suicide
- Sequencing of drugs

LISTA DE SIGLAS UTILIZADAS

HTLV, HTLV-I, HTLV-II – *human T-cell lymphotropic virus (type I/II)*

ATL, ATLL – *adult T-cell leukemia/lymphoma* (leukemia/linfoma de células T do adulto)

ATLV – *adult T cell leukemia virus* (virus da leucemia de células T humana)

TSP – *tropical spastic paraparesis* (para-paresia espástica tropical)

HAM – *HTLV-I associated myelopathy* (mielopatia associada ao HTLV-I)

COM – *chronic progressive myelopathy* (mielopatia crônica progressiva)

PTLV – *primates T-cell lymphotropic virus* (vírus linfotrópico de células T de primatas)

STLV – *simian T-cell lymphotropic virus* (vírus linfotrópico de células T de símios)

SIV – *simian immunodeficiency virus*

TR – transcriptase reversa

I – integrase

P – protease

LTR – *long terminal repetitions* (repetições terminais longas)

UDI/s – usuários de drogas injetáveis

HSH – homens que fazem sexo com homens

RDC – República Democrática do Congo

WB – Western Blot

gp – glico-proteínas

PR – proteína recombinante

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – *polymerase chain reaction* (reação em cadeia de polimerase)

NASBA – *nucleic acid sequence based amplification* (amplificação baseada em seqüência de ácidos nucléicos)

bdNA – *branched DNA signal amplification* (amplificação de sinal por DNA ramificado)

HIV – *human immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência humana)

TPS – *tropical spastic paraparesis* (paraparesia espástica tropical)

Os vírus que causam leucemia em galinhas – subseqüentemente conhecidos como vírus tumorais de RNA ou retrovírus – são conhecidos há mais de 90 anos.¹ Os retrovírus foram identificados em mamíferos no início da década de 50 por Ludwig Gross através de cuidadosa seleção de ratos co-sangüíneos predispostos a leucemias.²

Depois de um período de poucas pesquisas na área, em 1964, foi demonstrado que os retrovírus eram capazes de provocar o desenvolvimento de leucemia em pelo menos uma espécie de felinos domésticos³ e, posteriormente, que estes retrovírus freqüentemente causavam imunossupressão letal.⁴

Em 1977, pesquisadores japoneses descreveram a síndrome da leucemia de células T do adulto, uma neoplasia maligna de células T que atingia pessoas nascidas em ilhas do sudoeste do Japão.⁵

Em 1980, Poiesz e colegas⁶ descreveram o HTLV (*human T-cell lymphotropic virus*), com características morfológicas de retrovírus de tipo C, isolados de linfócitos frescos e cultivados de um homem negro, de 28 anos, com diagnóstico de linfoma cutâneo de células-T.

Em 1981, Hinuma e associados⁷ identificaram partículas de um retrovírus tipo C em células de pacientes portadores de leucemia/linfoma de células T do adulto (*adult T-cell leukemia/lymphoma – ATL ou ATLL*) e denominou seu agente causador (putativo) de vírus da leucemia de células T do adulto (*adult T cell leukemia vírus – ATL*V).

Trabalhos subseqüentes de diversos laboratórios demonstraram que o HTLV e o ATL

V eram um só vírus. O HTLV foi relacionada com a ATL, pela primeira vez, em imigrantes caribenhos, na Inglaterra, por Catovsky, em 1982.⁸

Em 1982 ainda, Kalyanaraman e colaboradores⁹ identificaram um retrovírus relacionado em uma linhagem de células-T estabelecida a partir do tecido esplênico de um homem branco, de 37 anos, portador de uma variante pouco comum de leucemia de células pilosas. Embora o soro do paciente contivesse anticorpos contra proteínas

internas (p24) dos HTLV previamente isolados, testes de reatividade imunológica cruzada da p24 mostraram diferenças significativas.

Denominado HTLV-II, esse vírus foi anedoticamente relacionado com neoplasias imunológicas e doença neurológica em humanos, mas, não existem evidências epidemiológicas que confirmem que o HTLV-II seja o seu agente etiológico. O HTLV anteriormente descrito passou a ser denominado HTLV-I.⁹

A associação do HTLV-I com doença neurológica deve ser creditada a Gessain e colegas¹⁰ que, em 1985, detectaram altos níveis de HTLV em pacientes da Martinica com paraparesia espástica tropical (*tropical spastic paraparesis – TSP*). A paraparesia espástica tropical, também conhecida como mielopatia associada ao HTLV-I (*HTLV-I associated myelopathy – HAM*) ou mielopatia crônica progressiva (*chronic progressive myelopathy – COM*) foi, desde então, reconhecida em outras populações onde o HTLV-I é endêmico.

O nome PTLV (*primates T-cell lymphotropic virus* - vírus linfotrópico de células T de primatas) tem sido proposto para designar linhagens de vírus, bastante relacionados, que tem como hospedeiros humanos (HTLV) e não humanos (STLV – *simian T-cell lymphotropic virus* - vírus linfotrópico de células T de símios).

A homologia do genoma de linhagens do HTLV-I com linhagens do STIV pode ser maior que entre o HTLV-I e o HTLV-II.^{11,12} O HTLV tipo I e o tipo II apresentam cerca de 65% de analogia na seqüência de nucleotídeos enquanto que entre o HTLV-I e o STLV, esta analogia é de 89%.¹¹

Pela semelhança da nomenclatura do HTLV I/II com uma das denominações originais do HIV, ou seja, HTLV III, seu diagnóstico, na atualidade, tem precipitado grandes crises de angústia; ambos são retrovírus, mas, o HTLV I/II é consideravelmente distinto do HIV quanto à forma de infecção, quanto à patogenicidade e a evolução da doença que provoca. Entretanto, para os poucos que desenvolvem doença secundária ao HTLV e para seus familiares, o prognóstico é ainda mais reservado, pois, enquanto a infecção pelo HIV pode ser controlada pelo

uso de antiretrovirais, não existe tratamento eficaz quer para a leucemia/linfoma de células T do adulto quer para a paraparesia espástica tropical.

2.1 Estrutura e organização molecular

Os HTLVs são oncovírus de tipo C, esféricos, com aproximadamente 100 nm de diâmetro, compostos por um centro interno de proteínas estruturais [núcleocapsídeo, capsídeo e matriz, também denominadas p15, p24 e p19 – proteínas da região de restrição (*gag*)] que envolve o RNA viral (de fita simples) e as polimerases além de uma camada externa de glicoproteínas do envelope viral (de superfície e transmembrana – gp46 e gp21, respectivamente) ancoradas em uma camada lipídica.¹³

O pró-genoma viral é característico de todos os retrovírus e codifica os gens *gag*, *pol* e *env* do HTLV-I e II.¹⁴ A estrutura e os genomas do HTLV-I e HTLV-II podem ser vistos nas figuras 1 e 2.

O genoma do HTLV-I, de aproximadamente 9 kb, codifica proteínas estruturais *gag* e *env*, enzimas como a transcriptase reversa (TR), a integrase (I) e a protease (P) além das proteínas regulatórias denominadas *tax* e *rex* derivadas da região X3' do genoma viral. As duas repetições terminais longas (*long terminal repetitions- LTR*) localizadas nas posições 3' e 5' do genoma viral contêm o promotor viral e outros elementos regulatórios.¹⁵ A enzima transcriptase reversa é responsável pela síntese do DNA viral a partir do seu genoma RNA e é, portanto, fundamental para a fase inicial do ciclo de replicação dos retrovírus. Os HTLV-I/II se diferenciam da maioria dos vírus da leucemia convencionais, pois sua transcriptase reversa utiliza o magnésio (Mg^{2+}) como cátion bivalente em lugar do manganês (Mn^{2+}). Após a síntese do DNA viral, a enzima integrase incorpora-o ao genoma da célula hospedeira. A enzima protease atua sobre as cadeias poliproteicas, clivando-as para a formação de proteínas estruturais maduras encontradas na partícula viral. Esta clivagem é altamente específica e separa as proteínas *gag* e *pol*.

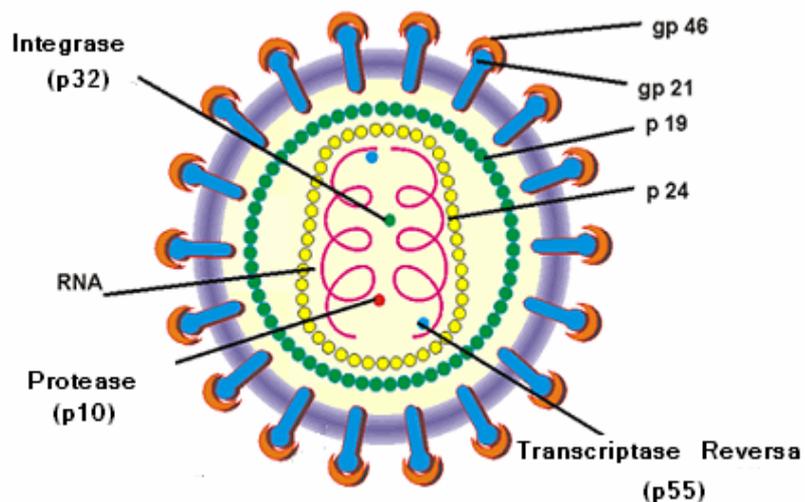


Figura 1 – Representação esquemática da estrutura do HTLV-III (WWW.HTLV.com.br modificado)

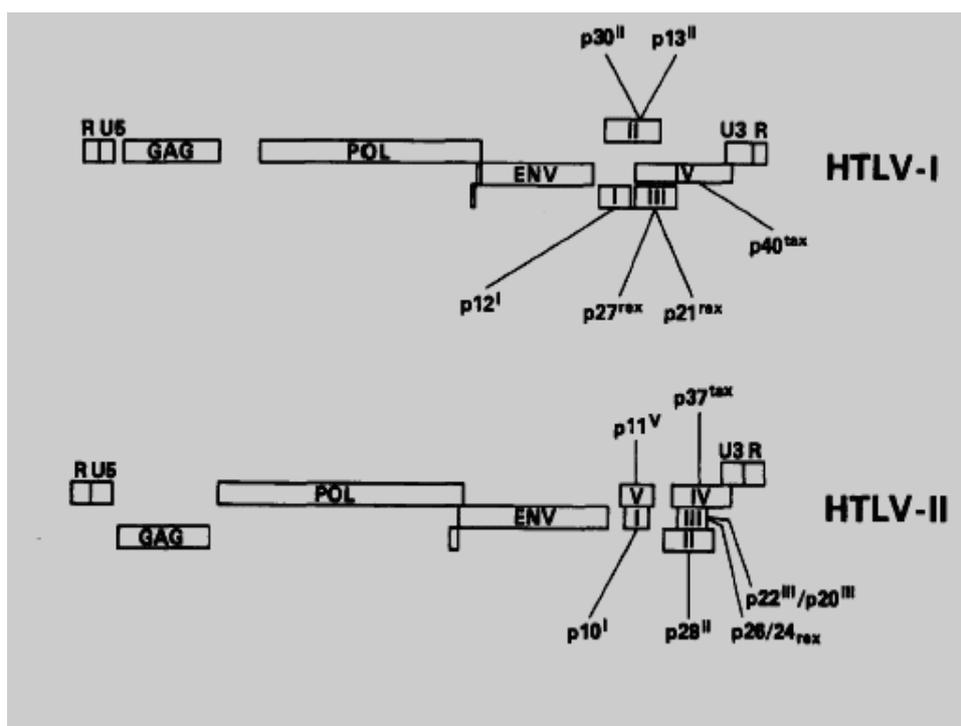


Figura 2 – Representação esquemática da organização genômica do HTLV-I e do HTLV-II - em Franchini G – Blood 1995;86:3619-3639.¹⁵

2.2 Variabilidade genética

2.2.1 HTLV-I

Os HTLV-I isolados em diferentes regiões do mundo apresentam alto grau de preservação da seqüência de nucleotídeos em contraste com o HIV-I no qual se observa uma variabilidade genômica muito grande. O HTLV-I do Japão, Índias Orientais, América e África compartilham 97% ou mais de suas estruturas genômica.¹⁶ As cepas isoladas na Melanésia, que apresentam maior variabilidade gênica, apresentam 92% de seu genoma homólogo às cepas isoladas no Japão. A maioria das diferenças nucleotídicas representa mutações pontuais, simples, e não se associam com manifestações específicas da infecção.

A pequena variabilidade genética parece refletir a origem geográfica e, possivelmente, a migração de populações antigas de portadores do vírus. O grau de conservação gênica persistente entre os vírus HTLV-I isolados em diferentes regiões geográficas pode ser explicado por diferenças no ciclo vital, na cinética e nos eventos moleculares subjacentes. Uma das hipóteses que tenta explicar a pouca variabilidade sugere que a transcriptase reversa do HTLV-I resultaria em menor número de alterações do DNA pró-viral (menor número de mutações a cada ciclo) e, conseqüentemente do virion pró-gênico em cada ciclo de replicação. Por outro lado, a variabilidade gênica reduzida poderia simplesmente refletir um menor nível de replicação do HTLV-I.

A variabilidade genética observada entre as linhagens tanto do HTLV-I quanto do HTLV-II, mesmo que pequena, tem levado à descrição de diversos subtipos e a construção de árvores filogenéticas que representam relações evolutivas entre eles. O HTLV-I é classificado em 5 subtipos principais: o cosmopolita, o centro-africano, o da áfrica ocidental, o japonês e o melanesiano.¹⁷

2.2.2 HTLV-II

Com base na diferença relativa nas seqüências de nucleotídeos nas regiões do *env* (4,3%), *gag* (3,8%) e *LTR* (5,7%), o HTLV-II foi inicialmente classificado em dois sub-tipos - HTLV-II Mo ou IIa e HTLV-II NRA ou IIb. A proteína *tax* do HTLV-IIb é um ativador mais potente das repetições terminais longas e possui 25 aminoácidos a mais do que a proteína correspondente do HTLV-IIa.^{18,19} A importância funcional desta diferença é ainda desconhecida.

Estudos de epidemiologia molecular mostraram que a infecção pelo HTLV-IIa é a predominante entre usuários de drogas intravenosas, residentes em cidades americanas²⁰ enquanto que o HTLV-IIb é o subtipo predominante entre nativos do Panamá, Colômbia e Argentina.²¹

Em 1996, um terceiro subtipo foi identificado em áreas urbanas e em populações indígenas brasileiras, por Eiraku.¹⁹ O HTLV-IIc possui seqüências *env* relacionadas ao HTLV-IIa e seqüências *tax* similares às do HTLV-IIb.

Mais recentemente, Vandamme identificou um novo subtipo potencial do HTLV II, o HTLV IId presente em uma tribo de pigmeus na República Democrática do Congo - Zaire (*Bambuti Efe Pygmies*), genética e possivelmente fenotipicamente diferente do HTLV IIa, do HTLV IIb ou do HTLV IIc.^{22,23}

2.3 Epidemiologia

2.3.1 Origem do vírus – epidemiologia molecular

2.3.1.1 HTLV-I

A descrição do isolamento de retrovírus em primatas africanos e do “velho mundo”, e sua homologia estrutural com o HTLV-I sugerem a possibilidade de uma

transmissão enzoótica do HTLV-I, ou seja, dos primatas para o homem, em um passado bastante remoto.²⁴

A forma de disseminação do HTLV-I entre os diversos grupos populacionais humanos permanece desconhecida, mas, chama a atenção, sua distribuição pouco usual ao redor do mundo. A hipótese de uma origem africana para o HTLV-I é fortalecida pela presença do vírus em grupos isolados que vivem naquele continente²⁵⁻²⁷ e entre descendentes de africanos residentes no Caribe. No Caribe, o vírus não é encontrado em imigrantes de origem distinta, apesar de habitarem a mesma região.²⁸

Os vírus identificados no Caribe apresentam diferenças estruturais da ordem de 1% em relação àqueles isolados na África Ocidental¹³ e de 2% com o HTLV-I identificado no Japão.^{29,30}

A infecção humana originária da África, teria sido levada às ilhas do Caribe através do tráfico de escravos e, para o Japão, pela tripulação africana de navios portugueses, nos séculos XVI e XVII ou por sucessivas migrações humanas em épocas mais remotas (2 300 a 10 000 anos atrás).^{31,32} Gallo e colaboradores³³ e Ishida e colaboradores³⁴ defendem a hipótese de que o HTLV-I estaria presente em aborígenes australianos e do norte do Japão desde a pré-história.³⁹

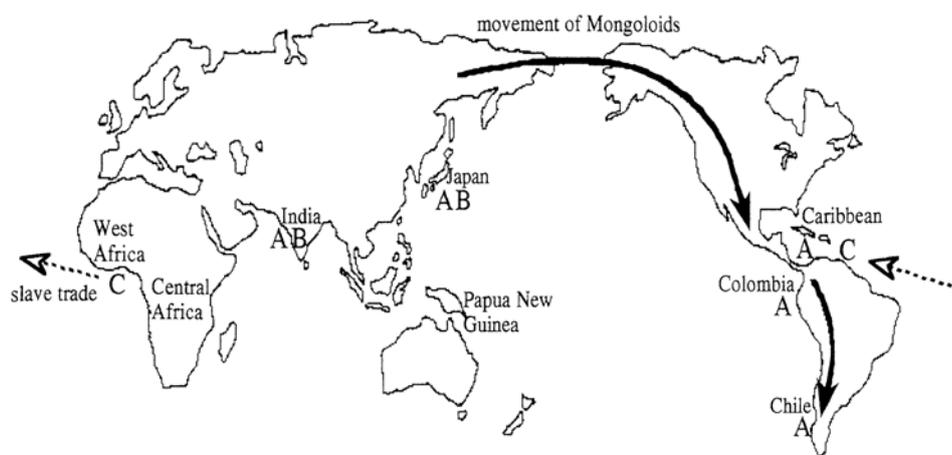


Figura 3 – Possível movimento do HTLV-I no mundo, deduzido a partir da topologia da árvore genética e do *background* antropológico. A distribuição do HTLV-I pode ser explicada pelo movimento da espécie humana – em Miura T. e colaboradores – Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:1124-1127.³⁰

Por outro lado, núcleos de pessoas infectadas pelo HTLV-I no Japão e no nordeste do Iran, e o isolamento de cepas virais em aborígenes em Papua Nova Guiné, norte da Austrália e ilhas Solomon tornam ainda mais controversa a discussão sobre a origem e a dispersão destes vírus ao redor do mundo.³²

A variante mais distinta do HTLV-I foi isolada em nativos que viviam isolados, em áreas de Papua Nova Guiné, e cujo contato inicial com a civilização havia ocorrido poucas semanas antes da coleta de sangue. Esta variante do vírus difere dos HTLV japoneses em 9 a 10% e em 4 a 6% daqueles isolados na Austrália e nas Ilhas Solomon.³⁵⁻³⁷

2.3.1.2 HTLV-II

A origem do HTLV-II é menos conhecida. Este vírus foi detectado em usuários de drogas injetáveis (UDI) vivendo nos Estados Unidos³⁸⁻⁴⁰ e na Itália⁴¹. Reservatórios naturais do HTLV-II foram detectados em diversas populações indígenas dos Estados Unidos, da América Central e América do Sul. Os vírus isolados nestas populações pertenciam a duas famílias básicas, descritas anteriormente (a e b), que diferiam genomicamente entre elas em 2 a 4%.⁴² Os mesmos subtipos de HTLV-II foram encontrados na África.

A hipótese de que o HTLV-II é um vírus do “novo mundo” que teria um ancestral comum com o HTLV-I é desafiada pela identificação do HTLV-II em pigmeus isolados do noroeste do Zaire assim como em populações de Camarões, onde o HTLV-I não foi identificado.^{43,44} O potencial evolutivo lento também aponta para a baixa possibilidade de uma evolução independente do HTLV-I e HTLV-II, a partir de um ancestral comum que teria ocorrido após a migração humana para o “novo mundo”.

Os dados existentes sobre o HTLV-I e II indicam que ambos são vírus muito antigos, provavelmente provenientes dos primeiros seres humanos após um período de evolução em primatas.

2.3.2 *Distribuição geográfica da infecção*

Estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-I ao redor do mundo. Uma vez infectado, o indivíduo permanece com a infecção pelo resto de sua vida.⁴⁵ A distribuição da infecção pelo HTLV-I/II caracteriza-se por:⁴⁶⁻⁵¹

1. agrupamento de pessoas infectadas em áreas geográficas definidas ao redor do mundo;
2. variação espacial nas taxas de prevalência;
3. aumento da soroprevalência com a idade (efeito idade – somatório de exposições com transmissão homem → mulher mais eficiente, efeito coorte e soroconversão tardia – reativação de infecção latente);
4. soroprevalência mais elevada em mulheres – mais acentuada após os 40 anos (HTLV-I);
5. tendência ao agrupamento da infecção em sub-populações de etnias diferentes e com vulnerabilidades distintas.

2.3.2.1 **HTLV-I**

No sudoeste do Japão, no arquipélago de Ryukyu, nas ilhas Kyushu, Shikoku, Hokkaido há prevalência elevada de infecção pelo HTLV-I. A maioria dos casos detectados no norte do Japão é constituída por indivíduos que migraram de áreas endêmicas ao sul. Nestas regiões, a maior parte dos casos ocorreu em cidades da costa como, por exemplo, Kagoshima e Kyushu, onde mais do que um quarto da população é portador do HTLV-I. Em áreas localizadas no centro do Japão, como Tóquio, por exemplo, a prevalência de infecção é muito baixa.^{52,53}

Estudos populacionais realizados na China, Taiwan, Coréia, Tailândia, Índia e Vietnam mostram praticamente ausência de infecção. Estudos posteriores, realizados em Taiwan e Vietnam, identificaram a infecção em usuários de drogas e profissionais do sexo.⁵⁴⁻⁵⁶

As maiores prevalências de infecção pelo HTLV-I foram detectadas na Melanésia, em especial, em algumas províncias de Papua Nova Guiné onde até 26% dos adultos sadios estavam infectados.^{57,58} O Caribe é a segunda área endêmica para o HTLV-I. Estudos realizados entre 1985 e 1988 em Barbados, Haiti e Martinica encontraram 5% de soropositividade ao HTLV-I.⁵⁹ Na Jamaica, em estudo feito entre 1985 e 1986, cerca de 5% da população geral apresentava infecção.⁶⁰ Na América Central existem casos descritos no Panamá e em Honduras.^{61,56}

Na América do Sul há diversos estudos realizados em diferentes grupos populacionais que apontam prevalências elevadas de infecção pelo HTLV em usuários de drogas injetáveis, profissionais do sexo, e, surpreendentemente, na população geral da Venezuela (Tabela 1).

Em alguns estudos foi possível identificar que a soropositividade estava associada a descendência africana.⁷⁸ Em estudo realizado no Chile a soropositividade ocorreu em pessoas sem ascendentes africanos, levantando a hipótese de introdução do vírus através do oceano Pacífico.^{69,79}

TABELA 1. Prevalência de infecção pelo HTLV em estudos realizados em países da América do Sul.

País	Autor	Ano da publicação	População	Prevalência (%)
Argentina	Bouzas MB ⁶²	1990	UDI	5,1
		1991	Doadores de sangue	0,18
			UDI c/ HIV	11,6
Brasil	Brounet M ⁶³	1996	Diversas	0,25 – 2,9
	Dourado I ⁶⁴	1998	UDI (M-F)	22,0 – 46,2
	Etzel A ⁶⁵	2001	HIV +	6,0
	Bittencourt A ⁶⁶	2001	Gestantes	0,84
	Dourado I ⁶⁷	2003	População em geral	1,76
Chile	Vasquez P ⁶⁸	1991	Doadores de sangue	0,73
	Cartier L ⁶⁹	1993	Nativos do sul do Chile	1,5
Colômbia	Maloney EM ⁷⁰	1989	Habitantes da região costeira	4,3
			Habitantes de regiões montanhosas	0,6
Guiana Francesa	Gessain A. ⁷¹	1984	<i>Boni Blacks</i> (grupo étnico)	10,3
Paraguai	Talarmin A ⁷² Zoulek G ⁷³	1999 1992	Ameríndios	0,59
			Profissionais do sexo	2,2
			HSB	3,4
Peru	Gotuzzo E ⁷⁴	1994	Profissionais do sexo	7%
Suriname	Alberga H ⁷⁵	1996	Doadores de sangue	0,4
Uruguai	Muchinik G ⁷⁶	1992	UDI	5
			Doadores de sangue	0,75
Venezuela	Merino F ⁷⁷	1984	População em geral	6,8

Nos Estados Unidos, a triagem realizada ao longo dos anos em doadores de sangue mostra a soroprevalência de infecção pelo HTLV-I/II ao redor de 0,43%, sendo que 50% dos casos positivos o são para o HTLV-II. Os doadores de sangue portadores do HTLV-I freqüentemente possuem história que os liga às áreas endêmicas ou apresentam comportamentos de risco como o uso de drogas.^{78,79}

No continente africano, países como Costa do Marfim, Gabão, Gana, Nigéria, Quênia, República Democrática do Congo e Tanzânia apresentam prevalências equivalentes àquelas encontradas no Caribe.^{25,27,56,80}

Estudo realizado em 1984, em 7 países africanos - Marrocos, Sudão, Costa do Marfim, Burkina Faso, Uganda, Tanzânia e República Democrática do Congo - detectou tendência ao aumento da soroprevalência do HTLV-I a partir do norte do continente (Marrocos – 0,6%) em direção ao sul (Congo – 14,4% e Tanzânia – 16,9%). Alguns autores²⁷ recomendam cautela na análise e interpretação de dados colhidos na África pela possibilidade de outras infecções, como a malária, apresentarem reação cruzada com o HTLV.



Figura 4 – Distribuição geográfica do HTLV-I. Área sombreadas representam regiões onde o HTLV-I parece ser endêmico – Por Ifthikharuddin JJ, Rosenblat JD. Human T-cell lymphotropic virus types I and II in Mandell GL, Benett JE e Dolin R, ed. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: 2000:1865.

2.3.2.2 HTLV-II

A epidemiologia do HTLV-II é menos conhecida do que aquela do HTLV-I. Como a maioria dos testes sorológicos, utilizados no passado, tornava difícil a distinção entre os dois vírus, muitas infecções podem ter sido causadas por qualquer um dos agentes. Os primeiros estudos específicos para o HTLV-II documentaram alta prevalência entre UDI na Itália e na costa leste dos Estados Unidos como já foi comentado anteriormente.³⁸⁻⁴¹ Os UDI nos Estados Unidos apresentam evidências de infecção pelo HTLV-II, com prevalências de 10 a 15%, ou até maiores.³⁸

Ameríndios da América do Norte, Central e Sul apresentam diferenças nas taxas de prevalência do HTLV-II. À semelhança do HTLV-I, o HTLV-II também se distribui em agrupamentos populacionais.⁶¹ Na América do Norte, “bolsões” de soropositivos são encontrados entre os índios *Seminoles*, do sul da Flórida e *Pueblo* e *Navajo*, do Novo México.^{81,82}

Na América Central, os maiores estudos foram conduzidos no Panamá identificando soropositividade entre os índios Guaymi, que residem no nordeste daquele país, próximo à fronteira com a Costa Rica.^{83,84}

O HTLV-II também foi identificado em agrupamentos de índios no Paraguai e na Argentina.^{85,86}

No Brasil, estudo realizado em populações indígenas da Amazônia identificou soroprevalência superior a 30% para o HTLV-II.⁸⁷ Em zonas urbanas do Brasil, o HTLV-II também foi identificado, predominantemente, entre usuários de drogas injetáveis.¹⁹

2.3.3 Epidemiologia do HTLV no Brasil

O HTLV-I/II presente na população brasileira possivelmente é resultado da combinação de fatores que incluem a migração longínqua de povos da Ásia, que

originou os ameríndios brasileiros, o tráfico de escravos africanos e a imigração japonesa no início do século XX.⁸⁸⁻⁹⁰

O Brasil dispõe de dados nacionais para o HTLV-I/II, coletados em doadores de sangue, a partir de novembro de 1993, quando a portaria ministerial 1376 tornou obrigatória a triagem sorológica para o HTLV-I/II. A prevalência geral do HTLV-I/II na população de doadores de sangue era 0,41%, em 1994.⁹¹ Extrapolando-se a prevalência média para a população brasileira adulta, o Brasil teria o maior número absoluto de pessoas infectadas pelo HTLV-I/II.

Estudos realizados no Brasil mostram prevalências que vão desde 0,08% em Manaus⁹¹ e Florianópolis⁹¹ em doadores de sangue, até 1,8% em diferentes grupos de pessoas sadias de Salvador.⁹²

A Tabela 2 apresenta os resultados da triagem realizada em doadores de sangue no Rio Grande do Sul, com dados disponibilizados pelo Setor de Controle de Qualidade do Sangue, da Divisão de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual da Saúde. Destaca-se que, após os primeiros anos de triagem, a soroprevalência para o HTLV permanece estável, em torno de 5 por 10.000 doações.

TABELA 2. Resultados da triagem em doadores de sangue e prevalência de soros reagentes para sífilis, HIV, HTLV, hepatite B e hepatite C no Rio Grande do Sul, no período de 1994 a 2003.

Ano	No. de doações	Lues		HIV		HTLV		Hepatite B		Hepatite C	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1994	163.888	738	0,45	201	0,12	300	0,18	7.063	4,31	1.496	0,91
1995	166.838	766	0,46	193	0,12	414	0,25	11.397	6,83	1.735	1,04
1996	190.430	907	0,48	207	0,11	360	0,19	12.770	6,71	1.641	0,86
1997	221.375	965	0,45	254	0,11	329	0,14	13.773	6,22	1.566	0,70
1998	235.145	622	0,26	170	0,07	244	0,10	11.712	4,98	1.414	0,60
1999	271.301	620	0,22	233	0,08	211	0,07	11.497	4,23	1.309	0,48
2000	294.379	740	0,25	258	0,08	165	0,05	11.817	4,01	1.119	0,38
2001	277.258	654	0,23	278	0,10	174	0,06	9.163	3,30	1.002	0,36
2002	275.033	623	0,22	275	0,09	142	0,05	10.155	3,69	905	0,32
2003	265.626	661	0,24	170	0,06	94	0,03	8.046	3,03	728	0,27

Observa-se, na Tabela 3, que a soroprevalência do HTLV em populações indígenas brasileiras supera a descrita para doadores de sangue e para a população geral.

TABELA 3. Soroprevalência do HTLV-I/II em populações indígenas do Brasil

Tribo/Nação	Autor do estudo	Ano de publicação	Prevalência (%)
Caiapós	Maloney EM ⁹³	1992	33,3
	Ishak R ⁸⁷	1995	32,3
	Black FL ⁹³	1992	28,0
Krahos	Maloney EM ⁹³	1992	12,2
Tyrios	Nakauchi CM ⁹⁵	1992	3,6
	Ishak R ⁸⁷	1995	15,4
Mundurucus	Ishak R ⁸⁷	1995	8,1
Arara do Laranjal	Ishak R ⁸⁷	1995	11,4
Xicrin	Nakauchi CM ⁹⁵	1992	13,9
	Gabbai AA ⁹⁶	1993	15,0
Mekranoiti	Nakauchi CM ⁹⁵	1992	12,2

Alguns estudos realizados no Brasil quantificaram a prevalência de infecção pelo HTLV-I e II. Em São Paulo, por exemplo, em 1994, entre usuários de drogas injetáveis, 15,3% estavam infectados pelo HTLV-I e 11,1% pelo HTLV-II.⁹⁷ Em Salvador, cerca de 35% dos UDI estavam infectados pelo HTLV-I/II em 1998, sendo que 25,5% eram portadores do HTLV-I e 8,8% do HTLV-II. Além disso, 22,2% apresentavam co-infecção HIV/HTLV-I e em 10,6% havia co-infecção HIV/HTLV-II.⁸⁹

Nos estudos realizados no Brasil também foram identificadas associações que interessam à saúde pública. Em estudo realizado em São Paulo, os autores identificaram que em indivíduos com orientação homo ou bissexual havia maior prevalência do HTLV-I (0,9%) do que do HTLV-II (0,4%).⁹⁶ No Rio de Janeiro, 10,2% dos indivíduos submetidos a transfusões múltiplas de sangue apresentavam infecção pelo HTLV-I e 0,8% pelo HTLV-II e em 27,5% dos familiares de indivíduos portadores do HTLV-I ou do HTLV-II identificou-se infecção pelo HTLV-I.⁹⁸

Os estudos denominados Ajude Brasil (I e II), desenvolvidos pelo Ministério da Saúde, em parceria com pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais,

para a avaliação da prevalência do HIV, Hepatite B e C e do HTLV I/II, entre usuários de drogas injetáveis de 5 cidades, foram realizados em 1999 e 2000,⁹⁹. Entre os indivíduos estudados no primeiro corte (1999), 18,0% foram positivos para o HTLV I/II (de 15,4 em Porto Alegre a 28,6 em São Paulo) sendo que 17,0% tiveram seus resultados indeterminados tendo sido excluídos da análise univariada.¹⁰⁰

Entre os estudos descritos nas Tabelas 1 e 3, destaca-se a variação nas taxas de prevalência, provavelmente devida às diferenças metodológicas, de tamanho de amostra, de nível socioeconômico e de etnia das populações estudadas.

2.4 Transmissão do HTLV

A transmissão do HTLV ocorre principalmente através do sangue, das relações sexuais e do leite materno.¹⁰¹ Em áreas endêmicas, as pessoas soropositivas estão agrupadas em famílias e refletem o predomínio da transmissão vertical, e do homem para a mulher, através das relações sexuais.¹⁰² Provavelmente, são necessários contato prolongado e próximo e transferência de células infectadas entre pessoas, para que ocorra a transmissão. As formas de transmissão do HTLV, e os cofatores associados a elas podem ser vistas na Tabela 4, com dados descritos por Kataoka e colaboradores.¹⁰¹

TABELA 4. Formas de transmissão do HTLV-I e II e cofatores

	HTLV-I	HTLV-II
Transmissão peri-natal		
Transplacentária	Sim	Desconhecida
Através da amamentação	Sim	Sim
Transmissão sexual		
Homem para mulher	Sim	Sim
Mulher para o homem	Sim	Sim
Homem para homem	Sim	Possível
Parenteral		
Transfusão de sangue	Sim	Sim
Uso de drogas injetáveis	Sim	Sim
Cofatores		
Carga viral alta		
Transmissão peri-natal	Sim	Sim
Transmissão heterossexual	Sim	Sim
Lesões genitais ulcerativas	Sim	Possível
Transfusão de produtos celulares	Sim	Sim
Compartilhamento de seringas e agulhas	Sim	Sim

Apesar de o HTLV compartilhar as mesmas formas de transmissão do HIV 1, este parece apresentar maior infectividade do que o HTLV. Esta diferença pode resultar do fato do HTLV estar altamente associado à célula enquanto que o HIV pode ser encontrado dentro ou fora de células.¹⁰³⁻¹⁰⁵

2.4.1 *Transmissão materna*

Aleitamento materno associa-se a maior taxa de transmissão do que a via transplacentária ou o parto. Tanto o HTLV-I quanto o HTLV-II foram detectados no leite materno.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Estudo realizado no Japão mostrou que 15-25% das crianças amamentadas por mães portadoras do HTLV-I soro converteram, comparativamente a 2% das crianças alimentadas com fórmulas artificiais.^{110,111} Durante os primeiros seis meses de vida, anticorpos maternos eram detectados em exames seriados do sangue periférico e as bandas do Wester Blot (WB) desapareciam antes de novas bandas surgirem, como resultado da infecção peri-natal.¹⁰⁶

Estudos que realizaram o acompanhamento de crianças filhas de mães infectadas indicam que a soroconversão ocorre geralmente entre o primeiro e o terceiro ano de vida.¹¹¹⁻¹¹³ Crianças filhas de pais soropositivos e mães soronegativas geralmente não adquirem a infecção.

O risco de transmissão em crianças amamentadas parece ser maior quando a mãe apresenta carga viral e título de anticorpos elevados.^{106,113-115} Em um estudo de coorte realizado na Jamaica, o tempo de amamentação foi fortemente associado a transmissão vertical do HTLV-I. O seguimento de recém nascidos de mães portadoras do HTLV-I, mostrou que 32% das crianças amamentadas por 2 anos ou mais se tornaram portadoras do vírus comparativamente a 9% daquelas amamentadas por menos de doze meses.¹¹³

Em países desenvolvidos com prevalências relativamente elevadas de soropositividade ao HTLV na população, como o Japão, gestantes soropositivas são desaconselhadas a amamentarem seus filhos, ou a fazê-lo por tempo prolongado. A alimentação através de fórmulas artificiais parece ser um meio eficaz de controlar o ciclo da epidemia de HTLV.

Um número maior de estudos é necessário, entretanto, para que se estabeleçam recomendações para países em desenvolvimento, uma vez que a amamentação é uma medida simples e efetiva para reduzir a mortalidade infantil.^{46,107}

2.4.2 *Transmissão sexual*

A transmissão sexual do HTLV-I ocorre do homem para a mulher, da mulher para o homem e entre homens, embora a taxa de transmissão seja diferente em cada caso.¹⁰² A transmissão do homem para a mulher é a mais freqüente. Estudo realizado em Okinawa, no Japão, mostrou que após dez anos de contato sexual com parceiro portador do HTLV-I, 61% das mulheres estavam infectadas pelo vírus comparativamente a apenas 0,4% dos homens que mantinham relações sexuais com parceiras HTLV-I positivas.⁴⁷

Células portadoras de vírus foram detectadas no sêmen.¹¹⁶ Este achado, associado à baixa taxa de transmissão do HTLV-I da mulher para o homem, sugere que o sêmen seja o maior veículo de transmissão viral. Os preservativos devem, portanto, prevenir a transmissão sexual do HTLV.

Lesões genitais ulceradas são co-fatores que favorecem a transmissão do HTLV-I apesar da transmissão ocorrer, mesmo de mulheres para seus parceiros, também na ausência deste tipo de co-fator.^{104,117}

A duração de uma relação estável com um dos parceiros soropositivo também está associada à transmissão.^{118,119} Este achado pode estar relacionado com alterações da imunidade e aumento da carga viral do portador, decorrentes do

aumento da idade. A transmissão heterossexual também parece estar relacionada a um título alto de anticorpos, o qual parece estar relacionado a maior carga pró-viral de HTLV-I.¹¹⁹⁻¹²⁰

Adicionalmente, a presença de anticorpos anti-*tax* foi relacionada à transmissão viral, possivelmente, devido a um estado de proliferação viral induzido pelo *tax* e medido, indiretamente, pelo anticorpo anti-*tax*.¹²¹

A transmissão sexual do HTLV-II é mais difícil de ser estabelecida devido ao uso de drogas, concomitante, na maioria das vezes. Estudo realizado em profissionais do sexo recrutadas em clínicas de DST, de oito cidades americanas, em que toda a população em estudo estava teoricamente exposta à transmissão sexual, identificou o uso de drogas como o maior fator de risco para infecção pelo HTLV-II.¹²² Estudos preliminares realizados em doadores de sangue soropositivos para o HIV, residentes do Novo México e em seus familiares, mostraram uma concordância na soropositividade para o HTLV-II entre os membros de casais.¹²³

2.4.3 *Transmissão através do sangue*

Uma terceira forma possível de transmissão do HTLV é a via parenteral, seja através de transfusão de sangue, uso de drogas injetáveis com seringas e agulhas compartilhadas ou acidente com materiais pérfuro-cortantes.

2.4.3.1 **Transfusão de sangue**

Nas transfusões com sangue contaminado, os componentes celulares estão relacionados com a transmissão do HTLV-I. Aproximadamente 50% dos receptores de sangue contaminado soroconvertem para o HTLV-I. Quando acontece, a soroconversão ocorre entre 20 e 50 dias após a transfusão.¹²⁴⁻¹²⁷

A soroconversão não está associada ao plasma ou ao crioprecipitado. O armazenamento de unidades de sangue ou de concentrados de hemácias, por um

certo tempo antes da transfusão, diminui significativamente a transmissão do HTLV-I e do HTLV-II. Estudo analisando a transmissão associada ao tempo de estocagem do sangue a ser transfundido mostrou que em sangue estocado por mais de quatorze dias não havia transmissão do HTLV-I/II, comparativamente ao sangue estocado por menos tempo, quando a taxa de transmissão chegou a 47%. Presumivelmente, a perda da viabilidade dos leucócitos seja a responsável pela ausência de transmissão.¹²⁶

Nenhuma característica do doador, como o título elevado de anticorpos, foi relacionada com o aumento do risco de transmissão. O uso de drogas imunossupressoras, pelo receptor, foi relacionado com uma maior vulnerabilidade à infecção, provavelmente pela redução da resposta imune ao HTLV-I.¹²⁸

A carga viral, medida através do nível de DNA pró-viral nos linfócitos, parece estar associada a soroconversão após a exposição a sangue contaminado. O nível de DNA pró-viral entre indivíduos que soroconvertem costuma ser alto no início da infecção, estabiliza posteriormente e volta a aumentar antes do início da manifestação de sintomas de doença associada ao HTLV-I (Mann et al. dados não publicados, apresentados na 8ª Conferência Internacional em Retrovirologia Humana, no Rio de Janeiro, em 1997), nos casos onde ocorre doença.

A forma de prevenir a transmissão da infecção pelo HTLV através das transfusões de sangue é a realização da triagem do sangue doado para o HTLV.

2.4.3.2 Uso de drogas injetáveis

Entre os fatores de risco para infecção pelo HTLV, entre usuários de drogas, destaca-se o uso compartilhado de instrumentos para injeção, principalmente na época em que era utilizada água destilada para desinfetar o equipamento, antes do surgimento dos programas de disponibilização de seringas descartáveis.^{129,130}

Estudos realizados em usuários de drogas injetáveis, na Europa e nos Estados Unidos, indicam que há elevada taxa de portadores da infecção pelo HTLV-II, nesta

população.¹³¹⁻¹³⁴ No Brasil, os usuários de drogas injetáveis apresentam maior prevalência de infecção pelo HTLV-I do que pelo HTLV-II. Estudo realizado em Salvador identificou que a prevalência de infecção pelo HTLV-I e II em uma população de 216 usuários de drogas foi, respectivamente, 22,0% e 11,3% entre os homens e 46,2 e 10,3% entre as mulheres.⁶⁴

A soroprevalência do HTLV em usuários de drogas, quando comparada à encontrada em outras populações, indica que esta população não só é mais vulnerável à infecção, mas, também é importante reservatório destes vírus em diversas partes do mundo.

2.4.3.3 Transmissão através da exposição ocupacional

O risco de transmissão do HTLV por acidente com materiais biológicos entre profissionais da área da saúde é baixo.¹³⁰ Contudo, são recomendadas precauções universais para o contato fluidos corporais de qualquer indivíduo infectado.

2.5 Diagnóstico da infecção pelo HTLV-I/II

O isolamento original do HTLV foi feito a partir de técnica complexa realizada em cultura tissular, envolvendo fatores de crescimento exógenos, detecção da transcriptase reversa e exame ao microscópio eletrônico. O estabelecimento de linhagens celulares permanentes permitiu a caracterização dos antígenos virais e o desenvolvimento de testes de detecção destes antígenos.

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-I/II é realizado, atualmente, através da detecção de anticorpos presentes no indivíduo portador do vírus e dirigidos contra proteínas (os antígenos) virais. Os antígenos mais utilizados nos testes desenvolvidos e disponíveis no mercado são aqueles encontrados no lisado viral inativado do HTLV-I que, aparentemente, consegue identificar a maioria das infecções pelo HTLV-II, além das proteínas recombinantes (PR) derivadas dos genes *env* (rp21 e gp46) e *gag* (p24).

Os testes sorológicos para a identificação da infecção pelo HTLV-I/II se dividem em dois grandes grupos, as reações de triagem ou rastreamento sorológico e os exames confirmatórios ou diagnósticos.

2.5.1 Testes de rastreamento (triagem)

Os testes de triagem, conhecidos e disponíveis comercialmente, contêm antígenos virais lisados ou proteínas virais estruturais recombinantes sob forma de *enzyme-linked immunosorbent assay* - testes ELISA ou sob forma de testes de aglutinação. No passado, os testes de triagem continham apenas antígenos lisados do HTLV-I e, de 10 a 20% das infecções pelo HTLV-I/II, eram interpretadas como testes negativos. Os testes contendo tanto lisado viral quanto peptídeos recombinantes representaram um avanço significativo no incremento da sensibilidade e da especificidade dos exames.¹³⁵⁻¹³⁶ Entretanto, pela frequência da positividade para o HTLV-I/II em doadores de sangue, um novo teste, contendo lisados de ambos os vírus, foi licenciado com melhor performance ainda em termos de sensibilidade e especificidade.¹³⁷

2.5.2 Testes confirmatórios

Para a confirmação da infecção, os testes denominados Western Blot são os mais utilizados, embora, as técnicas de radioimunoprecipitação (RIPA) e imunofluorescência (IF), também estejam disponíveis. O critério da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a confirmação da infecção, em um WB, é a presença de reatividade a uma proteína da região *gag* (core viral) e para uma proteína de envelope viral (*env*), precursora (gp68), ou processada (gp46 e gp21).¹³⁸

Como algumas regiões das glicoproteínas externas são mais reativas do que outras e, alguns sítios (*domains*) são tipo-específicos para o HTLV-I ou para o HTLV-II.

O seu uso apropriado permite a identificação do tipo de infecção (pelo HTLV-I ou pelo HTLV-II).¹³⁷ A partir daí, um WB modificado foi desenvolvido para conter fragmentos de proteínas transmembrana “grupo-específico” e fragmentos de glicoproteínas externas (rgp46) do HTLV-I (MTAI) e do HTLV-II (K55), levando a possibilidade de diferenciação do HTLV-I e do HTLV-II em 98% dos casos.¹³⁹

Apesar da existência de testes sorológicos sensíveis e específicos, capazes de discriminar a infecção pelo HTLV-I e HTLV-II, algumas vezes estes ensaios não apresentam resultados conclusivos. Particularmente nos casos de reações indeterminadas no WB ou de tipagem sorológica inconclusiva, torna-se necessária a utilização de outros métodos para a detecção e/ou discriminação da infecção pelo HTLV-I/II. Estas metodologias são baseadas em técnicas moleculares de detecção de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) e, portanto, não dependem da formação de anticorpos. Atualmente existem no mercado duas tecnologias de amplificação do ácido nucleico: a reação em cadeia de polimerase (PCR) – única existente na forma de “kit” para uso comercial, a amplificação baseada em seqüência de ácidos nucleicos (NASBA) além de uma tecnologia de amplificação de sinal por DNA ramificado (bDNA). Nos três métodos citados obtém-se sensibilidade e especificidade elevadas.

2.5.3 *Testes diagnósticos e testes utilizados em estudos epidemiológicos*

Cabe salientar que os primeiros estudos epidemiológicos eram complicados pela reatividade cruzada entre o HTLV-I e o HTLV-II e pelo fato de que, os testes padrão existentes eram incapazes de diferenciar os dois vírus. A partir do desenvolvimento de testes sorológicos capazes de fazer esta diferenciação, a epidemiologia do HTLV-I e do HTLV-II passou a ser definida pelo uso de testes de detecção de anticorpos. O uso de técnicas de PCR também foi útil em estudos epidemiológicos por oferecer uma ferramenta capaz de distinguir o tipo de vírus e por permitir a quantificação viral.^{140,141} No caso de indivíduos com antígeno positivo mas sem anticorpos, a prevalência real

do vírus poderia ser subestimada.¹⁴² Na realidade, embora exista o relato de alguns casos, os diversos estudos que utilizaram PCR não detectaram grandes números de casos “antígenos-positivos e anticorpos-negativos”.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Ao que parece, a PCR é um excelente método diagnóstico, mas, em larga escala, não se mostra adequado para estudos populacionais. Uma das indicações mais importantes é o diagnóstico de infecção em crianças, filhas de mães HTLV positivas. Nos primeiros dezoito dias de vida, os anticorpos maternos estão presentes impossibilitando o uso de métodos diagnósticos que detectam apenas anticorpos.

2.6 Manifestações clínicas da infecção pelo HTLV

A Tabela 5 apresenta a lista de doenças associadas ao HTLV-I e HTLV-II, que cresceu consideravelmente desde que, pela primeira vez, o HTLV-I foi etiológicamente associado a ATL - *Adult T-cell Leukemia*.

Tabela 5. Doenças associadas ao HTLV-I e HTLV-II.

	HTLV-I	HTLV-II
Infância		
Dermatite infecciosa	++++	Não
Linfoadenopatia persistente	++	Não
Morte infantil	+	Desconhecida
Glomerulonefrite	Desconhecida	++
ATL	+++	Não
TSP/HAM	++++	Desconhecida
Vida adulta		
ATL	++++	Não
Leucemia de grandes linfócitos granulares	Não	++
TSP/HAM	++++	++
Dermatite infecciosa	+++	Eczema, herpes
Polimiosite	++	Desconhecida
Uveíte	+++	Desconhecida
Artrite associada ao HTLV	+++	++
Pneumonite infiltrativa	++	Bronquite
Carcinoma pulmonar de células pequenas	+	Desconhecida
Câncer invasivo cervical	+	Desconhecida

Magnitude da associação: ++++ comprovada; +++ provável; ++ possível; + suspeita (Blattner WA, Pombo de Oliveira MS. Human T Lymphotropic Viruses: HTLV-I and HTLV-II em Merigan Jr TC, Bartlett JG, Bolognesi D. Ed. Textbook of AIDS Medicine 2nd ed. Baltimore 1999:1013.)

As duas grandes categorias de doenças associadas ao HTLV-I são as resultantes do efeito direto do vírus sobre a transformação de células normais em células leucêmicas e da alteração imunológica induzida pelo vírus como no caso da mielopatia associada ao HTLV-I, única doença documentada em indivíduos que adquiriram a infecção através da transfusão de sangue, descrita mais adiante.¹²⁷

2.6.1 *Manifestações associadas à infecção pelo HTLV-I*

2.6.1.1 **Neoplasias associadas**

A leucemia/linfoma associada às células T CD4+ do adulto foi identificada por Takatsuki e colegas em 1977, antes da identificação do HTLV.⁵ Esta neoplasia é agressiva, apresenta manifestações clínicas variadas, tais como linfadenopatia generalizada, envolvimento visceral, hipercalcemia, envolvimento cutâneo, lesões ósseas líticas, hepato-esplenomegalia, envolvimento de sangue periférico – com células manifestando pleiotrofismo.¹⁴⁶

O risco de um portador do HTLV-I desenvolver uma ATL, durante toda a vida, varia de 1 a 5%.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Os dados populacionais disponíveis relatam a existência de cerca de 1,2 milhões de portadores do HTLV-I no Japão, primariamente provenientes de áreas endêmicas, onde ocorrem aproximadamente 700 novos casos de ATL por ano.

A prevalência da ATL ao redor do mundo é desconhecida, mas sua incidência está relacionada com a prevalência da infecção pelo HTLV-I.¹⁴⁹

O período de latência entre a infecção e o desenvolvimento da neoplasia é estimado ser de 30 a 50 anos. A maioria das pessoas que desenvolvem ATL parecem ter adquirido a infecção viral na infância e o pico de ocorrência da doença é aos 40 anos nas Índias Ocidentais e aos 50 anos no Japão, declinando em idades avançadas.^{147,150,151} Antes dos 50 anos, o HTLV-I é a maior causa de linfomas em áreas endêmicas.^{152,153}

Raramente a ATL ocorre em crianças, mas há relatos de casos aos 2 e 10 anos de idade.¹⁵⁰

O diagnóstico de ATL deve ser considerado em adultos portadores de linfomas de células T com hipercalcemia e envolvimento cutâneo, particularmente naqueles provenientes de áreas endêmicas. O diagnóstico é estabelecido pela soropositividade ao HTLV-I e o achado de células leucêmicas com pró-vírus integrados em sangue periférico ou em peças de biópsia.^{19,147}

Com base na apresentação clínica, a ATL foi classificada por Shimoyama em quatro principais subtipos: latente, crônica, linfomatosa e aguda. A sobrevida varia consideravelmente de alguns anos, na forma latente, a cerca de seis meses, na forma aguda.¹⁵³

A ATL está associada com linfomas de diversos subtipos histológicos, mas, na maioria das vezes, tem características de linfoma de células grandes difusas.

Pacientes com ATL apresentam imunodepressão grave e infecções oportunistas como pneumocistose, criptococose, citomegalovirose e herpes simples e zoster, entre outras.^{154,155} A estrogiloidíase parece ser uma infecção concomitante comum.¹⁵⁶

O HTLV-I também foi associado a casos isolados de outras neoplasias.^{98,157,158} Em um caso de neoplasia pulmonar de células pequenas, seqüências virais estavam integradas monoclonalmente às células tumorais.¹⁵⁸ Um aumento marcante na prevalência de anticorpos do HTLV foi encontrado em pacientes com carcinoma invasivo de cérvix. Entretanto, o fato pode estar mais relacionado à presença de fatores de risco sexual, comum às duas condições, do que a um efeito direto do HTLV-I na carcinogênese.¹⁵⁹

A co-infecção HTLV-I/HIV (*human immunodeficiency vírus* – vírus da imunodeficiência humana) parece resultar em uma progressão mais rápida para estágios avançados de infecção pelo HIV.¹⁶⁰⁻¹⁶³ Um efeito direto de interações gênicas virais tem sido postulado por alguns investigadores com base na possível interação molecular de dois vírus que infectam as mesmas células-alvo.^{164,165} Alternativamente o

efeito proliferativo celular do HTLV-I poderia amplificar o efeito citopático do HIV em células infectadas.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹

Um estudo publicado recentemente sugere que a co-infecção HIV-HTLV I/II pode resultar em um aumento da sobrevida e um retardo na progressão para estágios avançados de doença (AIDS), mas à custa de um aumento na frequência de outras complicações clínicas.¹⁷⁰ Estudos adicionais, com acompanhamento de coortes, ainda são necessários para avaliar e esclarecer os efeitos desta co-infecção.

Até o presente, não existe tratamento efetivo para a ATL. O quadro agudo da ATL é altamente agressivo e usualmente resistente às quimioterapias combinadas utilizadas em leucemia linfoblástica aguda e linfomas não-Hodgkin.

2.6.1.2 Doenças neurológicas associadas

Na Martinica, em 1985, identificaram-se anticorpos do tipo IgG contra o HTLV-I em 68% dos portadores de paraparesia espástica tropical (*Tropical Paraparesis Spastic* - TPS), comparativamente a 4% dos indivíduos saudáveis. Este achado, confirmado posteriormente em jamaicanos, colombianos¹⁶⁹ e em japoneses¹⁷¹, atribuiu, ao HTLV-I, o papel de possível agente causal da paraparesia.⁹ Por considerar o termo TSP inadequado a um país temperado como o Japão, Osame deu o nome de mielopatia associada ao HTLV originando, por tratar-se de patologia única, o termo TSP/HAM instituído por Roman e Osame em 1988.¹⁷¹

A TSP/HAM é uma síndrome neurológica crônica associada à desmielinização dos neurônios motores longos da medula espinhal. Os sintomas em geral iniciam com rigidez no andar, espasticidade lentamente progressiva evoluindo com fraqueza proximal em membros inferiores, dor na região inferior das costas que pode irradiar para as pernas, disfunção vesical com frequência, urgência e incontinência urinárias e impotência em homens, no final do curso da doença. O envolvimento do sensorio é leve e pode haver graus variados de perda de sensibilidade e disestesia.¹⁷²⁻¹⁷⁵

Em alguns casos, os sintomas progridem agudamente principalmente quando a contaminação pelo HTLV ocorre através de transfusão de sangue.

A incidência na vida de TSP/HAM é de 5% em portadores do HTLV-I. Portadores que adquiriram o vírus na infância geralmente iniciam as manifestações de doença entre 30 e 50 anos e há um acometimento de duas mulheres para cada homem. Exceção constitui o relato de caso em criança com apenas 3 anos de idade.¹⁷⁶

Em raros casos foi relatada a co-existência da ATL e da TSP/HAM.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Não existe tratamento efetivo para a TSP/HAM. Corticosteróides,¹⁸⁰ ciclofosfamida,¹⁸¹ plasmaferese¹⁸² e interferon- α ^{183,184} podem produzir respostas transitórias. O danazol, um esteróide anabólico, parece melhorar a marcha e a disfunção vesical.¹⁸⁵ Os outros tratamentos propostos são apenas utilizados em protocolos experimentais.

2.6.2 *Manifestações associadas à infecção pelo HTLV-II*

O HTLV-II apresenta um amplo tropismo por células mononucleares periféricas e não apenas por linfócitos T CD8+ como chegou a se pensar no passado.¹⁸⁶

O HTLV-II foi associado a diversas neoplasias hematológicas raras incluindo a leucemia atípica de células ciliadas,^{10,187} com alguns casos de leucemia granulocítica de grandes grânulos¹⁸⁸ e de micose fungóide.¹⁸⁹ Entretanto, faltam evidências que confirmem o papel etiológico do HTLV-II nas neoplasias citadas. A Tabela 5 enumera ainda outras doenças em que foi descrita associação com o HTLV-II. Portadores do HTLV-II possivelmente apresentam risco aumentado para uma variedade de infecções incluindo pneumonia, infecções fúngicas menores, abscessos, linfadenopatias e infecções urinárias, consistentes com o grau subjacente de comprometimento imunológico.^{190,191}

2.7 Conclusão

A humanidade tem sido devastada por guerras, calamidades, catástrofes e também por epidemias. Epidemias por diferentes patógenos e, portanto, com diferentes dimensões. Patógenos virais emergentes são aqueles que invadem novas espécies ou se expandem a populações novas, geograficamente diferentes. Como no caso da alta prevalência do HIV, desenvolvida ao longo dos últimos anos ou do surto de gripe espanhola ocorrido na década de 20, patógenos virais podem ser altamente transmissíveis e virulentos. Em relação ao HTLV, o poder da análise filogenética associado à sua reduzida capacidade de mutação, tornam aparente sua peculiaridade e a história de sua evolução.²³

Um vírus descoberto no início da década de 80,⁶ na verdade vem acompanhando primatas desde a pré-história. tendo se distribuído globalmente através de uma combinação aleatória de múltiplos episódios de transmissão inter-espécies e invasões bem sucedidas de novas populações de hospedeiros.

Nos 24 anos que se passaram, desde o isolamento do HTLV, parte de sua epidemiologia foi desvendada, sua relação com doenças como a leucemia/linfoma de células T do adulto e a paralisia espástica tropical foi bem consolidada. Resta ainda aprofundar mais o conhecimento do mecanismo de ação do vírus, e a resposta do organismo desencadeada pela infecção, de forma a possibilitar o desenvolvimento de medicamentos capazes de reverter o prognóstico da doença. Esperamos que a ciência não leve, para isso, o tempo transcorrido entre o surgimento do HTLV na pré-história e seu isolamento em laboratório.

3.1 Objetivo Geral

Identificar fatores de risco associados à infecção pelo HTLV (*human T Cell lymphotropic vírus*) em indivíduos que realizaram testagem voluntária e anônima em centros de testagem e aconselhamento de Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever a prevalência de infecção pelo HTLV em indivíduos que realizaram testagem voluntária e anônima em centros de testagem e aconselhamento de Porto Alegre.
2. Avaliar a associação entre a presença do HTLV e características demográficas e sócio-econômicas, como:
 - idade
 - gênero
 - cor da pele
 - escolaridade
3. Avaliar a associação entre a presença do HTLV e características de comportamento social, como:
 - história de ter sido amamentado
 - história de ter sido receptor de transfusão de sangue
 - presença de tatuagem
 - história de moradia em centro de detenção ou aprisionamento
4. Avaliar a presença de associação entre a presença do HTLV e características de comportamento sexual, como:
 - ser trabalhador do sexo
 - orientação sexual
 - ter parceiro usuário de drogas injetáveis

5. Avaliar a presença de associação entre a infecção pelo HIV e a infecção pelo HTLV.
6. Avaliar presença da associação entre a infecção pelo do HTLV e características associadas ao uso de drogas, como:
 - consumo de maconha
 - consumo de cocaína cheirada
 - consumo de cocaína via intravenosa
 - tempo de uso de cocaína injetável
 - compartilhamento de agulhas ou seringas
7. Identificar fatores de risco independentemente associados à infecção pelo HTLV através de análise hierarquizada.
8. Estudar a prevalência do uso de drogas em uma população que procura testagem para o HIV e investigar características associadas ao uso de drogas ilícitas não injetáveis nessa população.
9. Estudar a prevalência do uso de drogas injetáveis e avaliar fatores de risco associados ao seu uso nesta população.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ellerman V, Bang O. Zentralbl Bakteriell Parasitenkd Infektionskr. Hyg 1908;46:596.
2. Gross L. "Spontaneous" leukemia developing in C3H mice following inoculation in infancy with AK-leukemic extracts, or AK-embryos. Proc Soc Exp Biol Med 1953;78:27.
3. Jarrett B, Crawford E, Martin WB, et al. Leukemia in the cat: A virus-like particle associated with leukemia(lymphosarcoma). Nature 1964;202:567.
4. Essex M, Hardy WD Jr, Cotter SM, et al. Naturally occurring persistent feline oncornavirus infection in the absence of disease. Infect Immun 1975;11:470-475.
5. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. Blood 1977;50:481-492.
6. Poiesz BJ, Ruscetti 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.
7. 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.
8. Catovsky D, Greaves MF, Rose M, et al. Adult T-cell lymphoma/leukaemia in blacks from the West Indies. Lancet 1982;1:639-643.
9. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science 1982;218:571-573.
10. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type - I in patients with tropical spastic paralysis. Lancet 1985;2:407-410.
11. Watanabe T, Seiki M, Tsujimoto H, et al. Sequence homology on the simian retrovirus genome and human T-cell leukemia virus type I. Virology 1985;144:59-65.
12. Goubau P, Vandamme AM, Desmyter J. Questions on the evolution of primate T-lymphotropic viruses raised by molecular and epidemiological studies of divergent strains. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996;13 (suppl. 1):S242-S247.

13. Wong-Staal F, Gallo RC. Human T lymphotropic retroviruses. *Nature* 1985;317:395-403.
14. Seiki M, Hattori S, Yoshida M. Human adult T-cell leukemia virus: Molecular cloning of the provirus DNA and the unique terminal structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:6899-6902.
15. Franchini G. Molecular mechanism of human T-cell Leucemia/Lymphotropic Virus Type I infection. *Blood* 1995;86:3619-3639.
16. Gessain A, Gallo RC, Franchini G. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virol* 1992;66:2288-2295.
17. Vidal AU, Gessain A, Yoshida M, et al. Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I genotype in five major molecular and geographical subtypes. *J Gen Virol* 1994; 75:3655-3666.
18. Pardi D, Kaplan JE, Coligan JE, et al. Identification and characterization of an extended tax protein in human T-cell lymphotropic virus type II subtype b isolates. *J Virol*. 1996;67:7663-7667.
19. Eiraku N, Novoa P, da Costa Ferreira M, et al. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type II. *J Virol*. 1996;70:1481-1492.
20. Switzer WM, Pieniazek D, Swanson P, et al. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus subtypes II. *J Virol*. 1995;69:621-632.
21. Hall WW, Kubo T, Ijichi S, et al. Human T-cell leukemia/lymphoma virus, type II (HTLV-II): Emergence of an important newly recognized pathogen. *Sem. Virol*. 1994;5:165-178.
22. Vandamme AM, Salemi Marco, Van Brussel M, et al. African origin of Human T-Lymphotropic Virus Type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *J Virol*. 1998;72:4327-4340.

23. Slattery JP, Franchini G, Gessain A. Genomic evolution, patterns of global dissemination, and interspecies transmission of Human and Simian T-cell Leukemia/Lymphotropic Viruses. *Genome Research*. 1999;9:525-540.
24. Benveniste RE. The contribution of retroviruses to the study of mammalian evolution. In: Mac Intyre RJ, ed. *Molecular evolutionary genetics*. New York: Plenum, 1985:359-314.
25. Garin B, Gosselin S, de Thé G, et al. HTLV-I/II infections in high viral endemic area of Zaire, Central Africa: a comparative evaluation of serology, PCR and significance of indeterminate WB patterns. *J. Med. Virol* 1994;44:104-109.
26. Wiktor SZ, Piot P, Mann JM et al. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) among female prostitutes in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1990;161:1073-1077.
27. Delaporte E, Dupont A, Peeters M, et al. Epidemiology of HTLV-I in Gabon (Western Equatorial Africa). *Int J Cancer* 1988; 42:687-689.
28. Bartholomew C, Charles W, Saxinger C, et al. Racial and other characteristics of human T cell leukemia/lymphoma virus (HTLV-I) and AIDS (HTLV-III) in Trinidad. *Br Med J* 1985;290:1243-1246.
29. Ishida T, Yamamoto K, Omoto K, et al. Prevalence of a human retrovirus in native Japanese: evidence for a possible ancient origin. *J Infection* 1985;11:153-157.
30. Schulz TF, Calabro ML, Hoad JG, et al. HTLV-1 envelope sequences from Brazil, the Caribbean, and Romania: clustering of sequences according to geographic origin and variability in an antibody epitope. *Virology*. 1991;184:483-491.
31. Yamashita M, Ido E, Miura T, et al. Molecular epidemiology of HTLV-I in the world. *J Acq Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1996;13:S124-31.
32. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to anthropological background. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1124-1127.
33. Gallo RC, Sliski A, Wong Staal F. Origin of human T-cell leukemia-lymphoma virus. *Lancet* 1983;2:962-963. (letter)

34. Gessain A, Yanagihara R, Franchini G, et al. Highly Divergent Molecular Variants of Human T-Lymphotropic Virus Type I from Isolated Populations in Papua New Guinea and the Solomon
35. Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, et al. Evolutionary insights on the origin of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-I) derived from sequence analysis of a new HTLV-I variant from Papua New Guinea. *J Virol.* 1992 Apr;66(4):2556-2563.
36. May JT, Stent G, Schnagl RD, et al. Antibody to human T-cell lymphotropic virus type-I in Australian aborigines. *Med J Aust.* 1988;149:104.
37. Bastian I, Gardner J, Webb D, Gardner I. Isolation of a human T-lymphotropic virus type I strain from Australian aboriginals. *J Virol.* 1993;67:843-851.
38. Biggar RJ, Buskell-Bales Z, Yakshe PN, et al. Antibody to human retroviruses among drug users in three east coast American cities, 1972-1976. *J Infect Dis.* 1991;163:57-63.
39. Cantor KP, Weiss SH, Goedert JJ, et al. HTLV-I/II seroprevalence and HIV/HTLV coinfection among U.S. intravenous drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4:460-467.
40. Khabbaz RF, Hartel D, Lairmore M, et al. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II) infection in a cohort of New York intravenous drug users: an old infection? *J Infect Dis.* 1991;163:252-256.
41. Calabro ML, Luparello M, Grottola A, et al. Detection of human T lymphotropic virus type II/b in human immunodeficiency virus type 1-coinfected persons in southeastern Italy. *J Infect Dis.* 1993;168:1273-1277.
42. Hall WW, Takahashi H, Liu C, et al. Multiple isolates and characteristics of human T-cell leukemia virus type II. *J Virol.* 1992;66:2456-2463.
43. Goubau P, Desmyter J, Ghesquiere J, et al. HTLV-II among pygmies. *NATURE* 1992;359:201. (letter)

44. Gessain A, Mauciere P, Froment A, et al. Isolation and molecular characterization of a human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II), subtype B, from a healthy Pygmy living in a remote area of Cameroon: an ancient origin for HTLV-II in Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Apr 25;92(9):4041-4045.
45. Edlich RF, Hill LG, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I): an update. *J Long Term Eff Med Implants*. 2003;13:127-140.
46. Tajima K, Tominaga S, Suchi T et al. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen: possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Jap J Canc Research (Gann)* 1982;73:893-901.
47. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, et al. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986;154:851-857.
48. Kajiyama W, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Intrafamilial clustering of anti-ATLA-positive persons. *Am J Epidemiol*. 1986;124:800-806.
49. Murphy EL, Blattner WA. HTLV-I-associated leukemia: a model for chronic retroviral diseases. *Ann Neurol*. 1988;23 Suppl:S174-180.
50. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion*. 1991;31:67-75.
51. Maloney EM, Murphy EL, Figueroa JP, et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. II. Geographic and ecologic determinants. *Am J Epidemiol*. 1991;133:1125-34.
52. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, et al. Antibodies to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nation-wide sero-epidemiologic study. *Int J Cancer*. 1982;29:631-635.
53. Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer*. 1990;45:237-243.

54. Yang YC, Hsu TY, et al. Molecular subtyping of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) by a nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis of the envelope gene: two distinct lineages of HTLV-I in Taiwan. *J Med Virol.* 1997;51:25-31.
55. Zhuo J, Yang T, Zeng Y, et al. Epidemiology of anti-human T-cell leukemia virus type I antibody and characteristics of adult T-cell leukemia in China. *Chin Med J (Engl).* 1995;108:902-906.
56. Blattner W. Retroviruses. In Evans AS, ed. *Viral infection of human epidemiology and control.* 3rd ed. New York: Plenum 1989:545-592.
57. Kazura JW, Saxinger WC, Wenger J, et al. Epidemiology of human T cell leukemia virus type I infection in East Sepik Province, Papua New Guinea. *J Infect Dis.* 1987;155:1100-1107.
58. Yanagihara R, Jenkins CL, Alexander SS, et al. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the Hagahai confirmed by western analysis. *J Infect Dis.* 1990 ;162:649-654.
59. Wong-Staal F, Gallo RC. The family of human T-lymphotropic leukemia viruses: HTLV-I as the cause of adult T cell leukemia and HTLV-III as the cause of acquired immunodeficiency syndrome. *Blood.* 1985;65:253-263.
60. Murphy EL, Gibbs WN, Figueroa JP, et al. Human immunodeficiency virus and human T-lymphotropic virus type I infection among homosexual men in Kingston, Jamaica. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1988;1:143-149.
61. Reeves WC, Levine PH, Cuevas M, et al. Seroepidemiology of human T cell lymphotropic virus in the Republic of Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 1990 ;42:374-379.
62. Bouzas MB, Muchnik G, Zapiola I, et al. HTLV-I/II in Argentina. IV Conference in retrovirology HTLV (Abstract THP5). Montenegro Bay, Jamaica, 1991.
63. Broutet N, de Queiroz Sousa A, Basilio FP, et al. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS.* 1996;7:365-369.

64. Dourado I, Andrade T, Galvão-Castro B. HTLV-I in Northeast Brazil: differences for male and female injecting drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;19:426-429.
65. Etzel A, Shibata GY, Rozman M, et al. HTLV-1 and HTLV-2 Infections in HIV-Infected Individuals from Santos, Brazil: Seroprevalence and Risk Factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001;26:185–190.
66. Bittencourt A, Dourado I, Bastos Filho O, et al. Human T-Cell lymphotropic Virus type I infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26:490-494.
67. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. . *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34:527-531.
68. Vasquez P, Sanchez G, Volante C, et al. Human T-lymphotropic virus type I: new risk for Chilean population. *Blood.* 1991;78:850-851 (letter).
69. Cartier L, Araya F, Castillo JL, et al. Southernmost carriers of HTLV-I/II in the world. *Jpn J Cancer Res.* 1993;84:1-3.
70. Maloney EM, Ramirez H, Levin A, et al. A survey of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in south-western Colombia. *Int J Cancer.* 1989;44:419-423.
71. Gessain A, Calender A, Strobel M, et al. High prevalence of antiHTLV-1 antibodies in the Boni, an ethnic group of African origin isolated in French Guiana since the 18th century. *C R Acad Sci III.* 1984;299:351-353.
72. Talarmin A, Vion B, Ureta-Vidal A, et al. First seroepidemiological study and phylogenetic characterization of human T-cell lymphotropic virus type I and II infection among Amerindians in French Guiana. *J Gen Virol.* 1999;80:3083-3088.
73. Zoulek G, Schatzl H, Kawabata M et al. A seroepidemiological survey of antibodies to HTLV-I/HTLV-II in selected population groups in Paraguay. *Scand J Infect Dis* 1992;24:397-398.

74. Gotuzzo E, Sanchez J, Escamilla J, et al. Human T cell lymphotropic virus type I infection among female sex workers in Peru. *J Infect Dis.* 1994;169:754-759.
75. Alberga H, Goubau P, Desmyter J, et al. Prevalence of human T-lymphotropic virus, Type 1 and 2 in blood donors and patients with sexually transmissible diseases in Surinam. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1996;140:1689-1692.
76. Muchnik G, Bouzas MB, Zapiola I, et al. HTLV-I and HTLV-II infection in Uruguay. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:743-744.
77. Merino F, Robert-Guroff M, Clark J, Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer.* 1984;34:501-506.
78. Lilo F, Varnier OE, Sabbatani S, et al. Detection of HTLV-I and not HTLV-II infection in Guinea Bissau (west Africa). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4:541-542.
79. Zamora T, Zaninovic V, Kajiwara M, et al. Antibody to HTLV-I in indigenous inhabitants of the Andes and Amazon regions in Colombia. *Jpn J Cancer Res.* 1990;81:715-719.
80. Verdier M, Denis F, Sangare A, et al. Prevalence of antibody to human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) in populations of Ivory Coast, West Africa. *J Infect Dis.* 1989;160:363-370.
81. Levine PH, Jacobson S, Elliott R, et al. HTLV-II infection in Florida Indians. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1993;9:123-127.
82. Hjelle B, Scalf R, Swenson S. High frequency of human T-cell leukemia-lymphoma virus type II infection in New Mexico blood donors: determination by sequence-specific oligonucleotide hybridization. *Blood.* 1990;76:450-454.
83. Vitek CR, Gracia FI, Giusti R, et al. Evidence for sexual and mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type II among Guaymi Indians, Panama. *J Infect Dis.* 1995;171:1022-1026.
84. Heneine W, Kaplan JE, Gracia F, et al. HTLV-II endemicity among Guaymi Indians in Panama. *N Engl J Med.* 1991;324:565. (letter)

85. Ferrer JF, Del Pino N, Esteban E, et al. High rate of infection with the human T-cell leukemia retrovirus type II in four Indian populations of Argentina. *Virology*. 1993;197:576-584.
86. Ferrer JF, Esteban E, Dube S, et al. Endemic infection with human T cell leukemia/lymphoma virus type IIB in Argentinean and Paraguayan Indians: epidemiology and molecular characterization. *J Infect Dis*. 1996;174:944-953.
87. Ishak R, Harrington WJ Jr, Azevedo VN, et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11:813-821.
88. Pombo de Oliveira MS, Matutes E, Famadas LC, et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. *Lancet*. 1990;336:987-990.
89. Andrade TM, Dourado I, Galvao-Castro B. Associations among HTLV-I, HTLV-II, and HIV in injecting drug users in Salvador, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;18:186-187.
90. Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF. Os vírus linfotrópicos de células T humano (HTLV) na última década (1990-2000) – Aspectos epidemiológicos. *Ver. Bras. Epidemiol*. 2001;4:81-92
91. Galvao-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997;37:242-243. (letter)
92. Moreira ED Jr, Ribeiro TT, Swanson P, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:959-963.
93. Maloney EM, Biggar RJ, Neel JV, et al. Endemic human T cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J Infect Dis*. 1992;166:100-107.
94. Black FL, Biggar RJ, Neel JV, et al. Endemic transmission of HTLV type II among Kayapo Indians of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10:1165-1171.

95. Nakauchi CM, Maruyama K, Kanzaki LI, et al. Prevalence of HTLV-I antibody among two distinct ethnic groups inhabiting the Amazon region of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1992;34:323-328.
96. Gabbai AA, Bordin JO, Vieira-Filho JP, et al. Selectivity of human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1993;49:664-671.
97. de Araujo AC, Casseb JS, Neitzert E, et al. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Epidemiol*. 1994;10:165-171.
98. Farias de Carvalho SM, Pombo de Oliveira MS, Thuler LC, et al. HTLV-I and HTLV-II infections in hematologic disorder patients, cancer patients, and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15:238-242.
99. Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro Proietti AB, et al. The Dynamics of the Human Immunodeficiency Virus Epidemics in the South of Brazil: Increasing Role of Injection Drug Users. *Clin Infect Dis*. 2003;37(suppl 5):S376-381.
100. Projeto AjUDE-Brasil: Avaliação epidemiológica dos Usuários de Drogas Injetáveis dos Projetos de Redução de Danos (PRD) apoiados pela Coordenação Nacional de DST/AIDS – Série Avaliação – Número 6 – Universidade Federal de Minas Gerais – Grupo de Pesquisa em Epidemiologia – Coordenação Geral Caiaffa, WT. Brasília, 2001.
101. Kataoka R, Takehara N, Iwahara Y, et al. Transmission of HTLV-I by blood transfusion and its prevention by passive immunization in rabbits. *Blood*. 1990;76:1657-1661.
102. Sullivan MT, Williams AE, Fang CT, et al. Human T-lymphotropic virus (HTLV) types I and II infection in sexual contacts and family members of blood donors who are seropositive for HTLV type I or II. American Red Cross HTLV-I/II Collaborative Study Group. *Transfusion*. 1993;33:585-590.

103. Bulterys M, Landesman S, Burns DN, et al. Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;15:76-82.
104. Bartholomew C, Saxinger WC, Clark JW, et al. Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA.* 1987;257:2604-2608.
105. Figueroa JP, Ward E, Morris J, et al. Incidence of HIV and HTLV-1 infection among sexually transmitted disease clinic attenders in Jamaica. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;15:232-237.
106. Wiktor SZ, Pate EJ, Murphy EL, et al. Maternal infant transmission of HTLV-I in Jamaica [abstract]. *AIDS* 1990;6:136
107. Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. *Jpn J Cancer Res.* 1985 Jun;76(6):474-80.
108. Kinoshita K, Hino S, Amagaski T, et al. Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three sero-positive mothers. *Gann.* 1984;75:103-105.
109. Nakano S, Ando Y, Saito K, et al. Primary infection of Japanese infants with adult T-cell leukaemia-associated retrovirus (ATLV): evidence for viral transmission from mothers to children. *J Infect.* 1986;12:205-212.
110. Ando Y, Nakano S, Saito K, et al. Transmission of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I) from mother to child: comparison of bottle- with breast-fed babies. *Jpn J Cancer Res.* 1987;78:322-324.
111. Hino S, Katamine S, Miyamoto T, et al. Association between maternal antibodies to the external envelope glycoprotein and vertical transmission of human T-lymphotropic virus type I. Maternal anti-env antibodies correlate with protection in non-breast-fed children. *J Clin Invest.* 1995;95:2920-2925.
112. Nyambi PN, Ville Y, Louwagie J, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;12:187-92.

113. Wiktor SZ, Pate EJ, Rosenberg PS, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol.* 1997;1:37-44.
114. Hino S, Sugiyama H, Doi H, et al. Breaking the cycle of HTLV-I transmission via carrier mothers' milk. *Lancet.* 1987;2:158-159. (letter)
115. Wiktor SZ, Pate EJ, Murphy EL, et al. Mother to child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6:1162-1167.
116. Nakano S, Ando Y, Ichijo M, et al. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Jpn J Canc Res (Gann).* 1984;75:1044-1045.
117. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med.* 1989 Oct 1;111(7):555-560.
118. Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, et al. Determinants of HTLV-1 seroprevalence in Miyazaki Prefecture, Japan: a cross-sectional study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5:12-18.
119. Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;12:193-201.
120. Tachibana N, Okayama A, Ishihara S, et al. High HTLV-I proviral DNA level associated with abnormal lymphocytes in peripheral blood from asymptomatic carriers. *Int J Cancer.* 1992;51:593-595.
121. Chen YMA, Okayama A, Lee TH, et al. Sexual transmission of human T-cell leukemia virus type I associated with the presence of anti-Tax antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Feb 15;88(4):1182-1186.

122. Khabbaz RF, Onorato IM, Cannon RO, et al. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 among intravenous drug users and persons in clinics of sexually transmitted diseases. *N Engl J Med.* 1992;326:375-380.
123. Hjelle B, Cyrus S, Swenson SG. Evidence for sexual transmission of human T lymphotropic virus type II. *Ann Intern Med.* 1992;116:90-91 (letter)
124. 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.* 1984;46:245-253.
125. Okochi K, Sato H. Transmission of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. *AIDS Res.* 1986;2 Suppl 1:S157-161.
126. Kleinman S, Swanson P, Allain JP, et al. Transfusion transmission of human T-lymphotropic virus types I and II: serologic and polymerase chain reaction results in recipients identified through look-back investigations. *Transfusion.* 1993 ;33:14-18.
127. Sullivan MT, Williams AE, Fang CT, et al. Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion. A retrospective study of recipients of blood components (1983 through 1988). The American Red Cross HTLV-I/II Collaborative Study Group. *Arch Intern Med.* 1991;151:2043-2048.
128. Gout O, Baulac M, Gessain A, et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 1990;322:383-388.
129. Vlahov D, Khabbaz RF, Cohn S, et al. Incidence and risk factors for human T-lymphotropic virus type II seroconversion among injecting drug users in Baltimore, Maryland, U.S.A. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;9:89-96.
130. Wiktor SZ, Jacobson S, Weiss SH, et al. Spontaneous lymphocyte proliferation in HTLV-II infection. *Lancet.* 1991;337:327-328.
131. Lee H, Swanson P, Shorty VS, et al High rate of HTLV-II infection in seropositive i.v. drug abusers in New Orleans. *Science.* 1989;244:471-475.

132. Robert-Guroff M, Weiss SH, Giron JA, et al. Prevalence of antibodies to HTLV-I, -II, and -III in intravenous drug abusers from an AIDS endemic region. *JAMA*. 1986;255:3133-3137.
133. Ehrlich GD, Glaser JB, LaVigne K, et al. Prevalence of human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV) type II infection among high-risk individuals: type-specific identification of HTLVs by polymerase chain reaction. *Blood*. 1989;74:1658-1664.
134. Tedder RS, Shanson DC, Jeffries DJ, et al. Low prevalence in the UK of HTLV-I and HTLV-II infection in subjects with AIDS, with extended lymphadenopathy, and at risk of AIDS. *Lancet*. 1984;2:125-128.
135. Kline RL, Brothers T, Halsey N, et al. Evaluation of enzyme immunoassays for antibody to human T-lymphotropic viruses type I/II. *Lancet*. 1991;337:30-33.
136. Hartley TM, Malone GE, Khabbaz RF, et al. Evaluation of a recombinant human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) p21E antibody detection enzyme immunoassay as a supplementary test in HTLV-I/II antibody testing algorithms. *J Clin Microbiol*. 1991;29:1125-1127.
137. Lipka JJ, Miyoshi I, Hadlock KG, et al. Segregation of human T cell lymphotropic virus type I and II infections by antibody reactivity to unique viral epitopes. *J Infect Dis*. 1992;165:268-272.
138. Proposed WHO criteria for the interpretation of Western Blot for HIV-1, HIV-1 and HTLV-I/HTLV-II. *Weekly epidemiological record*, 1990,65(37)281-283.
139. Horal P, Hall WW, Svennerholm B, et al. Identification of type-specific linear epitopes in the glycoproteins gp46 and gp21 of human T-cell leukemia viruses type I and type II using synthetic peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:5754-5758.
140. Heneine W, Khabbaz RF, Lal RB, et al. Sensitive and specific polymerase chain reaction assays for diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and HTLV-II infections in HTLV-I/II-seropositive individuals. *J Clin Microbiol*. 1992;30:1605-1607.

141. Defer C, Coste J, Descamps F, et al. Contribution of polymerase chain reaction and radioimmunoprecipitation assay in the confirmation of human T-lymphotropic virus infection in French blood donors. Retrovirus Study Group of the French Society of Blood Transfusion. *Transfusion*. 1995;35:596-600.
142. Saito S, Ando Y, Furuki K, et al. Detection of HTLV-I genome in seronegative infants born to HTLV-I seropositive mothers by polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80:808-812.
143. Pate EJ, Wiktor SZ, Shaw GM, et al. Lack of viral latency of human T-cell lymphotropic virus type I. *N Engl J Med*. 1991;325:284. (letter)
144. Rios M, Khabbaz RF, Kaplan JE, et al. Transmission of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type II by transfusion of HTLV-I-screened blood products. *J Infect Dis*. 1994;170:206-210.
145. Gallo D, Diggs JL, Hanson CV. Evaluation of two commercial human T-cell lymphotropic virus western blot (immunoblot) kits with problem specimens. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2046-2049.
146. Takatsuki K, Yamaguchi K, Kawano F, et al. Clinical aspects of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1985;115:89-97.
147. Tajima K, Kuroishi T. Estimation of rate of incidence of ATL among ATL (HTLV-I) carriers in Kyushu, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 1985;15:423-30.
148. Kondo T, Kono H, Nonaka H, Miyamoto N, et al. Risk of adult T-cell leukaemia/lymphoma in HTLV-I carriers. *Lancet*. 1987;2:159.
149. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*. 1989;43:250-253.
150. Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer*. 1990;45:237-243.

151. Manns A, Cleghorn FR, Falk RT, et al. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. The HTLV Lymphoma Study Group. *Lancet*. 1993;342:1447-1450.
152. Cleghorn FR, Manns A, Falk R, et al. Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:1009-1014.
153. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991;79:428-437.
154. Bunn PA Jr, Schechter GP, Jaffe E, et al. Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med*. 1983;309:257-264.
155. Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S, et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a carrier of HTLV-I virus with evidence of selective immunosuppression. *Am J Med*. 1992;92:202-208.
156. Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, et al. Effect of Strongyloides stercoralis infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1997;107:81-87.
157. Asou N, Kumagai T, Uekihara S, et al. HTLV-I seroprevalence in patients with malignancy. *Cancer*. 1986;58:903-907.
158. Matsuzaki H, Asou N, Kawaguchi Y, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 associated with small cell lung cancer. *Cancer*. 1990;66:1763-1768.
159. Strickler HD, Rattray C, Escoffery C, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I and severe neoplasia of the cervix in Jamaica. *Int J Cancer*. 1995;61:23-26.
160. Bartholomew C, Blattner W, Cleghorn F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with HIV and HTLV-I in Trinidad. *Lancet*. 1987;2:1469. (letter)
161. Schechter M, Moulton LH, Harrison LH. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15:308-311.

162. Sobesky M, Couppie P, Pradinaud R, et al. Coinfection with HIV and HTLV-I infection and survival in AIDS stage. French Guiana Study. GECVIG (Clinical HIV Study Group in Guiana)]. *Presse Med.* 2000;29:413-416.
163. Moriuchi H, Moriuchi M. In vitro induction of HIV-1 replication in resting CD4(+) T cells derived from individuals with undetectable plasma viremia upon stimulation with human T-cell leukemia virus type I. *Virology.* 2000;278:514-519.
164. Siekevitz M, Josephs SF, Dukovich M, et al. Activation of the HIV-1 LTR by T cell mitogens and the trans-activator protein of HTLV-I. *Science.* 1987;238:1575-1578. Erratum in: *Science* 1988;239:451.
165. Gallo RC. Human retroviruses in the second decade: a personal perspective. *Nat Med.* 1995;1:753-759.
166. Zack JA, Cann AJ, Lugo JP, et al. HIV-1 production from infected peripheral blood T cells after HTLV-I induced mitogenic stimulation. *Science.* 1988;240:1026-1029.
167. Kobayashi M, Yoshimoto S, Fujishita M, et al. HTLV-positive T-cell lymphoma/leukaemia in an AIDS patient. *Lancet.* 1984;1:1361-1362. (letter)
168. Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, et al. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression. *JAMA.* 1994;271:353-357.
169. Osame M, Izumo S, Igata A, et al. Blood transfusion and HTLV-I associated myelopathy. *Lancet.* 1986;2:104-105. (letter)
170. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis.* 2004;39:256-263.
171. Roman GC, Osame M. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet.* 1988;1:651. (letter)
172. Shibasaki H, Endo C, Kuroda Y, et al. Clinical picture of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 1988;87:15-24.

173. Gout O, Gessain A, Bolgert F, et al. Chronic myelopathies associated with human T-lymphotropic virus type I. A clinical, serologic, and immunovirologic study of ten patients in France. *Arch Neurol*. 1989;46:255-260.
174. Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med*. 1992;117:933-946.
175. Ijichi S, Osame M. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): recent perspectives. *Intern Med*. 1995;34:713-721.
176. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1990;3:1096-1101.
177. Lee JW, Fox EP, Rodgers-Johnson P, et al. T-cell lymphoma, tropical spastic paraparesis, and malignant fibrous histiocytoma in a patient with human T-cell lymphotropic virus, type 1. *Ann Intern Med*. 1989;110:239-241.
178. Kawai H, Nishida Y, Takagi M, et al. HTLV-I-associated myelopathy with adult T-cell leukemia. *Neurology*. 1989;39:1129-1131.
179. Yasui C, Fukaya T, Koizumi H, et al. HTLV-I-associated myelopathy in a patient with adult T-cell leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:633-637.
180. Ohama E, Horikawa Y, Shimizu T, et al. Demyelination and remyelination in spinal cord lesions of human lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1990;81:78-83.
181. Matsuo H, Nakamura T, Shibayama K, et al. Long-term follow-up of immunomodulation in treatment of HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet*. 1989;1:790. (letter)
182. Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, et al. Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. *Lancet*. 1988;2:1109-1113.

183. Shibayama K, Nakamura T, Nagasato K, et al. Interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy. Studies of clinical and immunological aspects. *J Neurol Sci.* 1991;106(2):186-192.
184. Izumo S, Goto I, Itoyama Y, Okajima T, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology.* 1996;46:1016-1021.
185. Harrington WJ Jr, Sheremata WA, Snodgrass SR, et al. Tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM): treatment with an anabolic steroid danazol. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1991;7:1031-1034.
186. Lal RB, Owen SM, Rudolph DL, et al. In vivo cellular tropism of human T-lymphotropic virus type II is not restricted to CD8+ cells. *Virology.* 1995;210:441-7.
187. Rosenblatt JD, Golde DW, Wachsman W, et al. A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* 1986;315:372-377.
188. Loughran TP Jr, Coyle T, Sherman MP, et al. Detection of human T-cell leukemia/lymphoma virus, type II, in a patient with large granular lymphocyte leukemia. *Blood.* 1992;80:1116-1119.
189. Zucker-Franklin D, Hooper WC, Evatt BL. Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: evidence that human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood.* 1992;80:1537-1545.
190. Modahl LE, Young KC, Varney KF, et al. Are HTLV-II-seropositive injection drug users at increased risk of bacterial pneumonia, abscess, and lymphadenopathy? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;16:169-175.
191. Murphy EL, Glynn SA, Fridey J, et al. Increased prevalence of infectious diseases and other adverse outcomes in human T lymphotropic virus types I- and II-infected blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) Study Group. *J Infect Dis.* 1997;176:1468-1475.

HTLV I/II INFECTION: PREVALENCE AND RISK FACTORS IN INDIVIDUALS TESTING FOR HIV IN COUNSELING CENTERS FROM SOUTHERN BRAZIL

Nêmora Tregnago Barcellos, MD, MSc^{a,b}, Sandra Costa Fuchs, MD, PhD^{b,c}

^a Secretaria Estadual de Saúde, RS, Brasil;

^b Pos-graduate Program in Medicine: Medical Sciences;

^c Department of Social Medicine, School of Medicine;

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Running title: HTLV I/II infection in Southern Brazil

This study was supported, in part, by grants from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Fogarty Foundation, NIH, and partly by CNPq (National Research Council)

Address for correspondence

Nêmora Tregnago Barcellos

Rua Fonseca Guimarães, 205

Porto Alegre, RS, Brasil

CEP – 90 880-210

FAX: +55 51 3233 1604

E-mail: nemoratb@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Most of the 10 to 20 million people infected with Human T Lymphotropic Virus type I or II (HTLV I/II) around the world live in geographic areas where the virus is endemic, including Brazil. The prevalence of HTLV I in Brazil ranges from 0.5 to 1.8% in healthy individuals, and is increased for injecting drug users, prisoners and in clusters of immigrants. HTLV II is less prevalent and affects mostly descendants of indigenous populations and IDU.

Objective: to ascertain the prevalence and to investigate risk factors for HTLV I/II infection among subjects who tested for HIV at the three counseling centers in Porto Alegre.

Methods: In this cross-sectional study, subjects aged 10 years or older, screened for HIV were tested for HTLV. Participants with a positive enzyme-linked immunosorbent assay for HTLV were confirmed by Western Blot (WB), allowing the distinction to be made between HTLV I and II. Socioeconomic and demographic data, social and sexual behavior, a history of having been breastfed, past blood transfusion or drug use, were gathered with a pre-coded standardized questionnaire.

Results: Among 2985 participants, 2.4% had HTLV infection confirmed (1.4% had HTLV I, 0.5% HTLV II, and in 0.5% we could not distinguish between HTLV I and II). HTLV I/II risk increased with age and was greater at 40 years of age or over. There was no difference among genders. Most of the behavioral and sexual risk factors, lacked an association with HTLV I/II infection. The multivariate model, shows that injecting cocaine users were 4.6 (95% CI: 2.04-10.30) times more likely to be HTLV I/II positive than non-injecting cocaine user. It also shows that the risk was greatest in the first year after starting injecting cocaine use. The HIV infection persisted as an independent risk factor for HTLV I/II infection after adjustment.

Conclusion: Although only up to 5% of infected by people will have some disease in their lifetime due to HTLV I, leukemia/lymphoma of adult T cells a very poor prognosis, and there is as yet no efficacious treatment to it. Symptoms of myopathy, secondary to HTLV I infection, which also has no definitive treatment, may overlap with, and exacerbate, neuromuscular manifestations of HIV infection or neuromuscular side-effects of antiretroviral drugs, adding to the burden of clinical management.

KEY WORDS: prevalence, HTLV, risk factors, IDU, transmission

INTRODUCTION

Most of the 10 to 20 million people infected with Human T Lymphotropic Virus type I or II (HTLV I/II) around the world¹ live in geographic areas where the virus is endemic, including Brazil. The prevalence of HTLV I in Brazil ranges from 0.5² to 1.8%³ in healthy individuals, and is increased for injecting drug users, prisoners and in clusters of immigrants. HTLV II is less prevalent and affects mostly descendants of indigenous populations in North, Central, and South America and drug users of US and Europe.^{4,5} From the three subtypes of HTLV II (a, b, d), the molecular variant of subtype IIa (also called HTLV IIc) is unique to Brazil and has been isolated from Brazilian blood donors, injection drug users, and Kaiapo Indians, who are Amerindians living in the Amazon basin.⁶

Screening for HTLV I/II in Brazilian blood banks, mandatory since 1993, detected a prevalence ranging from 0.06% to 1.8% in blood donors.^{7,8} The 0.46% mean rate⁹ exceeds the 0.068% prevalence of HTLV I/II infection in blood donors from the United States¹⁰. Therefore, besides molecular and ethnic differences, geographic variations may account for a prevalence of transmission through breastfeeding, transfusion of infected blood products, sexual contacts and illicit drug use.

In Porto Alegre, the capital of the Southern state of Brazil, three large clinics offer free and anonymous testing for HIV, as well as an educational program and individual counseling. In this study we describe the prevalence of HTLV I/II in a large sample of individuals who sought HIV testing at these clinics and evaluate the risk factors for HTLV infection.

METHODS

A cross-sectional study was conducted to ascertain the prevalence and to investigate risk factors for HTLV I/II infection among subjects who tested for HIV at the three counseling centers in Porto Alegre. The community center provides HIV testing for low-income people living in one district of the city. People attending the city and state centers may come from any part of the metropolitan area or other cities in the state or even from other states. The study was approved by the Ethical Committee of our institution and all participants gave informed consent.

Subjects aged 10 years or older, screened for HIV between April and November of 1996, were also tested for HTLV I/II free and anonymously. Participants with two positive enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), cross-confirmed by indirect immunofluorescence, were considered HIV positive. Details of design and other results of this survey have been published elsewhere.¹¹ Participants with a positive enzyme-linked immunosorbent assay for HTLV were confirmed by Western Blot (WB), which also allowed a distinction to be made between HTLV I and II infection.

Participants with a positive ELISA for HIV that was not confirmed by indirect immunofluorescence were excluded from the analysis, as were those subjects with a positive ELISA for HTLV and a negative WB. According to the Manufacturer's [Diagnostic Biotechnology (Pte) Ltd. – Singapore] instructions, samples with reactivity to *gag* (p19 or p24) and *env* (gp46 or rpg21) should be considered HTLV I and HTLV II positive, respectively. Twelve subjects with an 'indeterminate' WB (any band present, but with a pattern not meeting criteria for positive HTLV I or HTLV II) were retained in the analysis.

Socioeconomic and demographic data, social behavior, a history of having been breastfed, past blood transfusion or illicit drug use, were gathered with a pre-coded standardized questionnaire before the counseling section. The following putative risk factors for HTLV I/II infections were investigated: gender, age, race (self-assessed), years at school, having been breastfed by the mother or other women, presence of

tattoos, having been an inmate of juvenile center or prison, sexual orientations, a history of blood transfusion, being a drug user (type of drug use e.g. marihuana, snorting cocaine, injecting cocaine, along with time elapsed since starting injecting cocaine use were noted), having had sexual intercourse with an injecting cocaine user, having shared needle or syringe, and co-infection by HIV. Sexual orientation was identified by the gender of the partners (homosexual exposure was defined as sexual intercourse between men or women; heterosexual exposure was defined as sexual intercourse between men and women only; bisexual exposure was defined as intercourse with both, men and women).

The reliability of the questionnaire was tested on another sample of the same population. Participants were asked to fulfill a reduced version of the questionnaire and were then interviewed by a trained health professional. The comparison of the responses given in the two questionnaires showed a high reproducibility.

A sample size of 2700 participants would be necessary to detect a prevalence ratio of 2.4, with 80% power for a 5% significance level (two-tailed), assuming a 4.7% prevalence of the disease among exposed subjects, in a ratio of six non-exposed to one exposed. In order to take into account any loss, and to maintain the power in the multivariate analysis, the sample size was increased to 3045 participants. The Pearson chi-square test was used to assess the associations and prevalence ratios (PR) at a 95% confidence interval (95% CI). Multiple logistic regression was used to examine the independent association between risk factors and HTLV I/II infection, using the Statistical Package for Social Science (version 11.5; SPSS, Chicago, IL.)¹² The adjusted odds ratios were transformed into adjusted prevalence ratios according to the method of Zhang and Yu.¹³

A hierarchical framework was employed in the multivariate analysis¹⁴ using sets of independent variables grouped into two hierarchical levels of determination.¹¹ The first level included years of education, as a proxy of socioeconomic status, and the demographic set (gender, age, race) The second level contained four sets of variables grouped as social behavior (breastfeeding, having tattoos, having been an inmate in a juvenile center or prison), sexual behavior (sexual orientation, sexual intercourse with

injecting drug user), pattern of drug use (marihuana use, snorting cocaine, injecting cocaine, sharing injection equipment), and at the third level was the co-infection by HIV. This hierarchical framework assumes that each set of distal variables influences the sets below, or at the same level, but it is not affected by the proximal determinants, since it is likely that the effect of the former will be mediated through the latter. The modeling was constructed using the variables associated with HTLV infection in each hierarchical level (P value < 0.2) to obtain the independent effect of each risk factor.

RESULTS

A total of 3045 subjects fulfilled the eligibility criteria and all consented to participate in the study. Forty-six participants (1.5%) did not have the positive HIV test result confirmed, and 14 had an indeterminate WB for HTLV, all of them were excluded from the analysis. Among 2985 participants anonymously tested for HIV and HTLV infections, 2.4% had HTLV infection confirmed, 1.4% were infected by HTLV I, 0.5% by HTLV II, and 0.5% of the tests could not distinguish between HTLV I and II.

Enrolled participants ranged from 10 to 84 years old, 74% lived in the state capital, 10.7% were positive for HIV, 1.4% for HTLV, and 1.0% for both infections.

Table 1 shows that the risk of HTLV I/II infection increased with age, and at 40 years of age or older, participants were 3.5 (95% CI: 1.43-8.61) times more likely to be positive than those younger than 20 years. There was no significant difference of the prevalence of HTLV infection among males and females, while there was an association of infection with a lack of a high school education. Most participants declared themselves as whites (77.9%), while Indigenous population (1.5%) and Japanese descendants (0.07%) were minorities so that reported race did not show an association with HTLV infection.

Looking at HTLV I/II infected subjects, HTLV I (N=43) and HTLV II (N=15), there was an even distribution amongst men and women, while 30% and 40% were aged 40 years or older, and 5% and 7% lacked high school education, respectively. All the Japanese and one Indian participant were HTLV negative.

Most of the behavioral and sexual risk factors, presented in Table 2, lacked an association with HTLV I/II infection. Analysis of women breastfeeding (3.7%), or using a wet nurse (3.6%), showed a similar rate of infection from which it was concluded that there was a lack of any association between breastfeeding and HTLV I/II infection. Bisexuals exhibited the highest rate of infection (3.1%) followed by heterosexuals (2.3%), but there was no association of sexual orientation and HTLV infection. In a crude analysis, to have had sexual intercourse with a known injecting drug user would double the risk of HTLV

infection, as would having been an inmate of a juvenile detention center or prison (Table 2). HIV positive subjects presented a 8.2% prevalence rate of HTLV I/II infection in comparison to 1.6% HIV negative, which resulted in a 5.1 prevalence ratio (95% CI: 3.17-8.03).

Most of the behavioral risk factors had a similar prevalence among HTLV I and II, but tattooing (9% vs. 27%), sexual intercourse with an injecting drug user (19% vs. 40%), and HIV infection (37% vs. 57%) were more frequent among participants infected by HTLV II.

Table 3 shows the high prevalence of HTLV I/II infection among drug users, ranging from 3.3% (marihuana) to 11.7% (injecting cocaine), which accounted for prevalence ratios of 1.8 and 7.4, respectively, in comparison to those who did not report drug use or the use of that specific drug. Among HTLV positive subjects, snorting (49% vs. 73%) and injecting cocaine (37% vs. 60%) were more prevalent HTLV II seropositive participants than HTLV I, while subjects sharing a syringe showed a similar distribution.

The multivariate model, adjusted for age, years at school, and other potential risk factors as presented in Table 4, shows that injecting cocaine users were approximately 4.6 (95% CI: 2.04-10.30) times more likely to be HTLV I/II positive than a non-injecting cocaine user. It also shows that the risk was greatest in the first year after starting injecting cocaine use while it decreased thereafter. The HIV infection persisted as an independent risk factor for HTLV I/II infection, after an adjustment for other factors.

DISCUSSION

This cross-sectional study describes the prevalence of HTLV I/II in a large sample of individuals who were anonymously tested for HIV infection. Among the several risk factors investigated, we identified a strong independent association with injecting cocaine usage, the time elapsed since starting the injecting cocaine use, and co-infection with HIV.

The prevalence of infection by HIV (10.7%) and HTLV (2.4%), detected in this survey, is related to the characteristics that led participants to volunteer for testing and their concern about risk factors. These characteristics would probably include being homosexual (2.6%) or bisexual (15.2%), or having been an inmate in a juvenile detention center or prison (7.1%), or being an injecting cocaine user (8.3%). The prevalence of HTLV I/II infection was higher than for blood donors for Brazil as a whole (0.06 to 1.8%),^{7,15} and than the obtained in a nationwide Brazilian study of the same parameters (0.41%)⁹. The HTLV prevalence in this study was even higher than the rate verified for patients from sexually transmitted disease clinics in the United States (e.g. 0.4% in Baltimore, and 1.8% in New Orleans)¹⁶ or Italy (1.2%).¹⁷ The results also showed a higher prevalence of HTLV-I (1.4%) in relation to HTLV-II (0.5%), similar to the distribution detected in blood donors from São Paulo (0.15% and 0.03%, respectively).¹⁵

Our findings confirm that the prevalence of HTLV I/II increases markedly in participants aged 30 years or over,¹⁸⁻²⁰ and is higher for the less well educated.⁷ Although a higher prevalence of HTLV I/II infection has been reported for females,^{21,2} in our survey there was no association of infection with gender. This could be due to the fact that some risk factors that were associated with sero-prevalence of HTLV, incarceration and injecting drug use, were more frequently found among men than women. There was no HTLV I/II infection for the Indian or the Japanese descendents.

Breastfeeding seems to play a role in the mother-to-child transmission of HTLV, particularly when the duration exceeded 12 months.²³ However, anticipating the potential

for recall bias, we did not gather data on the duration of breastfeeding, although from the limited information available no association was apparent.

Unlike most of the available evidence,^{22,24,25} we were unable to demonstrate an association between HTLV infection and blood transfusion. This finding may reflect a reduction of transmission due to the mandatory blood donor screening as well as the effectiveness of the screening tests used.

The association between tattooing and blood-transmitted diseases remains unclear, for other than the hepatitis C virus infection.²⁶ Findings from this study confirm that tattooing is not associated with HTLV I/II infection. It has been difficult to establish the impact of sexual transmission on HTLV I/II infection accurately. Sero-prevalence rates are higher in some high-risk groups, such as prostitutes (2 to 2.8%)^{27,28} and homosexual men (1 to 1.4%)²⁸, but it is lower in patients from sexually transmitted disease clinics (0.13 to 0.4).^{17,29,30} In this survey there was no independent association between sexual practices and HTLV I/II infection.

The rate of HTLV infection amongst subjects with a history of prior incarceration (5.2%), in this study, was higher than the rates reported elsewhere for Brazilian males (1.6%)³¹ or females (4.1%).³² However, the association was not independent of other risk factors. Several studies have reported an association of HIV with sexually transmitted diseases,^{33,34} and to a lesser extent with HTLV.³⁵ HTLV-I, HTLV-II and HIV share identical modes of transmission, so that co-infections with these viruses might be expected, which could cause a faster disease progression and shorter survival.³⁶⁻⁴² A recent study shows that HTLV/II and HIV co-infection might improve survival and delay progression to AIDS but at expense of an increased frequency of other clinical complications.⁴³

HTLV/II and HIV co-infection has been diagnosed in 8.2% of the subjects studied and drug use may have contributed to this finding^{44,45} Injecting drug use is a driving force

behind the most rapidly growing HIV/AIDS epidemics in the world. About 10% of new HIV infections worldwide is attributable to injecting drug use, the figure being as high as 80%

in some countries. HIV can spread rapidly among injecting drug-using populations and can then stabilize at very high levels. For example, HIV infection among injecting drug users in Ukraine rose from virtually zero in 1994 to 31–57% in less than two years.⁴⁶ In this study we were able to show that the use of any illicit drug increased the rate of prevalence of HTLV I/II infection, especially for those injecting cocaine.

In another study, that included non-probabilistic samples of prisoners, prostitutes, and injecting drug users, and random samples of homosexual and bisexual men and healthy individuals, the prevalence of HTLV I/II infection was 7%, 2%, 21%, and 1%, respectively.²⁷

In our study, approximately 12% of injecting drug users were HTLV I/II positive, accounting for a prevalence ratio seven times greater in comparison than for those not injecting cocaine. The association was still strong after adjustment for other factors. The results of a multiple logistic regression showed that the foremost mode of HTLV transmission was injecting cocaine use along with the elapsed time since the subjects started injecting the cocaine. Participants who had started cocaine use in the previous year were approximately two-and-half times more likely to possess HTLV infection than those using drugs for more than five years. This could be attributable to a growing pattern of drug use and high frequency of needle and syringe sharing as part of the initiation into intravenous drug use.⁴⁷ In addition to the high rate of viral infection in general among injecting drug users, HTLV I infection is a newly associated risk with drug use.

It is noteworthy, that while only up to 5% of infected by people will have some disease in their lifetime due to HTLV I, leukemia/lymphoma of adult T cells has a very poor prognosis, and there is as yet no efficacious treatment. Also symptoms of myopathy, secondary to HTLV I infection, which also has no definitive treatment, may overlap with, and exacerbate, neuromuscular manifestations of HIV infection or neuromuscular side-effects of antiretroviral drugs, adding to the burden of clinical management.⁴¹

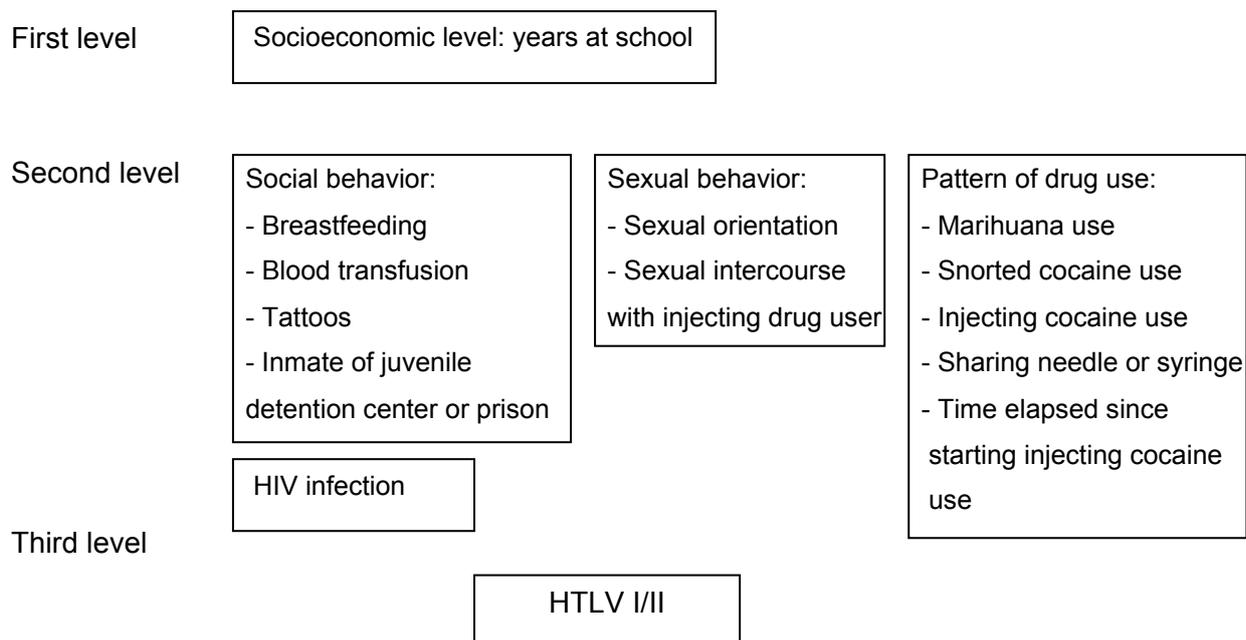
Figure 1. Hierarchical modeling of HTLV transmission

TABLE 1. Prevalence of HTLV infection and association with demographic and socioeconomic risk factors			
	N	% HTLV positive (95% CI)	Prevalence ratio (95% CI)
Age (years)			
< 20	479	1.3 (0.90-1.71)	1.00
20-24	723	1.4 (0.98-1.82)	1.10 (0.40-3.02)
25-29	533	1.5 (1.07-1.93)	1.20 (0.42-3.43)
30-34	454	3.5 (2.85-4.15)	2.81 (1.11-7.13)
35-39	316	3.5 (2.85-4.15)	2.78 (1.04-7.74)
≥ 40	478	4.4 (3.67-5.13)	3.51 (1.43-8.61)
P value			0.001
Gender			
Male	1539	2.6 (2.03-3.17)	1.00
Female	1446	2.2 (1.68-2.72)	0.85 (0.54-1.35)
P value			0.5
Years at school			
≥ 12	601	0.5 (0.25-0.75)	1.00
11	530	1.7 (1.24-2.16)	3.40 (0.93-12.50)
8-10	777	3.9 (3.21-4.59)	7.73 (2.37-25.22)
0-7	1072	2.8 (2.21-3.39)	5.61 (1.72-18.29)
P value			<0.001
Self-report race			
White	2316	2.3 (1.77-2.83)	1.00
Black	282	2.5 (1.95-3.05)	1.08 (0.50-2.36)
Mixed	329	3.3 (2.67-3.93)	1.46 (0.77-2.77)
Indian	45	0	-
Japanese	2	0	-
P value			0.5

TABLE 2. Association of behavioral, sexual risk factors and HIV co-infection with HTLV I/II infection			
	N	% HTLV positive (95% CI)	Prevalence ratio (95% CI)
Breastfeeding			
No	268	3.7 (3.03-4.37)	1.00
By mother	2393	2.2 (1.68-2.72)	0.59 (0.31-1.15)
By mother and wet-nurse	195	3.6 (2.94-4.26)	0.96 (0.37-2.48)
By wet-nurse	38	0	-
P value			0.2
Blood transfusion			
No	2456	2.5 (1.95-3.05)	1.00
Yes	342	2.0 (1.50-2.50)	0.82 (0.38-1.79)
P value			0.6
Tattoo			
No	2552	2.5 (1.95-3.05)	1.00
Yes	408	2.2 (1.68-2.72)	0.89 (0.45-1.78)
P value			0.8
Sex worker			
No	2859	2.4 (1.85-2.95)	1.00
Yes	89	4.5 (3.76-5.24)	1.89 (0.70-5.07)
P value			0.2
Sexual orientation			
Heterosexual	2441	2.3 (1.77-2.83)	1.00
Homosexual	76	1.3 (0.90-1.70)	0.56 (0.08-4.02)
Bisexual	450	3.1 (2.48-3.72)	1.33 (0.75-2.37)
P value			0.5
Sexual intercourse with injecting drug user			
No	1335	2.1 (1.59-2.61)	1.00
Yes	429	4.7 (3.94-5.46)	2.22 (1.27-3.90)
I think so	161	2.5 (1.94-3.06)	1.18 (0.42-3.33)
I don't know	1033	1.8 (1.32-2.28)	0.88 (0.49-1.56)
P value			0.01
Inmate of juvenile detention center or prison			
No	2755	2.2 (1.68-2.72)	1.00
Yes	211	5.2 (4.41-5.99)	2.35 (1.26-4.41)
P value			0.02
HIV infection			
No	2596	1.6 (1.15-2.05)	1.00
Yes	343	8.2 (7.23-9.17)	5.05 (3.17-8.03)
P value			<0.0001

TABLE 3. Association of illicit drug use with HTLV infection

	N	% HTLV positive (95% CI)	Prevalence ratio (95% CI)
Marihuana use			
No*	1725	1.8 (1.32-2.27)	1.00
Yes	1253	3.3 (2.66-3.93)	1.82 (1.15-2.89)
P value			0.01
Snorting cocaine use			
No*	2142	1.6 (1.15-2.05)	1.00
Yes	839	4.4 (3.67-5.13)	2.70 (1.71-4.25)
P value			<0.001
Injecting cocaine use			
No*	2725	1.6 (1.15-2.05)	1.00
Yes	247	11.7 (10.56-12.84)	7.44 (4.73-11.70)
P value			0.001
Sharing a needle or syringe**			
No	116	7.8 (6.85-8.75)	1.00
Yes	134	14.2 (12.96-15.44)	1.83 (0.86-3.88)
P value			0.11
Time elapsed since starting injecting cocaine use (years)**			
> 5	91	6.6 (3.49-9.71)	1.00
1-5	71	12.7 (8.53-16.87)	1.92 (0.72-5.15)
< 1	83	16.9 (12.20-21.59)	2.56 (1.03-6.35)
P value for linear trend test			0.036

* No use of drugs or no use of that specific drug

** Analysis restricted to injecting drug users

TABLE 4. Multivariate analysis of characteristics associated to the HTLV I/II infection

	Crude PR (CI 95%)	Adjusted PR(95% CI)
Age (years)*		
< 20	1.00	1.00
20-24	1.10 (0.40-3.02)	1.30 (0.47-3.51)
25-29	1.20 (0.42-3.43)	1.45 (0.50-4.08)
30-34	2.81 (1.11-7.13)	3.31 (1.31-8.03)
35-39	2.78 (1.04-7.74)	3.0 (1.12-7.69)
≥ 40	3.51 (1.43-8.61)	3.8 (1.56-8.87)
P value	0.001	0.004
Years at school*		
≥ 12	1.00	1.00
11	3.40 (0.93-12.50)	3.57 (0.97-12.66)
8-10	7.73 (2.37-25.22)	7.95 (2.48-24.04)
0-7	5.61 (1.72-18.29)	5.52 (1.71-17.11)
P value	<0.001	
Inmate of juvenile detention center or prison*		
No	1.00	1.00
Yes	2.35 (1.26-4.41)	1.05 (0.5-2.16)
P value	0.02	0.9
Sexual intercourse with injecting drug user*		
No	1.00	1.00
Yes	2.22 (1.27-3.90)	1.21 (0.63-2.29)
I think so	1.18 (0.42-3.33)	1.23 (0.41-3.53)
I don't know	0.88 (0.49-1.56)	0.99 (0.54-1.78)
P value	0.01	0.9
Marihuana use*		
No	1.00	1.00
Yes	1.82 (1.15-2.89)	0.99 (0.45-2.17)
P value	0.01	0.98
Snorted cocaine use*		
No	1.00	1.00
Yes	2.70 (1.71-4.25)	0.68 (0.28-1.63)
P value	<0.001	0.4
Injecting cocaine use*		
No	1.00	1.00
Yes	7.44 (4.73-11.70)	4.33 (2.01-8.97)
P value	0.001	<0.001
Sharing needle or syringe**		
No	1.00	1.00
Yes	1.83 (0.86-3.88)	2.19 (0.95-4.46)
P value	0.11	0.07
Time elapsed since had started injecting cocaine use (years)**		

> 5	1.00	1.00
1-5	1.92 (0.72-5.15)	2.39 (0.78-5.94)
< 1	2.56 (1.03-6.35)	4.47 (1.65-8.91)
P value	0.036 [▼]	0.017
HIV ^{***}		
No	1.00	1.00
Yes	5.05 (3.17-8.03)	2.40 (1.35-4.21)
P value	<0.0001	0.003

* Prevalence ratio adjusted for age and years at school.

* Prevalence ratio adjusted for age, years at school, lived in juvenile detention center or prison, marijuana use, snorted cocaine use, injecting cocaine use and injecting drug user partner.

** Analysis among injecting cocaine users and adjusted for all variables excepted for injecting cocaine and HIV infection.

*** Adjusted for all variables excepted for sharing needles or syringe and time elapsed since had started injecting cocaine use.

▼ For linear trend test.

REFERENCES

1. de The G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9:381-6.
2. Costa CMC, Vale OC, Goubau P, Desmyter J, Carton H. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (Northeastern Brazil). *J Trop Geogr Neurol* 1991;1:45.
3. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:527-531.
4. Ishak R, Harrington WJ Jr, Azevedo VN, et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11:813-21.
5. Pardi D, Switzer WM, Hadlock KG, et al. Complete nucleotide sequence of an Amerindian human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) isolate: identification of a variant HTLV-II subtype b from a Guaymi Indian. *J Virol*. 1993;67:4659-64.
6. Alcantara LC, Shindo N, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, Covas DT, Vandamme AM, Galvao-Castro B. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19:519-23.
7. Soares BC, Proietti AB, Proietti FA (GIPH - Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group). HTLV-I/II and blood donors: determinants associated with seropositivity in a low risk population. *Rev Saude Publica*. 2003;37:470-476.
8. Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares B, Proietti FA. Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II) in South America: Should It Be a Public Health Concern? *J Biomed Sci* 2002;9:587-595.
9. Galvão-Castro B, Distribution of human T lymphotropic virus type I among blood-donors: A nationwide Brazilian study. *Transfusion* 1997;37:242-243.

10. Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM; Tissue Safety Study Group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med*. 2004;351:751-59.
11. Barcellos NT, Fuchs SC, Fuchs FD. Prevalence of and risk factors for HIV infection in individuals testing for HIV at counseling centers in Brazil. *Sex Transm Dis*. 2003;30:166-73.
12. SPSS for Windows: Release 12.0. Chicago: SPSS Inc., 2003.
13. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280:1690-1691.
14. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997;26:224–227.
15. Ferreira Junior OC, Vaz RS, Carvalho MB, Guerra C, Fabron AL, Rosembliit J, Hamerschlak N. Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from Sao Paulo, Brazil. *Transfusion*. 1995;35:258-63.
16. Wiktor SZ, Cannon RO, Atkinson WL, et al. Infection with human T lymphotropic virus types I and II in sexually transmitted disease clinics in Baltimore and New Orleans. *J Infect Dis*. 1992;165:920-924.
17. Giuliani M, Rezza G, Lepri AC, Di Carlo A, Maini A, Crescimbeni E, Palamara G, Prignano G, Caprilli F. Risk factors for HTLV-I and II in individuals attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 2000;27:87-92.
18. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, et al. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986;154:851-857.
19. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med*. 1989;111:555-560.
20. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:527-531.

21. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion*. 1991;31:67-75.
22. Okochi K, Sato H. Transmission of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. *AIDS Res*. 1986;2 Suppl 1:S157-161.
23. Wiktor SZ, Pate EJ, Rosenberg PS, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol*. 1997;1:37-44.
24. Kleinman S, Swanson P, Allain JP, et al. Transfusion transmission of human T-lymphotropic virus types I and II: serologic and polymerase chain reaction results in recipients identified through look-back investigations. *Transfusion*. 1993;33:14-18.
25. Sullivan MT, Williams AE, Fang CT, et al. Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion. A retrospective study of recipients of blood components (1983 through 1988). The American Red Cross HTLV-I/II Collaborative Study Group. *Arch Intern Med*. 1991;151:2043-2048.
26. Brandao AB, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterology*. 2002;2:18-25.
27. Guerena-Burgueno F, Benenson AS, Sepulveda-Amor J, Ascher MS, Vugia DJ, Gallo D. Prevalence of human T cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1/2) in selected Tijuana subpopulations. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:127-32.
28. Bellei NC, Granato CF, Tomyiama H, Castelo A, Ferreira O. HTLV infection in a group of prostitutes and their male sexual clients in Brazil: seroprevalence and risk factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90:122-5.
29. Khabbaz RF, Onorato IM, Cannon RO, et al. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. *N Engl J Med*. 1992;326:375-380.
30. Suligoi B, Galli C, Ciuta S, Decker R. Low seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II in patients with a sexually transmitted disease. Study Group for HTLV and STDs. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:225-9.

31. Catalan-Soares BC, Almeida RT, Carneiro-Proietti AB. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Manhuacu, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:27-30.
32. Miranda AE, Vargas PM, St Louis ME, Viana MC. Sexually transmitted diseases among female prisoners in Brazil: prevalence and risk factors. *Sex Transm Dis.* 2000;27:491-5.
33. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet* 1997;349:1868-1873.
34. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationship between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Trans Dis* 1992;19:61-77.
35. Etzel A, Shibata GY, Rozman M, et al. HTLV-1 and HTLV-2 Infections in HIV-Infected Individuals from Santos, Brazil: Seroprevalence and Risk Factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001;26:185–190.
36. Schechter, M., L.H. Harrison, N.A. Halsey, G. Trade, M. Santino, L.H. Moulton, and T.C. Quinn. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression. *JAMA* 1994;271:353–357.
37. Schechter M, Moulton LH, Harrison LH. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;15:308-311.
38. Harrison LH, Quinn TC, Schechter M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. *J Infect Dis.* 1997;175:438-340.

39. Moriuchi H, Moriuchi M, Fauci AS. Factors secreted by Human T Lymphotropic Virus Type1 (HTLV-I)-infected cells can enhance or inhibit replication of HIV-1 in HTLV-I-uninfected cells: Implications for in vivo coinfection with HTLV-I and HIV-1. *J. Exp. Med.* 1998;187:1689-97.
40. Copeland KFT, Heeney JL. T helper cell activation and human retroviral pathogenesis. *Microbiol Reviews* 1996;60:722-742.
41. Harrison LH, Schechter M. Coinfection with HTLV-I and HIV: increase in HTLV-I-related outcomes but not accelerated HIV disease progression? *AIDS Patient Care STDS.* 1998;12:619-623.
42. Beilke MA, Japa S, Vinson DG. HTLV-I and HTLV-II virus expression increase with HIV-1 coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;17:391-7.
43. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis.* 2004;39:256-263.
44. Galduroz JFC, Noto AR, Carlini EA. IV Levantamento sobre o Uso de Drogas entre Estudantes de 1º e 2º graus em 10 capitais Brasileiras. 1997 – CEBRID-Brazilian Center for Information on Psychotropic Drugs, Department of Psychobiology, UNIFESP-EPM (Federal University of Sao Paulo), Brazil.
45. Noto AR, Nappo SA, Galduroz JC, et al. Use of drugs among street children in Brazil. *J Psychoactive Drugs.* 1997;29:185-192.
46. UNAIDS – 2004 Report on the Global AIDS epidemic – Chapter 2 - A global overview of the AIDS epidemic. Available at http://www.unaids.org.bangkok2004/GAR2004_pdf.chapter2_globaloverview_en.pdf
47. Fernandez OFRL. A prática de injeção de drogas, o uso comunitário de seringas e a redução dos riscos ao HIV in Parker R, Bastos C, Galvão J, Pedrosa JS (orgs): A AIDS no Brasil (1982-1992) 2 ed., p 251. Rio de Janeiro, Co- edição ABIA, Relume Dumará, IMS, UERJ .(Coleção História Social da AIDS) 1994.

INFECÇÃO PELO HTLV I/II: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS EM INDIVÍDUOS QUE REALIZAM TESTAGEM PARA O HIV EM CENTROS DE ACONSELHAMENTO NO SUL DO BRASIL.

Nêmora Tregnago Barcellos, MD, MSc, ^{a,b} Sandra Costa Fuchs, MD, PhD ^{b,c}

^a Secretaria Estadual de Saúde, RS, Brasil;

^b Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas;

^c Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina;

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Título resumido: Infecção pelo HTLV I/II no Sul do Brasil

Este estudo foi financiado, em parte, com recursos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Fundação Fogarty , e parcialmente pelo CNPq (National Research Council)

Endereço para correspondência:

Rua Fonseca Guimarães, 205

Porto Alegre, RS, Brasil

CEP – 90 880-210

Fax: +55 51 3233 16 04

E-mail: nemoratb@terra.com.br

SUMÁRIO

Introdução: A maioria das 10 a 20 milhões de pessoas infectadas pelo Vírus de Células Linfotróficas T Humanas tipo I ou II (HTLV I/II), vive em áreas geográficas onde o vírus é endêmico, incluindo o Brasil. A prevalência do HTLV I no Brasil varia de 0.5 to 1.8% e está aumentado entre usuários de drogas injetáveis (UDI), em internos do sistema penitenciário e em grupos de imigrantes. O HTLV II é menos prevalente e atinge, principalmente, descendentes de populações indígenas e UDI.

Objetivo: Estabelecer a prevalência e investigar fatores de risco para a infecção pelo HTLV I/II entre indivíduos que realizam testes para o HIV em Centros de Aconselhamento de Porto Alegre.

Desenho do estudo: Estudo transversal. Indivíduos, a partir de 12 anos, submetidos a testes anti-HIV, foram testados para o HTLV. Participantes com enzima-imuno-ensaio (ELISA) positivo para o HTLV tiveram seus testes confirmados através de um Western Blot (WB), permitindo a distinção entre HTLV I e II. Dados sócio-econômicos e demográficos, comportamento social e sexual, passado de transfusão de sangue e uso de drogas foram obtidos a partir de questionário padronizado e pré-codificado.

Resultados: Entre os 2985 participantes, 2.4% tiveram a infecção pelo HTLV confirmada (1.4% eram portadores do HTLV I, 0.5% do HTLV II e, em 0.5%, foi impossível fazer a distinção entre HTLV I e II). O risco de infecção pelo HTLV I/II aumentou com a idade, sendo maior naqueles com 40 anos ou mais. Não houve diferença entre gêneros. A maioria dos riscos comportamentais e sexuais não apresentava associação com a infecção pelo HTLV I/II. A análise multivariada mostrou que usuários de cocaína injetável tinham 4.6 (95% CI: 2.04-10.30) vezes a probabilidade de não usuários de cocaína injetável de ser HTLV I/II positivos. O risco foi maior no primeiro ano de uso de cocaína intravenosa. A infecção pelo HIV se manteve como um fator independente para a infecção pelo HTLV I/II.

Conclusão: Embora apenas 5% dos portadores do HTLV vão apresentar ao longo da vida uma doença relacionada ao HTLV, a leucemia/linfoma de células T do adulto apresenta um prognóstico reservado. A mielopatia secundária ao HTLV I , que também não possui tratamento definitivo, pode se sobrepor e exacerbar manifestações neuromusculares do HIV ou os para-efeitos dos antiretrovirais, acrescentando uma carga maior aos portadores do HIV e ao seu tratamento.

UNITERMOS: prevalência, HTLV, fatores de risco, UDI, transmissão

INTRODUÇÃO

A maioria dos 10 a 20 milhões de pessoas infectadas pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV) tipo I e II vivem em áreas geográficas onde o vírus é endêmico,¹ e que incluem o Brasil. A prevalência do HTLV I, no Brasil, varia entre 0,5² e 1,8%³ em pessoas saudáveis e está aumentado entre usuários de drogas injetáveis, internos do sistema penitenciário e entre grupos de imigrantes. O HTLV II é menos prevalente e atinge principalmente descendentes de populações indígenas da América do Norte, Central e do Sul e usuários de drogas dos Estados Unidos e Europa.^{4,5} Dos três principais subtipos de HTLV II (IIa, IIb e IIc), a variante molecular do subtipo IIa (também denominada HTLV IIc) é encontrada apenas no Brasil e foi isolada em doadores de sangue, usuários de drogas injetáveis e nos índios Kaiapós que vivem na bacia Amazônica.⁶

A triagem do HTLV I/II em bancos de sangue brasileiros, obrigatória desde 1993, detectou prevalências que variam de 0,06% to 1,8% em doadores de sangue.^{7,8} A taxa média de 0,46%⁹ excede amplamente a prevalência de 0,068% para a infecção pelo HTLV I/II encontrada em doadores de sangue dos Estados Unidos.¹⁰ Portanto, além das diferenças moleculares e étnicas, variações geográficas podem contribuir para diferentes prevalências da transmissão pela amamentação, pela transfusão de produtos sanguíneos infectados, pelo contato sexual ou pelo uso de drogas injetáveis.

Em Porto Alegre, capital do estado mais meridional do Brasil, três grandes clínicas oferecem testagem anti-HIV anônima e gratuita além de um programa educacional e aconselhamento individual. Nesse estudo, descrevemos a prevalência do HTLV I/II em uma grande amostra de indivíduos que buscam testagem anti-HIV nestas três clínicas e avaliamos fatores de risco que contribuem para a infecção pelo HTLV.

MÉTODOS

Um estudo transversal foi conduzido para determinar a prevalência e investigar os fatores de risco para a infecção pelo HTLV I/II em indivíduos que procuram testagem anti-HIV em três clínicas de aconselhamento no município de Porto Alegre. Um centro comunitário oferece teste anti-HIV predominantemente para indivíduos de baixa renda que residem em sua área geográfica. As pessoas que procuram os outros dois centros, um estadual e outro municipal, vêm de toda a da região metropolitana, de outras cidades do estado e mesmo de outros estados do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição a todos os participantes deram seu consentimento para participar da pesquisa.

Indivíduos com 12 anos ou mais, testados para o HIV entre Abril e Novembro de 1996 também foram testados para o HTLV, gratuita e anonimamente. Participantes com dois testes ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assays*), confirmados por imunofluorescência indireta (IFI) eram considerados positivos. Detalhes do desenho e resultados deste estudo já foram publicados.¹¹ Participantes com um ELISA positivo para HTLV tiveram seus testes confirmados por um Western Blot (WB), que também permitia a distinção entre HTLV I e HTLV II.

Participantes com um ELISA positivo não confirmado pela IFI foram excluídos da análise, assim como os indivíduos com um teste ELISA positivo para HTLV, não confirmado pelo WB. De acordo com as instruções dos fabricantes [Diagnostic Biotechnology (Pte) Ltd. – Singapura], amostras reativas ao *gag* (p19 ou p24) e *env* (gp46 ou rpg21) foram consideradas HTLV I e HTLV II positivas, respectivamente. Doze indivíduos com WB indeterminado (presença de uma banda, mas não preenchendo critérios para HTLV I ou HTLV II) foram incluídos na amostra.

Dados sócio-econômicos e demográficos, comportamento social, história de ter sido amamentado, passado de transfusão de sangue e uso de drogas foram obtidos a partir de instrumento padrão, pré-codificado, antes do aconselhamento. Os seguintes fatores

de risco foram investigados: gênero, cor da pele (auto-aferida), anos de escola, ter sido amamentado pela mãe ou por outra mulher, portar uma tatuagem, ter passado de permanência em centro de detenção juvenil ou prisão, orientação sexual, história de transfusão de sangue, uso de drogas, tipo de droga usada (maconha, cocaína cheirada, cocaína injetável), relações sexuais com usuário de cocaína, tempo de uso de cocaína, uso compartilhado de seringas e/ou agulhas no uso de drogas injetáveis e co-infecção com HIV. A orientação sexual foi identificada a partir do gênero dos parceiros sexuais (homossexual definido como a prática de relações sexuais entre homens ou entre mulheres; heterossexual definido como relações sexuais entre homem e mulher exclusivamente e bissexual definido como relações sexuais com homens e mulheres).

A confiabilidade do questionário foi aferida em uma amostra diferente da mesma população. Foi solicitado aos participantes o preenchimento de uma versão reduzida do questionário, em um momento posterior, o mesmo indivíduo foi entrevistado, sobre as mesmas questões por um profissional da saúde treinado. O resultado das respostas dadas nos dois momentos mostrou uma reprodutibilidade muito alta.

Uma amostra de 2700 participantes era necessária para detectar uma razão de prevalência de 2,4, com 80% de poder e um nível de significância de 5% (bi-caudal), assumindo 4,7% de prevalência de doença entre os expostos numa razão de 6 não expostos para um exposto. Com o objetivo de dar conta de possíveis perdas, mantendo o poder na análise multivariada, o tamanho da amostra foi aumentado para 3045 participantes. O qui-quadrado de Pearson foi utilizado para testar as associações e as razões de prevalência (PR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculadas. A regressão múltipla foi utilizada para examinar as associações independentes entre os fatores de risco e a infecção pelo HTLV, pela utilização do *Statistical Package for Social Science* (versão 11,5; SPSS, Chicago, IL.)¹² Os *odds ratios* ajustados foram transformados em razões de prevalência ajustadas de acordo com o método de Zang e Yu.¹³

Um modelo hierarquizado foi empregado na análise multivariada¹⁴ usando grupos de variáveis independentes organizadas em dois níveis de determinação.¹¹ O primeiro nível - mais distal - inclui a escolaridade como um indicador de nível socioeconômico e os dados demográficos (gênero, idade, raça – cor da pele); o segundo nível – intermediário - é composto por três conjuntos de variáveis organizadas em comportamento social (ter sido amamentado, portar uma tatuagem, ter sido interno de um centro de detenção juvenil ou prisão), comportamento sexual (orientação sexual, relações sexuais com usuários de drogas injetáveis), padrão de uso de drogas (uso de maconha, uso de cocaína cheirada, uso de cocaína injetável, uso compartilhado de seringas e/ou agulhas). No terceiro nível encontra-se a infecção pelo HIV. Este modelo hierarquizado assume que cada conjunto influencia os grupos situados abaixo ou no mesmo nível, não sendo afetados pelos determinantes de níveis inferiores (mais proximais) uma vez que, o efeito do conjunto distal é mediado por conjuntos mais proximais. Este modelo foi construído usando as variáveis associadas com a infecção pelo HTLV em cada nível hierárquico (Valor P <0.2) para obter o efeito independente de cada fator de risco.

RESULTADOS

Três mil e quarenta e cinco indivíduos preencheram os critérios de elegibilidade e todos eles consentiram em participar do estudo. Quarenta e seis participantes (1.5%) que não possuíam um resultado conclusivo para o HIV e 14 outros que apresentavam um teste para o HTLV não confirmado pelo WB foram excluídos da análise. Entre os 2985 participantes testados de forma anônima para o HIV e para o HTLV, 2,4% tinham infecção pelo HTLV I/II confirmada, 1,4% tinham infecção pelo HTLV I, 0,5% estavam infectados pelo HTLV II e, em 0,5% dos casos positivos, foi impossível distinguir entre HTLV I e HTLV II.

Os participantes tinham idade variando entre 12 e 84 anos, 74% eram procedentes da capital do Estado, 10,7% eram positivos apenas para o HIV, 1,4% apenas para o HTLV e 1,0% para as duas infecções.

A Tabela 1 mostra que o risco de infecção pelo HTLV I/II aumenta com a idade, participantes com quarenta ou mais anos de idade tinham 3,5 (CI: 95% 1,43-8,61) vezes mais risco de apresentar um teste positivo para o HTLV em relação àqueles com menos de 20 anos de idade. Não houve diferença significativa na prevalência do HTLV entre homens e mulheres enquanto que nível educacional correspondente ao segundo grau incompleto estava associado com a presença da infecção. A maioria dos participantes declarou ser branco (77,9%), enquanto Índios (1,5%) e Japoneses (0,07%), eram minoria. A raça não se mostrou associada com a infecção pelo HTLV.

Observando os indivíduos infectados pelo HTLV I/II, HTLV I (N=43) e HTLV II (N=15), não havia diferenças em relação ao gênero (aproximadamente metade eram mulheres), 30% e 40% tinha 40 ou mais anos de idade e, 5% e 7% tinham segundo grau incompleto. Todos os 45 Japoneses e o único Índio eram negativos para o HTLV.

A maioria dos fatores de risco comportamentais e sexuais, apresentados na Tabela 2, não estava associada com a infecção pelo HTLV. A análise da história de ter sido amamentado mostrou taxas semelhantes de infecção naqueles que não haviam sido

amamentados (3,7%) e nos que haviam sido amamentados pela mãe ou por outra mulher (3,6%), resultando na falta de associação entre ter sido amamentado e a infecção pelo HTLV em nossa amostra. Bissexuais exibiam as maiores taxas de infecção (3,1%) seguidos dos heterossexuais (2,3%), mas não havia associação entre a orientação sexual e a infecção pelo HTLV. Na análise univariada, ter tido relações sexuais com pessoa usuária de drogas injetáveis dobrava o risco de infecção pelo HTLV assim como ter sido interno em centro de detenção juvenil ou prisão (Tabela 2). Indivíduos HIV positivos apresentavam uma prevalência de infecção pelo HTLV I/II de 8,2% em comparação com 1,6% entre os HIV negativos o que resultava em uma razão de prevalência de 5,1 (IC 95%: 3,17-8,03).

A maioria dos fatores de risco comportamentais apresentou prevalência similar entre os portadores do HTLV I e do HTLV II, mas, a presença de tatuagem (9% vs. 27%), as relações sexuais com usuários de drogas (19% vs. 40%) e a infecção pelo HIV (37% vs. 57%) foram mais freqüentes entre os que apresentavam infecção pelo HTLV II.

Tabela 3 mostra uma alta prevalência do HTLV I/II entre usuários de drogas que varia entre 3,3% para a maconha e até 11,7% para o uso de cocaína injetável, o que contribui para uma razão de prevalência de 1,8 e 7,4, respectivamente, em comparação com aqueles que não reportavam o uso de drogas ou o uso daquela droga específica. Entre os participantes, cheirar (49% vs. 73%) e injetar cocaína (37% vs. 60%) foram mais prevalentes entre os positivos para o HTLV II comparativamente aos positivos para HTLV I e, o uso compartilhado de seringas e/ou agulhas apresentou distribuição semelhante nos dois grupos.

O modelo multivariado ajustado para idade, anos na escola e outros potenciais fatores de confusão, apresentados na Tabela 4, mostra que usuários de cocaína injetável tinham uma probabilidade 4,6 (IC 95%: 2,04-10,30) vezes a de não usuários de cocaína injetável de ser HTLV I/II positivos. Isto também mostra que o risco era maior no primeiro ano de uso de cocaína injetável, decrescendo daí por diante. A infecção pelo HIV

persistiu como fator de risco independente para a infecção pelo HTLV, após o ajuste para outros fatores de confusão.

DISCUSSÃO

Este estudo longitudinal descreve a prevalência do HTLV I/II em uma grande amostra de indivíduos testados anonimamente para o HIV. Entre diversos fatores de risco investigados nós identificamos uma associação forte e independente com o uso de cocaína injetável, com tempo transcorrido desde o início do uso de cocaína e também com a infecção pelo HIV.

A prevalência da infecção pelo HIV (11,7%) e do HTLV (2,4%), detectadas neste estudo estão relacionadas com as características que levam os participantes a procurar testagem anti-HIV anônima e voluntária e sua preocupação em relação à exposição a risco, que provavelmente incluem ser homossexual (2,6%) ou bissexual (15,2%), ter sido interno em centro de detenção juvenil ou prisão (7,1%), ou ser usuário de cocaína injetável (8,3%). A prevalência da infecção pelo HTLV foi maior que a detectada em estudos de doadores de sangue do Brasil – 0,06 a 1,8%^{7,15} e 0,41%.⁹ A prevalência do HTLV neste estudo foi ainda maior que as taxas verificadas entre pacientes de clínicas de tratamento de doenças sexualmente transmissíveis dos Estados Unidos (0,4% in Baltimore, e 1,8% in *New Orleans*)¹⁶ e Itália (1,2%).¹⁷ Os resultados também mostram uma prevalência maior do HTLV I (1,4%) em relação ao HTLV II (0,5%), similar à distribuição detectada em doadores de sangue de São Paulo (0,15% e 0,03%, respectivamente).¹⁵

Nossos achados confirmam que a prevalência do HTLV I/II aumenta marcadamente em participantes com idade igual ou superior a 30 anos¹⁸⁻²⁰ e é maior naqueles com menor nível de educação.⁷ Embora uma prevalência maior do HTLV seja habitualmente detectada entre mulheres,^{21,22} neste estudo, não foi encontrada associação da infecção pelo HTLV I/II com gênero. Isto pode ser devido ao fato que, alguns fatores de risco associados à soroprevalência do HTLV – detenção e uso de drogas injetáveis – são mais freqüentes entre homens do que entre mulheres. Não foi encontrada infecção pelo HTLV entre descendentes de Índios e de Japoneses.

O fato de ter sido amamentado parece exercer um papel importante na transmissão materno–infantil do HTLV, particularmente quando a duração do aleitamento materno é maior que 12 meses.²³ Antecipando o potencial para o viés de memória, não colhemos informação detalhada sobre a duração da amamentação. A limitada informação obtida não foi suficientemente sensível para detectar uma associação.

Ao contrário da maioria das evidências disponíveis,^{22,24,25} não fomos capazes de demonstrar uma associação entre a infecção pelo HTLV e a história de transfusão de sangue. Este achado pode refletir as diferenças entre a população estudada e aquela submetida às transfusões de sangue antes de 1993, ano da implantação da obrigatoriedade da triagem do HTLV no sangue doado.

A associação entre a tatuagem e as infecções transmitidas pelo sangue permanecem pouco claras para infecções que não a hepatite C.²⁶ Achados deste estudo confirmam que a tatuagem não está associada à infecção pelo HTLV. Foi difícil estabelecer acuradamente o impacto da transmissão sexual do HTLV I/II. As taxas de soroprevalência encontradas na literatura são elevadas em alguns grupos altamente expostos como as trabalhadoras do sexo (2 to 2,8%)^{27,28} e os homossexuais masculinos (1 to 1,4%),²⁸ mas menores em clínicas de tratamento de doenças sexualmente transmissíveis (0,13 to 0,4).^{17,29,30} Em nosso estudo, não foi encontrada associação independente entre diferentes práticas sexuais e a infecção pelo HTLV I/II.

A taxa de infecção encontrada em nosso estudo, nos indivíduos com história passada de encarceramento (5,2%), foi maior que as taxas descritas para homens (1,6%)³¹ e mulheres (4,1%) brasileiras encarceradas.³² Entretanto, a associação não foi independente de outros fatores de risco. Diversos estudos relataram a associação do HIV,^{33,34} e em uma escala menor do HTLV,³⁵ com doenças sexualmente transmissíveis. Uma vez que o HTLV-I, o HTLV-II e o HIV compartilham modos de transmissão, a co-infecção com estes vírus deve ser esperada, o que pode resultar em uma progressão mais rápida de uma ou de ambas as doenças e uma redução da sobrevida.³⁶⁻⁴² Um estudo recente mostrou que a co-infecção HIV e HTLV I/II pode aumentar a sobrevida e reduzir a

progressão da infecção em direção à AIDS, mas à custa de um aumento na frequência de outras complicações clínicas.⁴³

A co-infecção HTLV/III e HIV foi detectada em 8,2% dos indivíduos estudados e o uso de drogas deve ter contribuído para este achado.^{44,45} O uso de drogas injetáveis vem liderando uma epidemia crescentes de HIV/AIDS no mundo. Cerca de 10% das novas infecções pelo HIV ao redor do mundo – chegando a 80% em alguns países – são atribuíveis ao uso de drogas injetáveis. O HIV se transmite e se dissemina rapidamente em populações de usuários de drogas até se estabilizar em altos níveis. Por exemplo, a infecção pelo HIV entre usuários de drogas injetáveis da Ucrânia cresceu de virtualmente zero, em 1994 para 31-57% em menos de 2 anos.⁴⁶ Neste estudo, foi demonstrado que o uso de qualquer droga ilícita aumenta a taxa de prevalência da infecção pelo HTLV, marcadamente no caso do uso de cocaína injetável.

Um estudo, realizado na cidade de Tijuana, no México, incluindo amostras não probabilísticas de prostitutas, prisioneiros e usuários de drogas e amostras aleatórias de homens homo e bissexuais, detectou prevalência de infecção pelo HTLV I/II respectivamente de 2%, 7%, 21% e 1%.²⁷

Em nosso estudo, aproximadamente 12% dos usuários de drogas injetáveis eram HTLV I/II positivos o que contribuía para uma razão de prevalência de sete vezes aquela entre os que não eram usuários de drogas injetáveis. Esta associação permanecia forte após o ajuste para os possíveis fatores de confusão. Os resultados da regressão logística múltipla suportam que o modo mais importante de transmissão do HTLV, em nossa população, foi o uso de cocaína injetável e o período de uso de cocaína injetável. Participantes que iniciaram o uso no ano anterior tinham uma probabilidade de apresentar infecção pelo HTLV duas e meia vezes a probabilidade daqueles usando drogas por cinco ou mais anos. Isto pode ser atribuído a uma forma crescente do uso de drogas e uma alta frequência do uso compartilhado de seringas e agulhas como parte da iniciação ao uso de drogas.⁴⁷ Além das altas taxas de outras infecções virais entre

usuários de drogas, a infecção pelo HTLV I/II vem a adicionar um novo risco associado ao uso de substâncias ilícitas.

Adicionalmente, mesmo que apenas 5% das pessoas infectadas pelo HTLV I venham a apresentar algum tipo de doença ao longo de suas vidas, a leucemia/linfoma de Células T do Adulto tem um prognóstico muito pobre e não dispõe de nenhum tratamento eficaz. Por outro lado, sintomas de mielopatia secundária ao HTLV I, que também não possui tratamento definitivo, podem se sobrepor e exacerbar as manifestações neuromusculares da infecção pelo HIV ou os para-efeitos dos anti-retrovirais, impondo uma carga adicional ao manejo clínico dos co-infectados.⁴¹

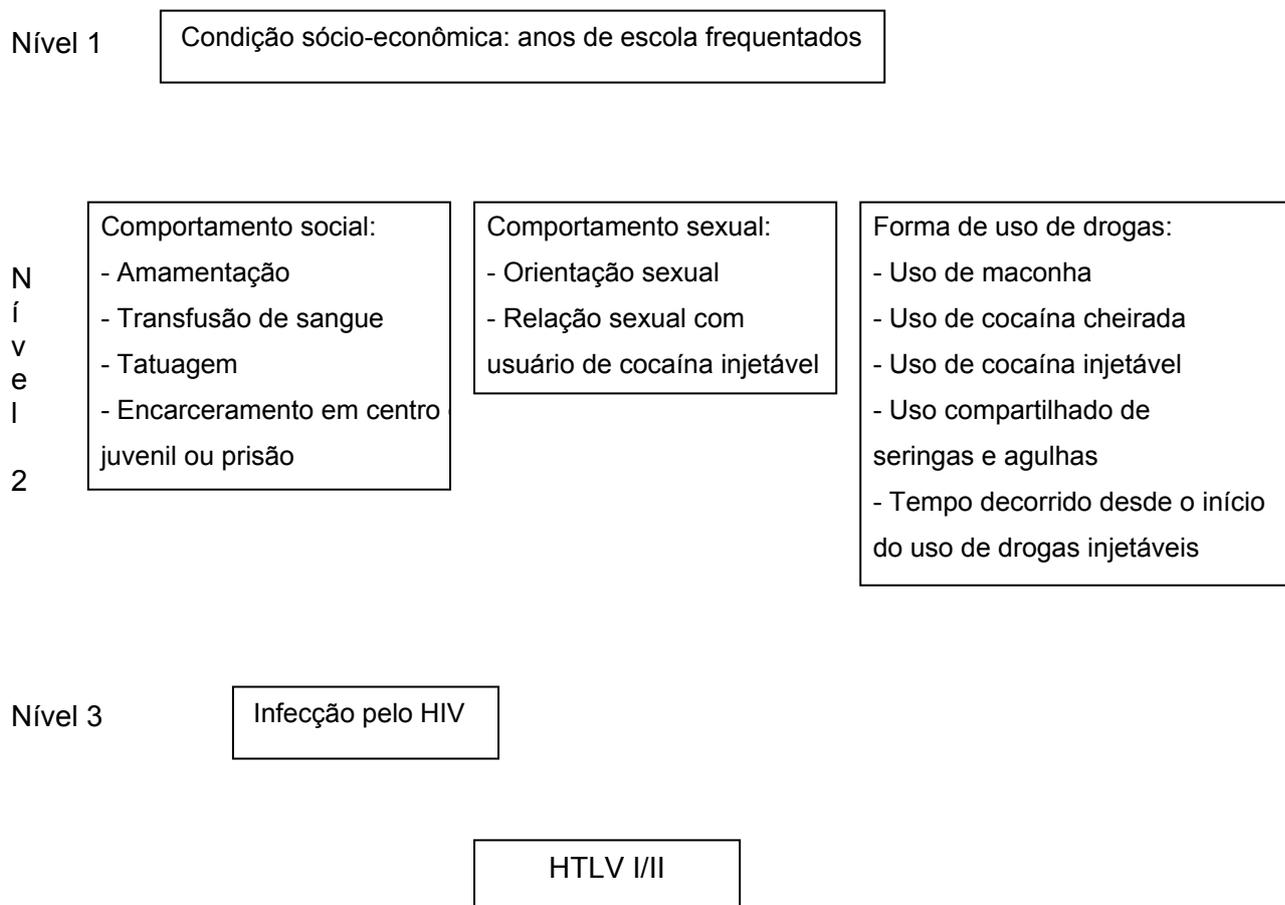
FIGURA 1. Modelo hierarquizado da transmissão do HTLV I/II

TABELA 1. Prevalência da infecção pelo HTLV I/II e sua associação com fatores de risco demográficos e sócio-econômicos

Variável	N	% HTLV positivo (IC 95%)	Razão de Prevalência (IC 95%)
Gênero			
Masculino	1539	2,6 (2,03-3,17)	1,00
Feminino	1446	2,2 (1,68-2,72)	0,85 (0,54-1,35)
Valor P			0,5
Idade (anos)			
< 20	479	1,3 (0,90-1,71)	1,00
20-24	723	1,4 (0,98-1,82)	1,10 (0,40-3,02)
25-29	533	1,5 (1,07-1,93)	1,20 (0,42-3,43)
30-34	454	3,5 (2,85-4,15)	2,81 (1,11-7,13)
35-39	316	3,5 (2,85-4,15)	2,78 (1,04-7,74)
≥ 40	478	4,4 (3,67-5,13)	3,51 (1,43-8,61)
Valor P			0,001
Raça (auto-referida)			
Branca	2316	2,3 (1,77-2,83)	1,00
Negra	282	2,5 (1,95-3,05)	1,08 (0,50-2,36)
Mista	329	3,3 (2,67-3,93)	1,46 (0,77-2,77)
Índia	45	0	-
Amarela	2	0	-
Valor P			0,5
Anos de escola			
≥ 12	601	0,5 (0,25-0,75)	1,00
11	530	1,7 (1,24-2,16)	3,40 (0,93-12,50)
8-10	777	3,9 (3,21-4,59)	7,73 (2,37-25,22)
0-7	1072	2,8 (2,21-3,39)	5,61 (1,72-18,29)
Valor P			<0,001

TABELA 2. Associação de fatores de risco sexuais, comportamentais e co-infecção HIV-HTLV I/II

Variável	N	% HTLV positivo (IC 95%)	Prevalence ratio (IC 95%)
Amamentado			
Não	268	3,7 (3,03-4,37)	1,00
Pela mãe	2393	2,2 (1,68-2,72)	0,59 (0,31-1,15)
Pela mãe e por ama-de-leite	195	3,6 (2,94-4,26)	0,96 (0,37-2,48)
Por ama-de-leite	38	0	-
Valor P			0,2
Transfusão de sangue			
Não	2456	2,5 (1,95-3,05)	1,00
Sim	342	2,0 (1,50-2,50)	0,82 (0,38-1,79)
Valor P			0,6
Tatuagem			
Não	2552	2,5 (1,95-3,05)	1,00
Sim	408	2,2 (1,68-2,72)	0,89 (0,45-1,78)
Valor P			0,8
Trabalhador do sexo			
Não	2859	2,4 (1,85-2,95)	1,00
Sim	89	4,5 (3,76-5,24)	1,89 (0,70-5,07)
Valor P			0,2
Orientação sexual			
Heterossexual	2441	2,3 (1,77-2,83)	1,00
Homossexual	76	1,3 (0,90-1,70)	0,56 (0,08-4,02)
Bissexual	450	3,1 (2,48-3,72)	1,33 (0,75-2,37)
Valor P			0,5
Relação sexual com usuário de drogas injetáveis			
Não	1335	2,1 (1,59-2,61)	1,00
Sim	429	4,7 (3,94-5,46)	2,22 (1,27-3,90)
Acho que sim	161	2,5 (1,94-3,06)	1,18 (0,42-3,33)
Não sei	1033	1,8 (1,32-2,28)	0,88 (0,49-1,56)
Valor P			0,01
Interno em centro de detenção juvenil ou prisão			
Não	2755	2,2 (1,68-2,72)	1,00
Sim	211	5,2 (4,41-5,99)	2,35 (1,26-4,41)
Valor P			0,02
Infecção pelo HIV			
Não	2596	1,6 (1,15-2,05)	1,00
Sim	343	8,2 (7,23-9,17)	5,05 (3,17-8,03)
Valor P			<0,0001

TABELA 3. Associação do uso de drogas ilícitas com infecção pelo HTLV I/II

Variável	N	% HTLV positivo (IC 95%)	Razão de Prevalência (IC 95%)
Uso de maconha			
Não*	1725	1,8 (1,32-2,27)	1,00
Sim	1253	3,3 (2,66-3,93)	1,82 (1,15-2,89)
Valor P			0,01
Uso de cocaína cheirada			
Não*	2142	1,6 (1,15-2,05)	1,00
Sim	839	4,4 (3,67-5,13)	2,70 (1,71-4,25)
Valor P			<0,001
Uso de cocaína injetável			
Não*	2725	1,6 (1,15-2,05)	1,00
Sim	247	11,7 (10,56-12,84)	7,44 (4,73-11,70)
Valor P			0,001
Uso compartilhado de seringas e/ou agulhas**			
Não	116	7,8 (6,85-8,75)	1,00
Sim	134	14,2 (12,96-15,44)	1,83 (0,86-3,88)
Valor P			0,11
Tempo desde o início do uso de cocaína (anos)**			
> 5	91	6,6 (3,49-9,71)	1,00
1-5	71	12,7 (8,53-16,87)	1,92 (0,72-5,15)
< 1	83	16,9 (12,20-21,59)	2,56 (1,03-6,35)
Valor P para teste de tendência linear			0,036

* Não uso de drogas ou não uso daquela droga especificamente

** Análise restrita a usuários de drogas injetáveis

TABELA 4. Análise multivariada de características associadas à infecção pelo HTLV I/II

Variável	Razão de Prevalência Bruta (CI 95%)	Razão de Prevalência Ajustada* (IC 95%)
Interno em centro de detenção juvenil ou prisão		
Não	1,00	1,00
Sim	2,35 (1,26-4,41)	1,02 (0,49-2,12)
Valor P		0,9
Sexual intercourse with injecting drug user		
Não	1,00	
Sim	2,22 (1,27-3,90)	1,10 (0,57-2,13)
Acho que sim	1,18 (0,42-3,33)	1,19 (0,40-3,50)
Eu não sei	0,88 (0,49-1,56)	1,05 (0,58-1,89)
Valor P		0,9
Uso de maconha		
Não	1,00	1,00
Sim	1,82 (1,15-2,89)	1,03 (0,46-2,28)
Valor P		0,9
Uso de cocaína cheirada		
Não	1,00	1,00
Sim	2,70 (1,71-4,25)	1,25 (0,51-3,05)
Valor P		0,6
Uso de cocaína injetável		
Não	1,00	1,00
Sim	7,44 (4,73-11,70)	4,33 (2,01-8,97)
Valor P		<0,001
Uso compartilhado de seringas e/ou agulha**		
Não	1,00	1,00
Sim	1,83 (0,86-3,88)	1,84 (0,76-3,91)
Valor P	0,11	0,17
Tempo desde o início do uso de cocaína injetável (anos)**		
> 5	1,00	1,00
1-5	1,92 (0,72-5,15)	2,34 (0,76-5,84)
< 1	2,56 (1,03-6,35)	3,96 (1,43-8,26)
Valor P para teste de tendência linear	0,036	0,036
HIV		
Não	1,00	1,00
Sim	5,05 (3,17-8,03)	2,40 (1,35-4,21)
Valor P		0,003

* RP ajustada para idade, anos na escola, encarceramento em centro de detenção juvenil ou prisão, uso de maconha, uso de cocaína cheirada, uso de cocaína injetável, parceiro usuário de drogas e infecção pelo HIV . ** Análise entre usuários de cocaína injetável.

REFERÊNCIAS

1. de The G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9:381-6.
2. Costa CMC, Vale OC, Goubau P, Desmyter J, Carton H. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (Northeastern Brazil). *J Trop Geogr Neurol* 1991;1:45.
3. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:527-531.
4. Ishak R, Harrington WJ Jr, Azevedo VN, et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995;11:813-21.
5. Pardi D, Switzer WM, Hadlock KG, et al. Complete nucleotide sequence of an Amerindian human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) isolate: identification of a variant HTLV-II subtype b from a Guaymi Indian. *J Virol*. 1993;67:4659-64.
6. Alcantara LC, Shindo N, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, Covas DT, Vandamme AM, Galvao-Castro B. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19:519-23.
7. Soares BC, Proietti AB, Proietti FA (GIPH - Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group). HTLV-I/II and blood donors: determinants associated with seropositivity in a low risk population. *Rev Saude Publica*. 2003;37:470-476.
8. Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares B, Proietti FA. Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II) in South America: Should It Be a Public Health Concern? *J Biomed Sci* 2002;9:587-595.
9. Galvão-Castro B, Distribution of human T lymphotropic virus type I among blood-donors: A nationwide Brazilian study. *Transfusion* 1997;37:242-243.

10. Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM; Tissue Safety Study Group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med*. 2004;351:751-59.
11. Barcellos NT, Fuchs SC, Fuchs FD. Prevalence of and risk factors for HIV infection in individuals testing for HIV at counseling centers in Brazil. *Sex Transm Dis*. 2003;30:166-73.
12. SPSS for Windows: Release 12.0. Chicago: SPSS Inc., 2003.
13. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280:1690-1691.
14. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997;26:224–227.
15. Ferreira Junior OC, Vaz RS, Carvalho MB, Guerra C, Fabron AL, Rosembliit J, Hamerschlak N. Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from Sao Paulo, Brazil. *Transfusion*. 1995;35:258-63.
16. Wiktor SZ, Cannon RO, Atkinson WL, et al. Infection with human T lymphotropic virus types I and II in sexually transmitted disease clinics in Baltimore and New Orleans. *J Infect Dis*. 1992;165:920-924.
17. Giuliani M, Rezza G, Lepri AC, Di Carlo A, Maini A, Crescimbeni E, Palamara G, Prignano G, Caprilli F. Risk factors for HTLV-I and II in individuals attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*. 2000;27:87-92.
18. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, et al. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986;154:851-857.
19. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med*. 1989;111:555-560.
20. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:527-531.

21. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion*. 1991;31:67-75.
22. Okochi K, Sato H. Transmission of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. *AIDS Res*. 1986;2 Suppl 1:S157-161.
23. Wiktor SZ, Pate EJ, Rosenberg PS, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol*. 1997;1:37-44.
24. Kleinman S, Swanson P, Allain JP, et al. Transfusion transmission of human T-lymphotropic virus types I and II: serologic and polymerase chain reaction results in recipients identified through look-back investigations. *Transfusion*. 1993;33:14-18.
25. Sullivan MT, Williams AE, Fang CT, et al. Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion. A retrospective study of recipients of blood components (1983 through 1988). The American Red Cross HTLV-I/II Collaborative Study Group. *Arch Intern Med*. 1991;151:2043-2048.
26. Brandao AB, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. *BMC Gastroenterology*. 2002;2:18-25.
27. Guerena-Burgueno F, Benenson AS, Sepulveda-Amor J, Ascher MS, Vugia DJ, Gallo D. Prevalence of human T cell lymphotropic virus types 1 and 2 (HTLV-1/2) in selected Tijuana subpopulations. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:127-32.
28. Bellei NC, Granato CF, Tomyiama H, Castelo A, Ferreira O. HTLV infection in a group of prostitutes and their male sexual clients in Brazil: seroprevalence and risk factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90:122-5.
29. Khabbaz RF, Onorato IM, Cannon RO, et al. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. *N Engl J Med*. 1992;326:375-380.
30. Suligoi B, Galli C, Ciuta S, Decker R. Low seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II in patients with a sexually transmitted disease. Study Group for HTLV and STDs. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:225-9.

31. Catalan-Soares BC, Almeida RT, Carneiro-Proietti AB. Prevalence of HIV-1/2, HTLV-I/II, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* and *Trypanosoma cruzi* among prison inmates at Manhuacu, Minas Gerais State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33:27-30.
32. Miranda AE, Vargas PM, St Louis ME, Viana MC. Sexually transmitted diseases among female prisoners in Brazil: prevalence and risk factors. *Sex Transm Dis.* 2000;27:491-5.
33. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, et al. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet* 1997;349:1868-1873.
34. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationship between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Trans Dis* 1992;19:61-77.
35. Etzel A, Shibata GY, Rozman M, et al. HTLV-1 and HTLV-2 Infections in HIV-Infected Individuals from Santos, Brazil: Seroprevalence and Risk Factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001;26:185–190.
36. Schechter, M., L.H. Harrison, N.A. Halsey, G. Trade, M. Santino, L.H. Moulton, and T.C. Quinn. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression. *JAMA* 1994;271:353–357.
37. Schechter M, Moulton LH, Harrison LH. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;15:308-311.
38. Harrison LH, Quinn TC, Schechter M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. *J Infect Dis.* 1997;175:438-340.

39. Moriuchi H, Moriuchi M, Fauci AS. Factors secreted by Human T Lymphotropic Virus Type1 (HTLV-I)-infected cells can enhance or inhibit replication of HIV-1 in HTLV-I-uninfected cells: Implications for in vivo coinfection with HTLV-I and HIV-1. *J. Exp. Med.* 1998;187:1689-97.
40. Copeland KFT, Heeney JL. T helper cell activation and human retroviral pathogenesis. *Microbiol Reviews* 1996;60:722-742.
41. Harrison LH, Schechter M. Coinfection with HTLV-I and HIV: increase in HTLV-I-related outcomes but not accelerated HIV disease progression? *AIDS Patient Care STDS.* 1998;12:619-623.
42. Beilke MA, Japa S, Vinson DG. HTLV-I and HTLV-II virus expression increase with HIV-1 coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;17:391-7.
43. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis.* 2004;39:256-263.
44. Galduroz JFC, Noto AR, Carlini EA. IV Levantamento sobre o Uso de Drogas entre Estudantes de 1º e 2º graus em 10 capitais Brasileiras. 1997 – CEBRID-Brazilian Center for Information on Psychotropic Drugs, Department of Psychobiology, UNIFESP-EPM (Federal University of Sao Paulo), Brazil.
45. Noto AR, Nappo SA, Galduroz JC, et al. Use of drugs among street children in Brazil. *J Psychoactive Drugs.* 1997;29:185-192.
46. UNAIDS – 2004 Report on the Global AIDS epidemic – Chapter 2 - A global overview of the AIDS epidemic. Disponível em http://www.unaids.org.bangkok2004/GAR2004_pdf.chapter2_globaloverview_en.pdf
47. Fernandez OFRL. A prática de injeção de drogas, o uso comunitário de seringas e a redução dos riscos ao HIV in Parker R, Bastos C, Galvão J, Pedrosa JS (orgs): A AIDS no Brasil (1982-1992) 2 ed., p 251. Rio de Janeiro, Co- edição ABIA, Relume Dumará, IMS, UERJ .(Coleção História Social da AIDS) 1994.

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS ASSOCIATED TO THE USE OF ILLICIT DRUGS IN INDIVIDUALS TESTING FOR HIV AT COUNSELING CENTERS IN SOUTHERN BRAZIL

Nêmora Tregnago Barcellos, MD, MSc,^{a,b} Sandra Costa Fuchs, MD, PhD,^{b,c} and Flávio Danni Fuchs, MD, PhD^{b,d}

^aSecretaria da Saúde, RS, Brasil;

^bPost-graduate Program in Medicine: Medical Sciences;

^cDepartment of Social Medicine, School of Medicine;

^dDivision of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Running title: Prevalence and characteristics associated to drug use in Southern Brazil

This study was supported, in part, by grants from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Fogarty Foundation, NIH, and partly by CNPq (National Research Council)

Address for correspondence:

Nêmora Tregnago Barcellos

Rua Fonseca Guimarães, 205

Porto Alegre, RS, Brasil

CEP – 90 880-210

FAX: +55 51 3233 1604

E-mail: nemoratb@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Spreading the HIV/AIDS epidemics is a paramount consequence of illicit drug use, particularly of intravenous drug use.

Objective: To investigate characteristics associated with illicit and injecting drug use among individuals at higher risk of HIV infection.

Methods: A cross-sectional study was conducted to ascertain the prevalence and to investigate factors associated to illicit drug use among individuals who volunteer to test anonymously for HIV in public screening centers. Risk factors for drug abuse were investigated through a pre-coded anonymous questionnaire. Crude and adjusted risk ratios for injecting drug use were calculated through hierarchical approach in logistic regression models.

Results: 2985 subjects were studied. 51.6% (aged from 12 to 84 years) were males. The lifetime prevalence of illicit drug use was 44.6%. Among drug users, 42.1% consumed marihuana, 28.5% snorted cocaine, 8.3% used injecting cocaine, 3.7% used inhalants/solvents, 1.4% used amphetamines, and 1% smoked crack cocaine. After controlling for confounders, male gender, age between 20 and 39 years, less than high school education, a history of a juvenile detention or imprisonment, to have a tattoo, bisexual orientation, to have an intra-venous drug user partner, to exchange sex for gifts, drugs or money, higher partners number, anal sex and a positive VDRL remained associated to the use of injected cocaine. The use of marihuana and snorted cocaine were strongly associated with the use of intravenous cocaine.

Conclusion: The higher prevalence of illicit drug use in this population reflects their higher risk behavior. The distribution of drugs used was approximately similar to those reported by household and school surveys in Brazil. Almost all characteristics that were associated with HIV infection were also associated with illicit drug use, particularly of

intravenous cocaine. The use of illicit drugs through other routes of administration was strongly associated with the use of intravenous cocaine.

KEY WORDS: prevalence, HIV, risk factors, IDU, illicit drug, cocaine

INTRODUCTION

Approximately 185 million people worldwide were using one or more illicit drugs between 2001-2003.¹ In Brazil, a home-based national survey showed 19.4% lifetime prevalence of any illicit drug use, marijuana of 6.9% and 2.3% of cocaine.² In Southern Brazil,² the lifetime prevalence of any illicit drug use was 17.1%.

Addictive disorders and drug abuse are ranked among the world leading causes of mortality and burden of diseases, mainly among men in developing countries.^{3,4} Among the problems elicited by illicit drug use, it is the new wave of the HIV/AIDS epidemics in the world. Approximately 10% of new HIV infections worldwide – and as high as 80% in some countries – are attributable to injecting drug use.^{5,6}

The estimates of frequency and characteristics of drug consumption come from the general and student populations,^{2,7,8} and participants from special settings (hospital, prison, juvenile center).⁹ These samples are unlikely to present the whole picture linking drug abuse and HIV/AIDS epidemics. In this report, we present the frequency of use and the characteristics associated with illicit drug use and identify risk factors for injecting drug use among individuals at higher risk for HIV infection.

METHODS

Data for this study came from a cross-sectional study of risk factors for HIV infection among subjects who tested for HIV at the three counseling centers in Porto Alegre, Brazil.¹⁰ The community center provides HIV testing to low-income people living in one district of the city. People attending the city and State centers come from the metropolitan area or other cities of the State or even from other States. The study was approved by the Ethical Committee of our institution and all participants gave consent to participate.

The characteristics of participants and details of the study have been published elsewhere.¹⁰ Briefly, subjects aged 12 years or older, screened for HIV between April and November of 1996, were eligible. Participants with two positive enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), cross-confirmed by indirect immunofluorescence, were considered HIV positive.

Socioeconomic and demographic characteristics, social and sexual behavior, and history of drug abuse were gathered with a pre-coded standardized questionnaire before the counseling section for sexually transmitted diseases (STDs), substance abuse, and high-risk behaviors for HIV transmission. The use of illicit drugs was addressed in the anonymous questionnaire through questions about the class of drug used (marihuana, crack, cocaine, solvents, and other drugs), and route of administration (smoking, snorting, inhalants, and injecting).

The following putative risk factors for HIV infection were collected: gender, age, race (self-assessed), schooling (years), tattoo, having been an inmate of juvenile detention center or prison, sexual orientation, age at first sexual intercourse, sexual partner uses injecting drugs, exchanging sex for drugs, gifts, goods or money, number of lifetime partners, anal intercourse, and syphilis (assessed by VDRL test). The cut-off for number of lifetime sexual partners was determined by the median of the distribution for

men (≥ 8) and women (≥ 3). The association of these characteristics with illicit drug use was investigated.

The outcomes related to the illicit drug use were based on the report of being a drug abuser of marijuana, cocaine, solvents/inhalants, amphetamine, and other illicit drugs. Cocaine consumption was classified into crack, snorted or injecting cocaine. Participant that informed to use cocaine by the three routes were classified at the higher risk option (injecting > snorted). Lifetime prevalence of drug use was based on use of at least once in a lifetime. Annual prevalence rate was calculated by the percentage of participants who have started or consumed an illicit drug at least once in the last twelve months prior to the survey. As drug users usually take more than one substance or use more than one route of administration, the overall prevalence for all illicit drugs together is not equal to the sum of the estimates for each individual drug category.

The sampling size (3,045 participants) was originally calculated for the study of risk factors for HIV infection, assuming an overall prevalence of HIV infection of 3% and of 6% among exposed subjects (with a power of 80% and a two-tailed significant level of 5%). In this regard, the power for this analysis is presumably higher, since the prevalence of illicit drug users was higher than the prevalence of HIV infected individuals.

Pearson chi-square test was used to evaluate the associations between the large set characteristics of the individuals included in the analysis and the pattern of use of different drugs and routes of drug administration. The concomitant use of non-injecting drugs was included in the analysis with intravenous drug use as the dependent variable. Prevalence ratios (PR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. The adjusted odds ratios were transformed into adjusted prevalence ratios according to the method of Zhang and Yu.¹¹

Multiple logistic regression with a hierarchical framework,¹² was used to examine the independent association between putative risk factors for injecting drug use. Figure 1 shows the relationship between the sets of variables and this outcome. At the first and most distal level are the sets of socioeconomic and demographic variables, followed by

sets of social and sexual behavior at the second level. The use of marihuana and snorted cocaine were included in the second level, to exploring if they were risk factors for using IV cocaine. Socioeconomic and demographic variables were adjusted for age, gender, and schooling to control for confounding factors at the first level, and these variables were carried into the second level as confounding factors¹². At the second level, the modeling selected all the sexual behavior variables presented at the univariate analysis, as well as the use of marihuana and snorted cocaine, as confounding variables in the association with injecting drug use. Finally, injecting drug use was analyzed taking into account all confounding variables selected at the first and second levels. All analysis were carried out through the Statistical Package for Social Science (version 11.5; SPSS, Chicago, IL.).¹³

RESULTS

A total of 2985 (98%), out of 3045 subjects who consented to participate were analyzed. Participants included 51.6% of males, who were aged 12 to 84 years, 74% lived in the capital of the State, and 10.7% were positive for HIV. In the sample, the lifetime prevalence of illicit drug use was 44.6%. Among them, 42.1% reported the use of marihuana, 28.5% of cocaine administered by any route, 8.3% of injecting cocaine, 3.7% of inhalants/solvents (shoemaker glue, and a mix of ether and chloroform, locally known as "lolo"), 1.4% of amphetamines, and 1% of crack cocaine. The prevalence of illicit drug consumption during the last year was 29.3% of marihuana and 6.8% of injecting cocaine. Among the drug abusers, 70.4% were current users of marihuana and 62.9% of injecting cocaine, and 53.6% shared needles or syringes. The injecting drug use reflects mostly cocaine abuse since only 9 participants injected other drugs instead of cocaine.

Lifetime prevalence consumption of any illicit drug was 52.8% for adolescents (<20 years), 54.1% for participants between 20-29 years, 38.8% for 30-39 years, and 20.1% for those aged 40 years old or over.

Table 1 shows that males were more likely to use most of the non-injecting drugs, as well as participants aged 12 to 29 years old. The use of all non-injecting illicit drugs decreased with age, and less than 9% of participants with forty years of age or more consumed any drug. Amphetamine and crack cocaine were the less consumed drugs, and no participant reported the use of heroin. Participants with a tattoo or those having been an inmate of a juvenile center or prison reported lower consumption of marihuana than snorted cocaine. Most of the characteristics related to unsafe sex behavior were associated with snorted and crack cocaine or amphetamines use. Approximately 30% of participants with homosexual orientation reported the use of marihuana, as well as the bisexual participants reported snorting cocaine (Table 1). Participants with an injecting drug user partner had the highest prevalence of snorted and crack cocaine use.

Table 2 shows an increased consumption of injecting drug use among men, aged 20-39 years old, with less than high school education, reporting a tattoo, having been an inmate of a juvenile center or prison, and with bisexual orientation. In addition, all unsafe sexual practices, as well as the consumption of marihuana and snorted cocaine, were associated with higher prevalence of injecting drug use. Table 2 also shows that there were strong (prevalence ratio ≥ 2.5) and independent association of some characteristics such as male gender, less than high school education, tattoo, having an injecting drug user partner, use of marihuana and snorted cocaine with injecting drug use. The participants that informed to snort cocaine were about thirty times more likely to inject drugs, and marihuana users were twenty times more prone to use injecting drugs than their counterparts who did not use these drugs.

DISCUSSION

This cross-sectional study reported a lifetime prevalence of 44.6% for any illicit drug use and 28.5% for cocaine consumption among individuals who volunteer to test anonymously for HIV in public facilities. Since the studied centers are the existing sites for voluntary testing for HIV infection in the city, the participants evaluated in this survey are representative of this particular group of individuals. However, this sample does not represent the whole population of drugs users and the results might not be applicable to them.

The reported prevalence of illicit drug consumption during lifetime in this study was considerably higher than 19.4%, described in the nationwide household survey for the Brazilian population interviewed at home.² Even the comparison of illicit drug use among young participants of this sample with students of a nationwide survey showed considerable differences, 54.1% versus 24.4%.⁸ Data from Southern Brazil pointed out that the most consumed illicit drugs were marihuana (8.4%), inhalants (4.0%), and cocaine (3.6%), while in our study marihuana (42.1%) was followed by cocaine (28.5%) and inhalants/solvents (3.7%).² The differences in the overall prevalence of illicit drug use and of preference of drugs observed in these surveys reflect the higher risk of behavior of individuals that look for anonymous HIV testing are engaged.

In Brazil, as in other countries in Latin America,¹⁴ cocaine is the most frequently illicit injecting drug used, which was confirmed in this study. Crack cocaine accounted for a small fraction of cocaine consumption, and most of injecting cocaine users also snorted cocaine. Probably, crack cocaine has become available in Porto Alegre only recently.¹⁵ Nevertheless evidence suggests that using crack is strongly associated with high-risk sexual behavior, thus contributing to the spread of HIV. Our findings confirmed that high-risk sexual behavior increases as substance abuse progresses from marihuana to cocaine.¹⁶

We have previously shown that shared use of syringes and needles increased 2.6 (95%CI 1.4–5.0) times the risk of HIV infection.¹⁰ However, those who injected drugs also presented high-risk sexual behavior, as a consequence of lacking of HIV infection risk perceptions, group norms and rituals.^{1,17} In a cross-sectional study it is not possible to establish a temporal association between exposure and outcome. Hence, characteristics associated to the injecting drugs, presented in Table 2, may be just proxies of other high-risk behaviors. Trading sex for drugs or money, have an injecting drug user as sexual partner, and being “high” during sex contribute to inconsistent or no condom use, which are characteristics highly prevalent among crack cocaine users^{18,19} and were reported for injecting drugs in this study.

A substantial number of illicit drug users exchange sex in order to obtain money for drug consumption, and trading sex is often seen as an alternative to criminal behavior to obtain cash or drugs.^{1,20}

We could find only a few reports showing the magnitude of the association of marihuana and snorted cocaine use with injecting drug use.²¹⁻²⁴ In this study we detected a very strong association, with adjusted odds ratios of 19.0 and 30.9, respectively, for marihuana and snorted cocaine, demonstrating that the use of “light” drugs are at least indicators or, even, risk factors for “heavier” drugs use.

Some potential limitations of our study should be taken into account in the interpretation of the results. Lifetime prevalence includes those who reported using an illicit drug, as well as those who have gone beyond simple experimentation with one of these drugs. Both kinds of drug users are likely to recall accurately the information. Even so, characteristics associated to the regular consumption of illicit drugs might be different among experimental and regular users of illicit drugs.²⁵ In such a case, these results were more likely to correspond to the long time users, since most of participants have been abusing of marihuana (70.4%) and injecting cocaine (62.3%) for the last five to ten years. Lifetime prevalence of illicit drug consumption indicates how drug classes become progressively used by a vulnerable population. In addition, household surveys are likely to

estimate marijuana consumption or cocaine abuse among the general population. However, injecting drug prevalence data obtained from household surveys and surveys conducted in schools tend to grossly underestimate such abuse, since individuals who use drugs frequently are not at school and surely are not prone to answer to questionnaires applied at the household.

The actual magnitude and the characteristics of illicit drug users are hardly detectable due to its clandestine nature.²⁶ Despite this, we reported the characteristics of drug users, the patterns of consumption and the risk behaviors associated with the drug use in a representative sample of people self-rated as at risk of HIV infection. These results might be useful to draw specific interventions targeting drug users, to prevent new cases of HIV and other sexually transmitted and blood born infections, as well as several others outcomes like delinquent behavior, conduct disorders, suicide attempts, depression and other psychiatric disorders.^{4,27-32}

Figure 1. Hierarchical framework of characteristics associated with injecting drug use.

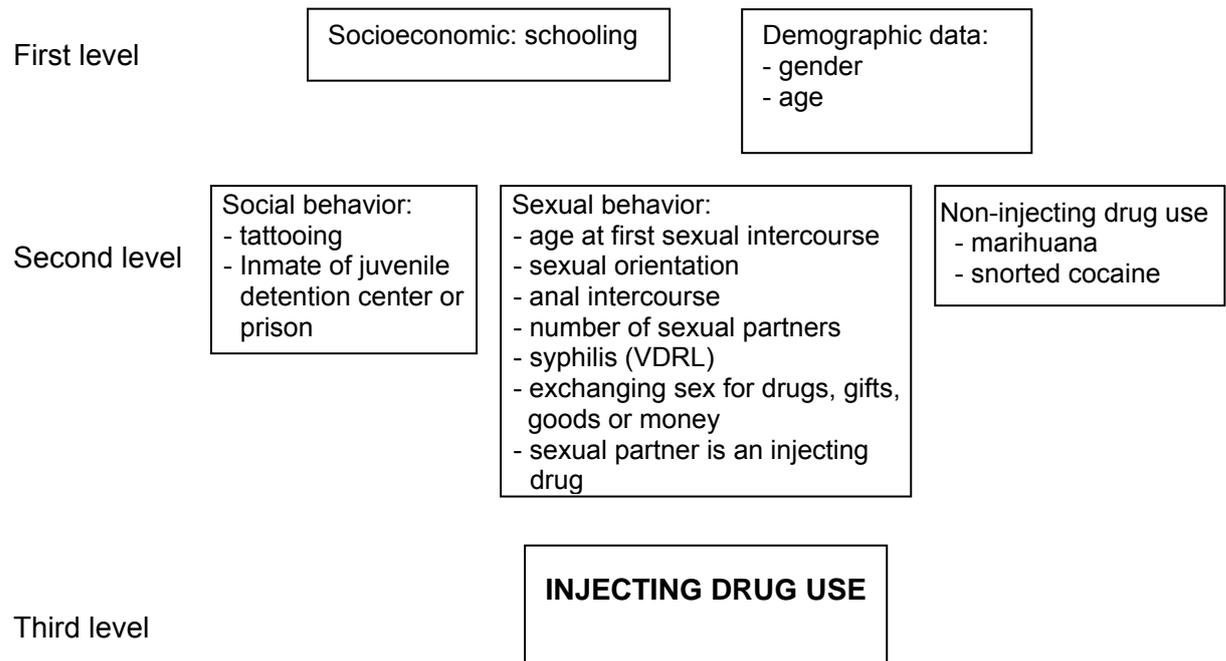


Table 1. The association between several characteristics and the use of different drugs by a non-injecting route (N and %)

Variable	Marihuana N (%)	Snorted cocaine N (%)	Crack cocaine N (%)	Solvents/ inhalants N (%)	Amphetamines N (%)
Gender					
Female	208 (14.4)	251(17.4)	8 (0.6)	56 (3.9)	13 (0.9)
Male	247 (16.1)	355 (23.1)	21 (1.4)	55 (3.6)	28 (1.8)
P value	0.2	<0.001	0.02	0.7	0.03
Age (years)					
<20	86 (18.0)	133 (27.8)	8 (1.7)	46 (9.6)	4 (0.8)
20-29	226 (18.0)	327 (26.0)	16 (1.3)	60 (4.8)	16 (1.3)
30-39	102 (13.3)	111 (14.4)	4 (0.5)	5 (0.6)	18 (2.3)
≥40	40 (8.4)	34 (7.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
P value	<0.001	<0.001	0.04	<0.001	0.03
Schooling (years)					
≥12	129 (21.0)	145 (24.1)	5 (0.8)	22 (3.7)	8 (1.3)
11	82 (15.5)	121 (22.8)	5 (0.9)	16 (3.0)	9 (1.7)
8-10	109 (14.1)	144 (18.5)	10 (1.3)	38 (4.9)	13 (1.7)
0-7	133 (12.5)	195 (18.2)	9 (1.8)	35 (3.3)	11 (1.0)
P value	<0.001	0.007	0.8	0.2	0.6
Skin color					
White	368 (15.9)	456 (20.0)	22 (0.9)	83 (3.6)	34 (1.5)
Non white	87 (13.3)	141 (21.4)	7 (1.1)	28 (4.3)	7 (1.1)
P value	0.11	0.4	0.8	0.4	0.4
Tattoo					
No	394 (15.5)	443 (17.4)	21 (0.8)	87 (3.4)	22 (0.9)
Yes	56 (13.8)	160 (39.2)	8 (2.0)	24 (5.9)	19 (4.7)
P value	0.4	<0.001	0.03	0.02	<0.001
Inmate of a juvenile detention center or prison					
No	430 (15.6)	533 (19.3)	24 (0.9)	101 (3.7)	32 (1.2)
Yes	21 (10.0)	70 (33.2)	5 (2.4)	9 (4.3)	8 (3.8)
P value	0.3	<0.001	0.03	0.7	0.001
Sexual orientation					
Heterosexual	360 (14.8)	459 (18.8)	19 (0.8)	93 (3.8)	28 (1.1)
Homosexual	23 (30.3)	15 (19.7)	0 (0.0)	2 (2.6)	2(2.6)
Bisexual	71 (15.8)	130 (28.9)	10 (2.2)	15 (3.3)	11 (2.4)
P value	0.001	<0.001	0.01	0.8	0.06
Age at first sexual intercourse					
≥15	294 (14.7)	339 (16.9)	8 (0.4)	59 (2.9)	23 (1.1)
≤14	161 (16.6)	267 (27.4)	21 (2.2)	52 (5.3)	18 (1.8)
P value	0.18	<0.001	<0.001	0.001	0.12
Current partner is an injecting drug user					
No	199 (14.4)	265 (19.1)	12 (0.9)	50 (3.6)	18(1.3)
Yes	30 (17.0)	48 (27.3)	8 (4.5)	8 (4.5)	3 (1.7)
Don't know	56 (16.9)	53 (16.0)	1 (0.3)	10 (3.0)	3(0.9)
Have no partner	165 (15.5)	233 (21.9)	8 (0.8)	43 (4.0)	16 (1.5)
P value	0.6	0.007	<0.001	0.8	0.8
Trade sex for gifts, drugs or money					

No	391 (15.1)	481 (18.6)	14 (0.5)	86 (3.3)	27 (1.0)
Yes	62 (16.4)	123 (32.4)	15 (3.9)	24 (6.3)	14 (3.7)
P value	0.5	<0.001	<0.001	0.004	<0.001
Number of lifetime sexual partners					
M<8/F<4	187 (15.1)	186 (15.0)	8 (0.6)	46 (3.7)	10 (0.8)
M>7/F>3	259 (15.4)	409 (24.3)	21(1.2)	62 (3.7)	31 (1.8)
P value	0.8	<0.001	0.104	0.97	0.02
Anal sex					
No	173 (13.9)	16.9 (16.9)	4 (0.3)	44 (3.5)	11 (0.9)
Yes	278 (16.3)	393 (23.0)	25 (1.5)	66 (3.9)	30 (1.8)
P value	0.07	<0.001	0.002	0.6	0.04
VDRL					
Negative	443 (15.6)	572 (20.1)	26 (0.9)	103 (3.6)	38 (1.3)
Positive	5 (6.8)	17 (23.0)	2 (2.7)	4 (5.4)	2 (2.7)
P value	0.04	0.5	0.12	0.4	0.3

Table 2. The association between several characteristics and the use of injection drug users (N and %, Prevalence Ratio– PR and 95% CI)

Variable	N	IV Cocaine use (%)	Crude PR (CI 95%)	Adjusted PR (CI 95%)
Gender*				
Female	1446	3.5	1.00	1.00
Male	1539	12.8	3.70 (2.74-5.01)	3.76 (2.83-4.95)
P value			<0.001	<0.001
Age (years)*				
<20	479	5.4	1.00	1.00
20-29	1256	9.5	1.75 (1.16-2.63)	1.82 (1.20-2.70)
30-39	770	10.4	1.91 (1.25-2.94)	1.90 (1.24-2.86)
≥40	478	4.6	0.85 (0.49-1.47)	0.77 (0.44-1.35)
P value			<0.001	<0.001
Schooling (years)*				
≥12	601	4.5	1.00	1.00
11	530	3.8	0.84 (0.48-1.48)	0.83 (0.46-1.45)
8-10	777	11.7	2.61 (1.72-3.95)	2.87 (1.92-4.20)
0-7	1072	10.1	2.24 (1.49-3.38)	2.55 (1.71-3.73)
P value			<0.001	<0.001
Tattoo*				
No	2552	5.6	1.00	1.00
Yes	408	25.7	4.63 (3.68-5.82)	3.46 (2.65-4.45)
P value			<0.001	<0.001
Inmate of a juvenile detention center or prison*				
No	2755	6.9	1.00	1.00
Yes	211	26.1	3.78 (2.90-4.93)	2.06 (1.42-2.93)
P value			<0.001	<0.001
Sexual orientation*				
Heterosexual	2441	6.6	1.00	1.00
Homosexual	76	2.6	0.40 (0.10-1.57)	0.09 (0.01-0.69)
Bisexual	450	18.4	2.78 (2.18-3.55)	1.23 (0.87-1.71)
P value			<0.001	0.03
Age at first sexual intercourse				
≥15	2011	5.3	1.00	1.00
≤14	974	14.4	2.70 (2.13-3.43)	1.28 (0.95-1.70)
P value			<0.001	0.11
Current partner is an injecting drug* user				
No	1388	8.1	1.00	1.00
Yes	176	22.2	2.75 (1.98-3.82)	3.57 (2.43-4.98)
Don't know	332	2.1	0.26 (0.12-0.56)	0.28 (0.13-0.62)
Have no partner	1066	8.3	1.03 (0.79-1.35)	0.99 (0.73-1.33)
P value			<0.001	<0.001
Trade sex for gifts, drugs or money*				
No	2585	6.0	1.00	1.00
Yes	380	23.9	3.97 (3.14-5.02)	2.31 (1.68-3.11)

P value			<0.001	<0.001
Number of lifetime sexual partners [^]				
M<8/F<4	1241	4.9	1.00	1.00
M>7/F>3	1685	10.9	2.22 (1.68-2.94)	1.48 (1.07-2.03)
P value			<0.001	0.02
Anal sex [^]				
No	1251	3.8	1.00	1.00
Yes	1709	11.7	3.11 (2.29-4.24)	1.61 (1.13-2.29)
P value			<0.001	0.01
VDRL [^]				
Negative	2847	7.9	1.00	1.00
Positive	74	18.9	2.39 (1.47-3.90)	2.2 (1.19-3.78)
P value			0.001	0.01
Marihuana [^]				
No	1721	0.7	1.00	1.00
Yes	1247	18.8	27.03 (15.20-48.05)	19.02 (10.76-32.09)
P value			<0.001	<0.001
Snorted cocaine [^]				
No	2138	0.7	1.00	1.00
Yes	834	27.3	44.66 (25.03-72.73)	30.85 (18.72-47.82)
P value			<0.001	<0.001

[^]PR adjusted for gender, age and schooling

[^]PR adjusted for all variables

REFERENCES

1. 2004 World Drug Report. United Nation Office on Drug and Crime. Available at http://www.unodc.org/unodc/en/world_drug_report.html
2. I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país : 2001 / E.A. Carlini, [et al.]. -- São Paulo : CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas : UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 2002. Outros autores: José Carlos F. Galduróz, Ana Regina Noto, Solange A. Nappo
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Assessment Collaborating Group. Selected major risk factor and global and regional burden of disease. Lancet. 2002;360:1347-1360.
4. O'Malley PM, Johnston LD. Unsafe driving by high school seniors: national trends from 1976 to 2001 in tickets and accidents after use alcohol, cannabis and other illegal drugs. J Stud Alcohol. 2003;64:305.
5. AIDS epidemic update – Dec 2004. Available at <http://www.unaids.org/wad2004/report.html>
6. Drug Use and HIV/AIDS – Fact Sheet – UN Special Session on HIV/AIDS – Global Crisis – Global Action (25-27 Jun 2001- NY). Available at http://www.un.org/ga/aids/ungassfactsheets/html/fsdruguse_en.pdf
7. Merline AC, O'Malley PM, Schulenberg JE, et al. Substance Use Among Adults 35 Years of Age: Prevalence, Adulthood Predictors, and Impact of Adolescent Substance Use. Am J Public Health. 2004;94:96-102.
8. Galduroz, JCF, Noto AR, Nappo SA. Trends in drug use among students in Brazil: analysis of four surveys in 1987, 1989, 1993 and 1997. Braz J Med Res. 2004;7:523-531.
9. Ferigolo M, Barbosa FS, Arbo E, et al. Drug use prevalence at FEBEM, Porto Alegre. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26:10-16.

10. Barcellos NT, Fuchs SC, Fuchs FD. Prevalence of and risk factors for HIV infection in individuals testing for HIV at counseling centers in Brazil. *Sex Transm Dis.* 2003 ;30:166-73.
11. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA.* 1998;280:1690-1691.
12. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997; 26:224–227.
13. SPSS for Windows: Release 11.5 Chicago: SPSS Inc., 2001.
14. Rodriguez CA, Marques LF, Touzé G. HIV and injection drug use in Latin America. *AIDS* 2002; 16 (suppl 3):S34–S41.
15. Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro Proietti AB, et al. The Dynamics of the Human Immunodeficiency Virus Epidemics in the South of Brazil: Increasing Role of Injection Drug Users. *Clin Infec Dis.* 2003;37(suppl 5):S376-381.
16. Merrill JC, Kleber HD, Shwartz M, et al. Cigarettes, alcohol, marijuana, other risk behaviors and American youth. *Drug Alcohol Depend.* 1999;56:205-212
17. Fernandez OFRL. A prática de injeções de drogas, uso comunitário de seringas e a redução de riscos ao HIV in Parker R, Bastos C, Galvão J, Pedrosa JS (orgs): *A AIDS no Brasil (1982-1992)* 2 ed., p 251. Rio de Janeiro, Co-edição ABIA, Relume Dumará, IMS, UERJ .(Coleção História Social da AIDS) 1994.
18. Timpson SC, Williams ML, Bowen AM, et al. Condom use behavior in HIV-infected African American crack cocaine users. *Substance Abuse* 2003;24:211-217.
19. Booth RE, Kwiatkowski CF, Chitwood DD. Sex related HIV risk behaviors: differential risks among injection drug users, crack smokers, and injection drug users who smoke crack. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;58:219-226.
20. Ross MW, Williams ML. Sexual behavior and illicit drug use. *Annu Rev Sex Res.* 2001;12:290-310.

21. Mackesy-Amiti ME, Fendrich M, Goldstein PJ. Sequence of drug use among serious drug users: typical vs atypical progression. *Drug Alcohol Depend.* 1997 May 2;45(3):185-96.
22. Walker DD, Venner K, Hill DE, et al. A comparison of alcohol and drugs disorders: Is there evidence for a developmental sequence of drug abuse? *Addict Behav.* 2004 Jun;29(4):817-23.
23. van der Meer Sanchez Z, Nappo SA. [Progression on drug use and its intervening factors among crack users]. *Rev Saude Publica.* 2002 Aug;36(4):420-30.
24. Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, et al. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA.* 2003;289:427-433.
25. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman J G, et al. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2003: Volume II, College students and adults ages 19-45. 2004 (NIH Publication No. 04-5508). Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse.).
26. Global Illicit Drug Trends 2003 United Nation Office on Drug and Crime. Available at http://www.unodc.org/unodc/pdf/report_2003-06-1_executive_summary.pdf
27. Borowsky IW, Ireland M, Resnick MD. Adolescent suicide attempts: risks and protectors. *Pediatrics.* 2001;107:485-493.
28. Inciardi JA, Surratt HL. Drug use, street crime, and sex-trading among cocaine-dependent women: implications for public health and criminal justice policy. *J Psychoactive Drugs.* 2001;33:379-389.
29. Frischer M, Green ST, Goldberg D. Substance abuse related mortality: a worldwide review . Vienna: United Nations International Drug Control Programme; 1994.
30. Hulse G, English D, Milne E, Holman C. The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction* 1999; 94: 221-30.
31. Aust R, Sharp C, Goulden C (2002). Prevalence of Drug Use: Key findings from the 2001/02 British Crime Survey. Home Office Research Findings. London: Home Office.

32. Kandel DB, Huang FY, Davis M. Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. *Drug and Alcohol Depend.* 2001;64:233-41

PREVALÊNCIA E CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS AO USO DE DROGAS ILÍCITAS EM INDIVÍDUOS TESTADOS PARA O HIV EM CENTROS DE ACONSELHAMENTO NO SUL DO BRASIL

Nêmora Tregnago Barcellos, MD,MSc,^{a,b} Sandra Costa Fuchs, MD, PhD,^{b,c} and Flávio Danni Fuchs, MD, PhD^{b,d}

^a Secretaria da Saúde, RS, Brasil;

^b Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas;

^c Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina;

^d Divisão de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Título resumido: Características associadas ao uso de drogas ilícitas em Centros de Aconselhamento do Sul do Brasil

Este estudo foi financiado, em parte, com recursos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pela Fundação Fogarty, e, parcialmente, pelo CNPq (Conselho Nacional de Pesquisa).

Endereço para correspondência:

Nêmora Tregnago Barcellos

Rua Fonseca Guimarães, 205

Porto Alegre, RS, Brasil

CEP – 90 880-210

FAX: +55 51 3233 1604

E-mail: nemoratb@terra.com.br

SUMÁRIO

Introdução: A disseminação da epidemia de HIV/AIDS é uma das principais conseqüências do uso de drogas ilícitas, particularmente do uso de drogas injetáveis.

Objetivo: Investigar características associadas ao uso de drogas ilícitas e de drogas injetáveis entre indivíduos expostos a riscos para a infecção pelo HIV.

Métodos: Um estudo transversal foi conduzido para avaliar a prevalência de uso de drogas ilícitas e para investigar fatores de risco para esse uso, entre indivíduos testados voluntariamente para o HIV, em serviços públicos de testagem. Fatores de risco para o abuso de drogas foram investigados através de questionário anônimo e pré-codificado. Riscos brutos e ajustados para o uso de drogas injetáveis foram calculados com a utilização de abordagem hierarquizada em modelos de regressão logística.

Resultados: 2985 indivíduos foram estudados. 51,6% (idade entre 12 e 84 anos) eram homens. A prevalência na vida de uso de drogas ilícitas foi de 44,6%. Entre usuários de drogas, 42,1% haviam consumido maconha, 28,5% cocaína cheirada, 8,3% cocaína injetável, 3,7% haviam usado inalantes/solventes, 1,4% anfetaminas e 1% haviam fumado crack. Após o controle para fatores de confusão, gênero masculino, idade entre 20 e 39 anos, educação inferior ao segundo grau completo, história de permanência em centro de detenção juvenil ou prisão, ter uma tatuagem, orientação bissexual, ter companheiro usuário de drogas injetáveis, trocar sexo por presente, dinheiro ou drogas, ter tido um número maior de parceiros, praticar sexo anal e apresentar um VDRL positivo se mantiveram associados ao uso de cocaína injetável. Os usos de maconha e cocaína cheirada se mostraram fortemente associados ao uso de cocaína injetável.

Conclusão: A maior prevalência de uso de drogas nesta população reflete seu comportamento de maior risco. A distribuição de drogas utilizadas foi similar àquela reportada em inquérito domiciliar e em estudos realizados em escolas do Brasil. Quase todas as características associadas à infecção pelo HIV também estavam associadas ao

uso de drogas ilícitas e, em particular, ao uso de cocaína injetável. O uso de drogas ilícitas por via não injetável estava fortemente associado ao uso de cocaína injetável.

UNITERMOS: prevalência, fatores de risco, UDI, drogas ilícitas, cocaína

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 185 milhões de pessoas ao redor do mundo estavam usando uma ou mais drogas ilícitas entre 2001 e 2003.¹ No Brasil, um estudo nacional realizado em domicílios mostrou uma prevalência de uso na vida de 19,4% para qualquer droga ilícita, de 6,9% para maconha e de 2,3% para cocaína.² No Sul do Brasil,² o uso de drogas na vida foi de 17,1% neste mesmo estudo.

Distúrbios de adição e abuso de drogas estão relacionados entre as principais causas para a mortalidade e para a carga de doenças, principalmente entre homens e em países em desenvolvimento.^{3,4} Entre os problemas decorrentes do uso de drogas ilícitas está a onda de recrudescimento da epidemia de HIV/AIDS no mundo. Aproximadamente 10% das novas infecções pelo HIV no mundo – chegando a 80% em alguns países – são atribuíveis ao uso de drogas injetáveis.^{5,6}

As estimativas de frequência e características do consumo de drogas se originam da população em geral, de dados colhidos entre estudantes,^{7,8} ou de populações acessadas em locais especiais (hospitais, prisões, centros de detenção juvenis).⁹ Estas amostras dificilmente retratam o quadro geral que liga o uso de drogas e a epidemia de HIV/AIDS. Neste estudo, apresentamos a frequência de uso e as características associadas com o uso de drogas ilícitas e identificamos fatores de risco para o uso de drogas injetáveis entre indivíduos expostos a risco para a infecção pelo HIV.

MÉTODOS

Os dados analisados se originam de um estudo transversal de fatores de risco para a infecção pelo HIV entre indivíduos testados em três centros de testagem com aconselhamento de Porto Alegre, Brasil.¹⁰ Um centro “comunitário” oferece testes anti-HIV para indivíduos de baixa renda que habitam o bairro em que o serviço se localiza. Pessoas que procuram os dois outros centros, um estadual e outro municipal, vêm de toda a área metropolitana, de outros municípios do estado e mesmo de outros estados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição e todos os participantes consentiram na participação.

As características dos participantes e detalhes do estudo de origem foram anteriormente publicados.¹⁰ Resumidamente, indivíduos com 12 anos de idade ou mais, submetidos a triagem para o HIV entre Abril e Novembro de 1996 foram considerados elegíveis para o estudo. Participantes com dois (*enzyme-linked immunosorbent assays* – ELISAs) positivos, confirmados por imunofluorescência indireta foram considerados positivos para o HIV.

Dados sobre características socioeconômicas e demográficas, o comportamento social e sexual e a história de abuso de drogas foram colhidos através de um questionário padrão pré-codificado antes da atividade de aconselhamento para doenças sexualmente transmissíveis (DST), uso de drogas e comportamentos de risco para a transmissão do HIV. O uso de drogas ilícitas foi abordado no questionário por questões sobre tipo de droga usada (maconha, cocaína, solventes e outras drogas) bem como sobre a via de administração (inalatória, por aspiração nasal, fumada, injetável).

Os seguintes prováveis fatores de risco para a infecção pelo HIV foram investigados: gênero, idade, cor da pele (auto-aferida), escolaridade (anos), tatuagem, história de passagem por centro de detenção juvenil ou prisão, orientação sexual, idade da primeira relação sexual, companheiro usuários de drogas injetáveis, troca de sexo por presentes, dinheiro ou drogas, número de parceiros sexuais na vida, prática de sexo anal

e sífilis (por um teste de VDRL). O ponto de corte para o número de parceiros na vida foi estabelecido pela mediana de distribuição para homens (≥ 8) e para mulheres (≥ 3). A associação das características citadas com o uso de drogas ilícitas foi analisada.

Os desfechos relacionados ao uso de drogas ilícitas foram baseados no relato de ser usuário de maconha, cocaína, solventes/inalantes, anfetaminas e outras drogas ilícitas. A cocaína consumida foi classificada em crack, cocaína cheirada e cocaína injetável. Participantes que informavam o uso das três vias foram classificados como usuários da via de maior risco (injetável > cheirada). A prevalência na vida do uso de drogas foi baseada no uso de pelo menos uma vez na vida. A taxa de prevalência anual foi calculada a partir da porcentagem de participantes que haviam iniciado o uso ou consumido uma droga ilícita pelo menos uma vez nos 12 meses que antecederam o estudo. Como usuários de drogas em geral consomem mais do que uma substância, ou utilizam mais de uma via de administração, a prevalência total de todas as drogas ilícitas juntas é diferente da soma das estimativas de cada droga individualmente.

O tamanho da amostra (3045 participantes) foi originalmente calculado para o estudo de fatores de risco para a infecção pelo HIV assumindo uma prevalência geral da infecção pelo HIV de 3% e de 6% entre os indivíduos expostos (com poder de 80% e nível de significância bicaudal de 5%). Em relação a isso, o poder da análise atual é presumivelmente maior, uma vez que a prevalência de usuários de drogas ilícitas foi maior do que a prevalência de indivíduos infectados pelo HIV.

O qui-quadrado de Pearson foi utilizado para testar as associações entre as características dos indivíduos incluídos na análise e a forma de uso de diferentes drogas bem como sua via de administração. O uso concomitante de drogas não injetáveis foi incluído na análise, com o uso de drogas intravenosas como variável dependente. As razões de prevalência (RP) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram calculadas. Os *odds ratios* ajustados foram transformados em razão de prevalência ajustada de acordo com o método de Zhang e Yu.¹¹

A regressão logística múltipla, com um modelo hierarquizado¹² foi utilizada para examinar a associação independente de prováveis fatores de risco para o uso de drogas injetáveis. A Figura 1 mostra a relação entre os diferentes grupos de variáveis e o desfecho. No primeiro e mais distal nível se encontra o grupo de variáveis representativas de características socioeconômicas e demográficas seguidas de variáveis relativas ao comportamento social e sexual, no segundo nível. Os usos de maconha e cocaína cheirada foram incluídos no segundo nível com o objetivo de avaliar se os mesmos eram fatores de risco para o uso de cocaína intravenosa. Variáveis socioeconômicas e demográficas foram ajustadas para gênero, idade e escolaridade para controlar fatores de confusão no primeiro nível e estas variáveis foram levadas ao segundo nível, também como fatores de confusão¹². No segundo nível, o modelo selecionou todas as variáveis representativas de comportamento sexual apresentadas na análise univariada, assim como o uso de maconha e cocaína cheirada, como variáveis de confusão na associação com o uso de drogas injetáveis. Finalmente, o uso de drogas injetáveis foi analisado levando em conta todas as variáveis de confusão selecionadas no primeiro e no segundo nível. A análise foi realizada através do *Statistical Package for Social Science* (versão 11.5; SPSS, Chicago, IL.).¹³

RESULTADOS

Um total de 2985 (98%), de 3045 indivíduos que consentiram em participar do estudo, foi analisado. Participantes incluíam 5,6% de homens, com idade entre 12 e 84 anos, 74% viviam na capital, e 11,7% eram positivos para o HIV. Na amostra, a prevalência de uso de drogas ilícitas na vida foi de 44,6%. Entre eles, 42,1% relataram o uso de maconha, 28,5% o uso de cocaína em geral, 8,3% cocaína injetável, 3,7% inalantes/solventes (cola de sapateiro e uma mistura de éter com clorofórmio conhecida como “loló”), 1,4% anfetaminas e 1% crack. A prevalência anual de consumo de drogas ilícitas foi de 29,3% para a maconha e 6,8% para cocaína injetável. Entre os usuários de drogas, 70,4% eram usuários atuais de maconha, 62,9% de cocaína injetável e 53,6% havia compartilhado seringas e agulhas no uso de drogas. O uso de drogas injetáveis reflete predominantemente o uso de cocaína uma vez que apenas 9 participantes referiram o uso de outra droga injetável.

A prevalência de consumo de qualquer droga na vida foi de 52,8% entre adolescentes (<20 anos), 54,1% para participantes entre 20 e 29 anos, 38,8% entre 30 e 39 anos e de 20,1% entre aqueles com idade superior ou igual a 40 anos.

Tabela 1 mostra que participantes do gênero masculino tinham mais probabilidade de usar a maioria das drogas não injetáveis assim como aqueles com idade entre 12 e 29 anos. O uso de drogas não injetáveis decresceu com a idade e menos de 9% dos participantes com 40 ou mais anos de idade referiram o consumo de qualquer droga. As anfetaminas e o crack foram as drogas menos consumidas e nenhum participante referiu o uso de heroína. Participantes com tatuagens e aqueles que referiam passagem por centro de detenção juvenil ou prisão relatavam um consumo menor de maconha em relação ao uso de cocaína cheirada. A maioria das características relacionadas com comportamento sexual de risco estava associada ao uso de cocaína cheirada, crack ou anfetaminas. Aproximadamente 30% dos participantes com orientação homossexual reportavam o uso de maconha assim como os bissexuais referiam um maior uso de

cocaína cheirada (Tabela 1). Participantes com parceiro sexual usuário de drogas injetáveis tinham a maior prevalência de uso de cocaína cheirada ou de crack.

A Tabela 2 mostra um consumo aumentado de drogas injetáveis entre os homens, entre os participantes com idade entre 20 e 39 anos, com instrução inferior ao segundo grau incompleto, que portavam uma tatuagem, que relatavam passagem por centro de detenção juvenil ou prisão e naqueles com orientação bissexual. Adicionalmente, todas as práticas sexuais não seguras, assim como o consumo de maconha e de cocaína intranasal estiveram associadas a uma prevalência maior de uso de drogas injetáveis. A Tabela 2 também mostra uma associação forte e independente (razão de prevalência ≥ 2.5) de algumas características tais como gênero masculino, educação inferior ao segundo grau completo, tatuagem, ter um companheiro usuário de drogas injetáveis e uso de maconha ou cocaína cheirada com o uso de drogas injetáveis. Os participantes que informavam o uso de cocaína cheirada tinham uma probabilidade de serem usuários de cocaína injetável igual a trinta vezes aquela encontrada nos que não usavam cocaína cheirada, enquanto que aqueles que fumavam maconha tinham vinte vezes mais probabilidade de usar cocaína injetável quando comparados aos que não usavam maconha.

DISCUSSÃO

Este estudo transversal mostra uma prevalência de uso de qualquer droga ilícita na vida de 44,6% e um consumo de cocaína por 28,5% entre indivíduos que realizam teste anti-HIV voluntária e anonimamente em serviços públicos. Como os três centros estudados são os únicos que oferecem testagem anônima e voluntária na cidade de Porto Alegre, os participantes avaliados são representativos deste grupo especial de indivíduos. Entretanto, esta amostra não representa a população total de usuários de drogas e os resultados não devem ser aplicados a ela.

A prevalência de consumo de drogas ilícitas na vida, reportada por este estudo, foi consideravelmente maior que os 19,4% descritos em um inquérito brasileiro nacional no qual a população foi entrevistada em seus domicílios.² Mesmo a comparação do uso de drogas ilícitas entre participantes jovens deste estudo, com uma amostra de estudantes de todo o país mostra considerável diferença, 54,1% *versus* 24,4%.⁸ Dados do referido estudo, relativos ao sul do Brasil mostram que as drogas mais consumidas são a maconha (8,4%), os inalantes (4,0%), e a cocaína (3,6%), enquanto em nossa análise a maconha (42,1%) foi seguida pela cocaína (28,5%) e pelos inalantes/solventes (3,7%).² As diferenças na prevalência geral de uso de drogas ilícitas e as preferências observadas em relação às drogas refletem o alto nível de risco a que se expõem os indivíduos que procuram testagem anti-HIV anônima e com aconselhamento.

No Brasil, assim como em outros países da América Latina,¹⁴ a cocaína é a droga injetável mais frequentemente utilizada, o que foi confirmado neste estudo. O crack representou uma fração pequena do uso de cocaína e a maioria dos usuários de cocaína injetável também faziam uso de cocaína intra-nasal. Provavelmente o crack chegou em Porto Alegre apenas recentemente.¹⁵ Não obstante, as evidências sugerem que o uso de crack está fortemente associado a comportamentos sexuais de risco, contribuindo para a transmissão sexual do HIV. Nossos achados confirmam que comportamentos sexuais de

risco aumentam a medida que as substâncias usadas progridem da maconha para a cocaína.¹⁶

Nós mostramos previamente que o compartilhamento de seringas e agulhas aumenta em 2,6 (IC 95% 1,4-5,0) vezes o risco de infecção pelo HIV.¹⁰ Entretanto, aqueles que injetavam drogas também apresentavam comportamento sexual de risco como consequência da falta de percepção de risco, de normas de grupos e rituais no uso de drogas.^{1,17} Em um estudo transversal, não é possível estabelecer uma associação temporal entre a exposição e o desfecho. Portanto, as características associadas ao uso de drogas injetáveis, apresentadas na Tabela 2, podem ser apenas representações de outros comportamentos de risco. A troca de sexo por dinheiro ou drogas, ter um companheiro usuário de drogas e estar “alto” durante as relações sexuais contribuem ao uso inconsistente de preservativos, e são práticas altamente prevalente entre usuários de crack^{18,19} e são identificadas em usuários de drogas injetáveis neste estudo.

Um número substancial de usuários de drogas ilícitas troca sexo por dinheiro ou drogas para financiar seu consumo. Nesta circunstância, a troca/venda de sexo é vista como uma alternativa a prática de delitos com a finalidade de obter recursos para a compra de drogas.^{1,20}

Nós conseguimos identificar apenas alguns relatos mostrando a magnitude da associação do uso de maconha e de cocaína intra-nasal com o consumo de drogas injetáveis.²¹⁻²⁴ Neste estudo, foi detectada uma associação forte, com razão de prevalência ajustada de 19.0 e 30.9, respectivamente para maconha e cocaína cheirada, demonstrando que o uso de drogas “leves” são pelo menos indicadores ou mesmo fatores de risco para o uso de drogas mais “pesadas”.

Algumas limitações potenciais de nosso estudo devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A prevalência de uso na vida inclui aqueles que referiam o uso regular de uma droga ilícita bem como aqueles que não passaram da simples experimentação de estas drogas. Ambos os tipos de usuários são capazes de lembrar e fornecer informação acurada. Ainda assim, características associadas ao consumo

regular de drogas ilícitas devem ser diferentes naqueles usuários freqüentes em comparação com um indivíduo que apenas experimentou uma droga.²⁵ Nesse caso, os resultados encontrados tem probabilidade maior de corresponderem aos usuários regulares uma vez que a maior parte dos participantes refere uso de maconha (70,4%) e de cocaína injetável (62,3%) pelos últimos cinco a dez anos. A prevalência de uso de drogas na vida indica como as diferentes drogas vão sendo usadas progressivamente pelas populações vulneráveis. Adicionalmente, enquanto inquéritos domiciliares são capazes de estimar o uso de maconha ou cocaína na população em geral, a prevalência do abuso de drogas injetáveis tende a ser grosseiramente sub-estimada uma vez que estes indivíduos frequentemente estão fora da escola e certamente não disponíveis para responder a questionários aplicados em seus domicílios.

A magnitude real do uso de drogas e as características dos usuários são dificilmente detectáveis devido ao caráter clandestino do uso de drogas.²⁶ Apesar disso, nós descrevemos as características dos usuários de drogas, as formas de consumo e os comportamentos de risco associados ao uso de drogas em uma amostra representativa de indivíduos que se auto-avaliam em risco para a infecção pelo HIV. Estes resultados podem ser úteis no planejamento de intervenções específicas dirigidas a usuários de drogas no sentido de prevenir novas infecções pelo HIV e por outros agentes transmitidos através do sangue e das relações sexuais desprotegidas assim como outros desfechos como a delinqüência, as desordens ligadas à condução de veículos, as tentativas de suicídios, a depressão e outras doenças psiquiátricas.^{4,27-32}

Figura 1. Modelo hierarquizado das características associadas com o uso de drogas



Tabela 1. Associação entre diferentes características e o uso de distintas drogas não injetáveis (N e %)

Variável	Maconha N (%)	Cocaína cheirada N (%)	Crack N (%)	Solventes/ inhalantes N (%)	Anfetaminas N (%)
Gênero					
Feminino	208 (14,4)	251(17,4)	8 (0,6)	56 (3,9)	13 (0,9)
Masculino	247 (16,1)	355 (23,1)	21 (1,4)	55 (3,6)	28 (1,8)
Valor de P	0,2	<0,001	0,02	0,7	0,03
Idade (anos)					
<20	86 (18,0)	133 (27,8)	8 (1,7)	46 (9,6)	4 (0,8)
20-29	226 (18,0)	327 (26,0)	16 (1,3)	60 (4,8)	16 (1,3)
30-39	102 (13,3)	111 (14,4)	4 (0,5)	5 (0,6)	18 (2,3)
≥40	40 (8,4)	34 (7,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,6)
Valor de P	<0,001	<0,001	0,04	<0,001	0,03
Anos de escola					
≥12	129 (21,0)	145 (24,1)	5 (0,8)	22 (3,7)	8 (1,3)
11	82 (15,5)	121 (22,8)	5 (0,9)	16 (3,0)	9 (1,7)
8-10	109 (14,1)	144 (18,5)	10 (1,3)	38 (4,9)	13 (1,7)
0-7	133 (12,5)	195 (18,2)	9 (1,8)	35 (3,3)	11 (1,0)
Valor de P	<0,001	0,007	0,8	0,2	0,6
Cor da pele					
Branca	368 (15,9)	456 (20,0)	22 (0,9)	83 (3,6)	34 (1,5)
Não branca	87 (13,3)	141 (21,4)	7 (1,1)	28 (4,3)	7 (1,1)
Valor de P	0,11	0,4	0,8	0,4	0,4
Tatuagem					
Não	394 (15,5)	443 (17,4)	21 (0,8)	87 (3,4)	22 (0,9)
Sim	56 (13,8)	160 (39,2)	8 (2,0)	24 (5,9)	19 (4,7)
Valor de P	0,4	<0,001	0,03	0,02	<0,001
Interno em centro de detenção juvenil ou prisão					
Não	430 (15,6)	533 (19,3)	24 (0,9)	101 (3,7)	32 (1,2)
Sim	21 (10,0)	70 (33,2)	5 (2,4)	9 (4,3)	8 (3,8)
Valor de P	0,3	<0,001	0,03	0,7	0,001
Orientação sexual					
Heterossexual	360 (14,8)	459 (18,8)	19 (0,8)	93 (3,8)	28 (1,1)
Homossexual	23 (30,3)	15 (19,7)	0 (0,0)	2 (2,6)	2(2,6)
Bissexual	71 (15,8)	130 (28,9)	10 (2,2)	15 (3,3)	11 (2,4)
Valor de P	0,001	<0,001	0,01	0,8	0,06
Idade da primeira relação					
≥15	294 (14,7)	339 (16,9)	8 (0,4)	59 (2,9)	23 (1,1)
≤14	161 (16,6)	267 (27,4)	21 (2,2)	52 (5,3)	18 (1,8)
Valor de P	0,18	<0,001	<0,001	0,001	0,12
Parceiro usuário de drogas injetáveis					
Não	199 (14,4)	265 (19,1)	12 (0,9)	50 (3,6)	18(1,3)
Sim	30 (17,0)	48 (27,3)	8 (4,5)	8 (4,5)	3 (1,7)
Não sei	56 (16,9)	53 (16,0)	1 (0,3)	10 (3,0)	3(0,9)
Não tenho parceiro	165 (15,5)	233 (21,9)	8 (0,8)	43 (4,0)	16 (1,5)
Valor de P	0,6	0,007	<0,001	0,8	0,8
Troca de sexo por presentes, dinheiro ou drogas					

Não	391 (15,1)	481 (18,6)	14 (0,5)	86 (3,3)	27 (1,0)
Sim	62 (16,4)	123 (32,4)	15 (3,9)	24 (6,3)	14 (3,7)
Valor de P	0,5	<0,001	<0,001	0,004	<0,001
Numero de parceiros sexuais na vida					
H<8/F<4	187 (15,1)	186 (15,0)	8 (0,6)	46 (3,7)	10 (0,8)
H>7/F>3	259 (15,4)	409 (24,3)	21(1,2)	62 (3,7)	31 (1,8)
Valor de P	0,8	<0,001	0,104	0,97	0,02
Sexo anal					
Não	173 (13,9)	16,9 (16,9)	4 (0,3)	44 (3,5)	11 (0,9)
Sim	278 (16,3)	393 (23,0)	25 (1,5)	66 (3,9)	30 (1,8)
Valor de P	0,07	<0,001	0,002	0,6	0,04
VDRL					
Negativo	443 (15,6)	572 (20,1)	26 (0,9)	103 (3,6)	38 (1,3)
Positivo	5 (6,8)	17 (23,0)	2 (2,7)	4 (5,4)	2 (2,7)
Valor de P	0,04	0,5	0,12	0,4	0,3

Tabela 2. Associação entre diferentes características e o uso de drogas injetáveis (N and %, Razão de Prevalência – RP e IC 95%)

Variável	N	Uso de cocaine EV (%)	RP bruta (IC 95%)	RP Ajustada (IC 95%)
Gênero*				
Feminino	1446	3,5	1,00	1,00
Masculino	1539	12,8	3,70 (2,74-5,01)	3,76 (2,83-4,95)
Valor de P			<0,001	<0,001
Idade (anos)*				
<20	479	5,4	1,00	1,00
20-29	1256	9,5	1,75 (1,16-2,63)	1,82 (1,20-2,70)
30-39	770	10,4	1,91 (1,25-2,94)	1,90 (1,24-2,86)
≥40	478	4,6	0,85 (0,49-1,47)	0,77 (0,44-1,35)
Valor de P			<0,001	<0,001
Anos de escola*				
≥12	601	4,5	1,00	1,00
11	530	3,8	0,84 (0,48-1,48)	0,83 (0,46-1,45)
8-10	777	11,7	2,61 (1,72-3,95)	2,87 (1,92-4,20)
0-7	1072	10,1	2,24 (1,49-3,38)	2,55 (1,71-3,73)
Valor de P			<0,001	<0,001
Tatuagem*				
Não	2552	5,6	1,00	1,00
Sim	408	25,7	4,63 (3,68-5,82)	3,46 (2,65-4,45)
Valor de P			<0,001	<0,001
Interno em centro de detenção juvenil ou prisão*				
Não	2755	6,9	1,00	1,00
Sim	211	26,1	3,78 (2,90-4,93)	2,06 (1,42-2,93)
Valor de P			<0,001	<0,001
Orientação sexual*				
Heterossexual	2441	6,6	1,00	1,00
Homossexual	76	2,6	0,40 (0,10-1,57)	0,09 (0,01-0,69)
Bissexual	450	18,4	2,78 (2,18-3,55)	1,23 (0,87-1,71)
Valor de P			<0,001	0,03
Idade da primeira relação*				
≥15	2011	5,3	1,00	1,00
≤14	974	14,4	2,70 (2,13-3,43)	1,28 (0,95-1,70)
Valor de P			<0,001	0,11
Parceiro usuário de drogas injetáveis*				
Não	1388	8,1	1,00	1,00
Sim	176	22,2	2,75 (1,98-3,82)	3,57 (2,43-4,98)
Não sei	332	2,1	0,26 (0,12-0,56)	0,28 (0,13-0,62)
Não tenho parceiro	1066	8,3	1,03 (0,79-1,35)	0,99 (0,73-1,33)
Valor de P			<0,001	<0,001
Troca de sexo por presentes, dinheiro ou drogas*				

Não	2585	6,0	1,00	1,00
Sim	380	23,9	3,97 (3,14-5,02)	2,31 (1,68-3,11)
Valor de P			<0,001	<0,001
Numero de parceiros na vida [^]				
H<8/F<4	1241	4,9	1,00	1,00
H>7/F>3	1685	10,9	2,22 (1,68-2,94)	1,48 (1,07-2,03)
Valor de P			<0,001	0,02
Sexo anal [^]				
Não	1251	3,8	1,00	1,00
Sim	1709	11,7	3,11 (2,29-4,24)	1,61 (1,13-2,29)
Valor de P			<0,001	0,01
VDRL [^]				
Negativo	2847	7,9	1,00	1,00
Positivo	74	18,9	2,39 (1,47-3,90)	2,2 (1,19-3,78)
Valor de P			0,001	0,01
Maconha [^]				
Não	1721	0,7	1,00	1,00
Sim	1247	18,8	27,03 (15,20-48,05)	19,02 (10,76-32,09)
Valor de P			<0,001	<0,001
Cocaina cheirada [^]				
Não	2138	0,7	1,00	1,00
Sim	834	27,3	44,66 (25,03-72,73)	30,85 (18,72-47,82)
Valor de P			<0,001	<0,001

^{*}RP ajustada para gênero, idade e anos de escola

[^]RP ajustada para todas as variáveis

REFERÊNCIAS

1. 2004 World Drug Report. United Nation Office on Drug and Crime. Available at http://www.unodc.org/unodc/en/world_drug_report.html
2. I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país : 2001 / E.A. Carlini, [et al.]. -- São Paulo : CEBRID – Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas : UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, 2002. Outros autores: José Carlos F. Galduróz, Ana Regina Noto, Solange A. Nappo
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Assessment Collaborating Group. Selected major risk factor and global and regional burden of disease. Lancet. 2002;360:1347-1360.
4. O'Malley PM, Johnston LD. Unsafe driving by high school seniors: national trends from 1976 to 2001 in tickets and accidents after use alcohol, cannabis and other illegal drugs. J Stud Alcohol. 2003;64:305.
5. AIDS epidemic update – Dec 2004. Available at <http://www.unaids.org/wad2004/report.html>
6. Drug Use and HIV/AIDS – Fact Sheet – UN Special Session on HIV/AIDS – Global Crisis – Global Action (25-27 Jun 2001- NY). Available at http://www.un.org/ga/aids/ungassfactsheets/html/fsdruguse_en.pdf
7. Merline AC, O'Malley PM, Schulenberg JE, et al. Substance Use Among Adults 35 Years of Age: Prevalence, Adulthood Predictors, and Impact of Adolescent Substance Use. Am J Public Health. 2004;94:96-102.
8. Galduroz, JCF, Noto AR, Nappo SA. Trends in drug use among students in Brazil: analysis of four surveys in 1987, 1989, 1993 and 1997. Braz J Med Res. 2004;7:523-531.
9. Ferigolo M, Barbosa FS, Arbo E, et al. Drug use prevalence at FEBEM, Porto Alegre. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26:10-16.

10. Barcellos NT, Fuchs SC, Fuchs FD. Prevalence of and risk factors for HIV infection in individuals testing for HIV at counseling centers in Brazil. *Sex Transm Dis.* 2003 ;30:166-73.
11. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA.* 1998;280:1690-1691.
12. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997; 26:224–227.
13. SPSS for Windows: Release 11.5 Chicago: SPSS Inc., 2001.
14. Rodriguez CA, Marques LF, Touzé G. HIV and injection drug use in Latin America. *AIDS* 2002; 16 (suppl 3):S34–S41.
15. Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro Proietti AB, et al. The Dynamics of the Human Immunodeficiency Virus Epidemics in the South of Brazil: Increasing Role of Injection Drug Users. *Clin Infec Dis.* 2003;37(suppl 5):S376-381.
16. Merrill JC, Kleber HD, Shwartz M, et al. Cigarettes, alcohol, marijuana, other risk behaviors and American youth. *Drug Alcohol Depend.* 1999;56:205-212.
17. Fernandez OFRL. A prática de injeções de drogas, uso comunitário de seringas e a redução de riscos ao HIV in Parker R, Bastos C, Galvão J, Pedrosa JS (orgs): *A AIDS no Brasil (1982-1992)* 2 ed., p 251. Rio de Janeiro, Co-edição ABIA, Relume Dumará, IMS, UERJ .(Coleção História Social da AIDS) 1994.
18. Timpson SC, Williams ML, Bowen AM, et al. Condom use behavior in HIV-infected African American crack cocaine users. *Substance Abuse* 2003;24:211-217.
19. Booth RE, Kwiatkowski CF, Chitwood DD. Sex related HIV risk behaviors: differential risks among injection drug users, crack smokers, and injection drug users who smoke crack. *Drug and Alcohol Dependence* 2000;58:219-226.
20. Ross MW, Williams ML. Sexual behavior and illicit drug use. *Annu Rev Sex Res.* 2001;12:290-310.

21. Mackesy-Amiti ME, Fendrich M, Goldstein PJ. Sequence of drug use among serious drug users: typical vs atypical progression. *Drug Alcohol Depend.* 1997 May 2;45(3):185-96.
22. Walker DD, Venner K, Hill DE, et al. A comparison of alcohol and drugs disorders: Is there evidence for a developmental sequence of drug abuse? *Addict Behav.* 2004 Jun;29(4):817-23.
23. van der Meer Sanchez Z, Nappo SA. [Progression on drug use and its intervening factors among crack users]. *Rev Saude Publica.* 2002 Aug;36(4):420-30.
24. Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, et al. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA.* 2003;289:427-433.
25. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman J G, et al. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2003: Volume II, College students and adults ages 19-45. 2004 (NIH Publication No. 04-5508). Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse.).
26. Global Illicit Drug Trends 2003 United Nation Office on Drug and Crime. Available at http://www.unodc.org/unodc/pdf/report_2003-06-1_executive_summary.pdf
27. Borowsky IW, Ireland M, Resnick MD. Adolescent suicide attempts: risks and protectors. *Pediatrics.* 2001;107:485-493.
28. Inciardi JA, Surratt HL. Drug use, street crime, and sex-trading among cocaine-dependent women: implications for public health and criminal justice policy. *J Psychoactive Drugs.* 2001;33:379-389.
29. Frischer M, Green ST, Goldberg D. Substance abuse related mortality: a worldwide review . Vienna: United Nations International Drug Control Programme; 1994.
30. Hulse G, English D, Milne E, Holman C. The quantification of mortality resulting from the regular use of illicit opiates. *Addiction* 1999; 94: 221-30.
31. Aust R, Sharp C, Goulden C (2002). Prevalence of Drug Use: Key findings from the 2001/02 British Crime Survey. Home Office Research Findings. London: Home Office.

32. Kandel DB, Huang FY, Davis M. Comorbidity between patterns of substance use dependence and psychiatric syndromes. *Drug and Alcohol Depend.* 2001;64:233-41

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

SEÇÃO DE CONTROLE DA AIDS - SECRETARIA DA SAÚDE E DO MEIO AMBIENTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

DOCUMENTO INFORMATIVO PARA PARTICIPAR DE ESTUDO DE PESQUISA

A infecção pelo HTLV I/II em uma população exposta a situações de risco para o HIV

OBJETIVO E HISTÓRICO

O HTLV I e o HTLV II são vírus diferentes da família do HIV (vírus da AIDS) mas que são transmitidos da mesma forma. Eles podem causar doenças no sangue e nos nervos além de, provavelmente, piorarem a evolução da AIDS nas pessoas infectadas pelo HIV e pelo HTLV I/II. Sua testagem é atualmente obrigatória nas doações de sangue.

A Dra. Nêmora Tregnago Barcellos, do Serviço de DST/SIDA-AIDS da Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul, Brasil, está realizando um estudo para saber o quanto os HTLV I/II estão presentes nas pessoas que querem ser testadas para o HIV e se eles se “espalham” da mesma maneira que o HIV.

Eu estou sendo convidado(a) a participar deste estudo pois estou aqui para ser testado(a) para o HIV.

PROCEDIMENTOS

Se eu concordar em participar, o seguinte ocorrerá:

1. Eu responderei a um questionário sobre minha idade, sexo, raça, prática sexual, uso de drogas e minha história médica.
2. O mesmo sangue colhido para o HIV será testado para HTLV I/II.
3. Eu serei informado(a) sobre o resultado do teste para HTLV I/II na mesma ocasião do resultado do meu teste HIV.
4. Eu ficarei cerca de 90 minutos (entre palestra, testes e resultados) no Ambulatório de Dermatologia Sanitária, 30 minutos a mais que se eu fosse testado unicamente para o HIV.

RISCOS E DESCONFORTO

1. Teste HTLV I/II - Um resultado positivo para HTLV I/II poderá me trazer certa ansiedade mas um aconselhamento individual e um eventual atendimento clínico estarão disponíveis.
2. Questionário - Se alguma das perguntas me deixar desconfortável ou confuso(a) eu sou livre para deixar de responder e interromper minha participação a qualquer momento.
3. Confidencialidade - Todas as informações contidas nos questionários e os resultados dos testes serão identificados por um número que me será entregue em um cartão na ocasião da coleta do sangue. Meu nome não será solicitado ou anotado em nenhum momento. Os resultados de ambos os testes (HIV e HTLV I/II) serão discutidos apenas comigo e mediante a apresentação de meu cartão numerado.
4. Compensação por danos - Se eu apresentar algum problema como resultado de minha participação neste estudo o tratamento será realizado dentro do Sistema Único de Saúde. Nenhuma outra forma de compensação por danos será oferecida. Para informações adicionais sobre este estudo, eu poderei telefonar para o Serviço de DST/SIDA-AIDS, através do número (051) 221 24 13.

BENEFÍCIOS

Este estudo não me trará qualquer benefício pessoal mas auxiliará aos responsáveis pela Saúde Pública a conhecer melhor a presença do HTLV I/II em meu

estado. No caso de apresentar um teste positivo para HTLV I/II eu serei encaminhado à assistência médica e acompanhado por médicos especializados no assunto.

ALTERNATIVAS

Se eu optar por não participar deste estudo, meu sangue será colhido e testado apenas para o HIV.

CUSTOS/PAGAMENTO

A participação neste estudo não terá qualquer custo e eu não serei remunerado(a) se aceitar em participar.

PERGUNTAS

Se eu tiver outras perguntas a fazer poderei contactar a Dra. Nêmora Tregnago Barcellos, pelo telefone (051) 221 24 13.

DIREITO DE RECUSAR

Minha participação neste estudo é completamente voluntária e eu sou livre para recusar em participar apenas dizendo que não quero e não respondendo ao questionário. Recebi uma cópia deste documento informativo, tive oportunidade de lê-lo e de compreendê-lo.

A.13. HÁ QUANTO TEMPO ESTA É SUA SITUAÇÃO?

- menos de um ano 1
 de 1 a 5 anos 2
 de 6 a 10 anos 3
 mais de 10 anos 4

A.14. SITUAÇÃO ANTERIOR:

- sozinho(a) 1
 com companheiro(a)/namorado(a)/esposa ou marido 2
 se outro, especifique _____ 6

A.15. SEXO DO COMPANHEIRO ANTERIOR:

- masculino 1 feminino 2
 não teve companheiro(a) anterior 8

A.16. POR QUANTO TEMPO ESTA FOI SUA SITUAÇÃO?

- menos de um ano 1
 de 1 a 5 anos 2
 de 6 a 10 anos 3
 mais de 10 anos 4

A.17. LOCAL DE NASCIMENTO ? Porto Alegre 1outra cidade 2 especifique _____ 6**A.18. TEMPO DE RESIDÊNCIA NO LOCAL DE NASCIMENTO?** _____ anos**A.19. OUTRAS CIDADES HABITADAS?**

A.20. POR QUANTO TEMPO?

A.21. RESIDÊNCIA ATUAL: Porto Alegre 1outra cidade 2

especifique _____ 6

A.22. TEMPO DE RESIDÊNCIA NO LOCAL ATUAL? _____ anos**A.23. VOCÊ TEM OU TEVE ALGUMA TATUAGEM NO CORPO?**

- sim 1 não 2

A.24. VOCÊ JÁ PERMANECEU INTERNADO EM ALGUMA INSTITUIÇÃO FECHADA COMO FEBEM OU SISTEMA PRISIONAL?

- sim 1 não 2

PARTE B - PRÁTICA SEXUAL**B.1. VOCE JÁ TEVE RELAÇÕES SEXUAIS?**

- sim 1 não 2

B.2. QUAL A IDADE COM QUE VOCE TEVE A 1ª RELAÇÃO SEXUAL ?

_____ anos

ainda não teve relações sexuais 8**B.3. SUA PRIMEIRA RELAÇÃO SEXUAL FOI COM?**

- um homem 1 uma mulher 2
 ainda não teve relações sexuais 8

B.4. QUAL O NÚMERO DE *HOMENS* COM QUEM VOCE MANTEVE RELAÇÕES SEXUAIS ?

número total ___ ___ ___ nenhum 000

B.5. QUAL O NÚMERO DE *MULHERES* COM QUEM VOCE MANTEVE RELAÇÕES SEXUAIS ?

número total ___ ___ ___ nenhuma 000

B.6. VOCE JÁ PRATICOU SEXO VAGINAL ?

sim 1 não 2

B.7. NA PRÁTICA DE SEXO VAGINAL, QUANTAS VEZES VOCE DIRIA QUE USOU PRESERVATIVOS?

1 nunca (0%)

raramente (25%) 2

algumas vezes (50%) 3

frequentemente (75%) 4

sempre (100%) 5

B.8. VOCE JÁ PRATICOU SEXO ORAL (pênis na boca ou boca na vagina) ?

sim 1 não 2

B.9. NA PRÁTICA DE SEXO ORAL, QUANTAS VEZES VOCE DIRIA QUE USOU PRESERVATIVOS?

nunca (0%) 1

raramente (5%) 2

algumas vezes (50%) 3

frequentemente (75%) 4

sempre (100%) 5

nunca pratiquei sexo oral 8

B.10. VOCE JÁ PRATICOU SEXO ANAL ? (penis no ânus - mesmo que tenha sido com uma mulher) ?

sim 1 não 2

B.11. NA PRÁTICA DE SEXO ANAL, QUANTAS VEZES VOCE DIRIA QUE USOU PRESERVATIVOS?

nunca (0%) 1

raramente (25%) 2

algumas vezes (50%) 3

frequentemente (75%) 4

sempre (100%) 5

nunca tive relações anais 8

B.12. VOCE JÁ TEVE RELAÇÕES SEXUAIS COM PROSTITUTAS ?

sim 1 não 2

B.13. COM QUE FREQUÊNCIA VOCE DIRIA QUE USOU PRESERVATIVOS NAS RELAÇÕES SEXUAIS COM PROSTITUTAS.

nunca (0%) 1

raramente (25%) 2

algumas vezes (50%) 3

com frequência (75%) 4

sempre (100%) 5
 nunca teve relações com prostitutas 8

B.14. VOCE JÁ TEVE RELAÇÕES SEXUAIS COM TRAVESTIS ?

sim 1 não 2

B.15. VOCE JÁ TEVE RELAÇÕES SEXUAIS COM MICHÊS ?

sim 1 não 2

B.16. QUE FREQUÊNCIA VOCE DIRIA QUE USOU PRESERVATIVOS NAS RELAÇÕES SEXUAIS COM TRAVESTIS E/OU MICHÊS ?

nunca (0%) 1
 raramente (25%) 2
 algumas vezes (50%) 3
 com frequência (75%) 4
 sempre (100%) 5
 nunca teve relações com travestis ou michês 8

B.17. VOCE JÁ RECEBEU DINHEIRO, PRESENTES OU DROGAS EM TROCA POR SEXO?

sim 1 não 2

B.18. AS PESSOAS QUE LHE OFERECERAM DINHEIRO, PRESENTES OU DROGAS EM TROCA POR SEXO FORAM ?

homens 1
 mulheres 2
 ambos 3
 nunca recebi dinheiro/presentes ou drogas em troca por sexo 8

B.19. COM QUE FREQUÊNCIA VOCE DIRIA QUE USOU PRESERVATIVOS NAS RELAÇÕES SEXUAIS COM PESSOAS QUE LHE OFERECERAM DINHEIRO, PRESENTES OU DROGAS EM TROCA POR SEXO ?

nunca (0%) 1
 raramente (25%) 2
 algumas vezes (50%) 3
 usualmente (75%) 4
 sempre (100%) 5
 nunca recebi dinheiro/presentes ou drogas em troca por sexo 8

B.20. VOCE É UM(A) TRABALHADOR(A) DO SEXO (prostituta, travesti ou michê)?

sim 1 não 2

B.21. COM QUE FREQUÊNCIA VOCE DIRIA QUE USA PRESERVATIVOS NO SEU TRABALHO ?

nunca (0%) 1
 raramente (25%) 2
 algumas vezes (50%) 3
 frequentemente (75%) 4
 sempre (100%) 5
 não sou trabalhador(a)do sexo 8

B.22. VOCE JÁ VIAJOU A UMA DAS SEGUINTE CIDADES ?

Salvador (Bahia) sim 1 não 2
 Rio de Janeiro sim 1 não 2
 São Paulo sim 1 não 2

B.23. VOCE MANTEVE RELAÇÕES SEXUAIS COM PESSOAS DESTAS CIDADES ?

sim 1 não 2
 não viajei para nenhuma dessas cidades 8

B.24. VOCE JÁ MANTEVE RELAÇÕES SEXUAIS COM ALGÉM QUE FOSSE HIV POSITIVO OU QUE TIVESSE AIDS?

sim 1 acho que sim 3
 não 2 não sei 9

B.25. VOCE JÁ TEVE ALGUMA DOENÇA SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEL ?

sim 1 não 2
 não sei 9

B.26. SE VOCÊ SOUBER QUAL, especifique _____ 6

B.27. SE VOCE É DO SEXO FEMININO, QUAL O TIPO DE ANTICONCEPÇÃO VOCE USA ?

não uso qualquer tipo de anticoncepção 1
 preservativos 2
 pilula 3
 DIU 4
 diafragma 5
 se outro, especifique _____ 6

PARTE C - História de uso de drogas

C.1. VOCE JÁ USOU MACONHA ?

sim 1 não 2

C.2. QUANDO VOCE USOU MACONHA ?

no último ano 1
 nos últimos 5 anos 2
 nos últimos 10 anos 3
 1 - 5 anos atrás 4
 6 - 10 anos atrás 5
 mais de 10 anos atrás 6
 nunca usei maconha 8

C.3. VOCE JÁ CHEIROU COCAÍNA ?

sim 1 não 2

C.4. VOCE JÁ USOU COCAÍNA INJETÁVEL ?

sim 1 não 2

C.5. EM QUE PERÍODO VOCE USOU OU DESDE QUANDO VOCE USA COCAÍNA INTRAVENOSA ?

no último ano 1
 nos últimos 5 anos 2
 nos últimos 10 anos 3
 1 - 5 anos atrás 4
 6 - 10 anos atrás 5
 mais de 10 anos atrás 6
 nunca usei cocaína 8

C.6. VOCE JÁ USOU ALGUMA OUTRA DROGA NÃO MENCIONADA ACIMA ?

sim 1 especifique _____ 6 não 2

C.7. QUANDO VOCE USOU OU DESDE QUANDO VOCE USA ESTA(S) OUTRA(S) DROGA(S)?

- no último ano 1
 nos últimos 5 anos 2
 nos últimos 10 anos 3
 1 - 5 anos atrás 4
 6 - 10 anos atrás 5
 mais de 10 anos atrás 6
 nunca usei outras drogas 8

C.8. NO USO DE DROGAS INJETÁVEIS, VOCE ALGUMA VEZ COMPARTILHOU SERINGAS OU AGULHAS COM OUTRAS PESSOAS ?

- sim 1 não 2

C.9. SE VOCE TEM UM(A) COMPANHEIRO(A), ESTE(A) USA OU USOU DROGAS INJETÁVEIS ?

- sim 1
 não 2
 não sei 9
 não tenho companheiro 8

C.10. VOCE ALGUMA VEZ MANTEVE RELAÇÃO SEXUAL COM PESSOA QUE USASSE OU TIVESSE USADO DROGAS INJETÁVEIS ?

- sim 1 acho que sim 3
 não 2 não sei 9

PARTE D - História de transfusões

D.1. VOCE ALGUMA VEZ RECEBEU TRANSFUÇÃO DE SANGUE ?

- sim 1 não 2 não sei 9

D.2. EM CASO AFIRMATIVO, QUANDO FOI ?

- no último ano 1
 1 - 5 anos atrás 2
 6 - 10 anos atrás 3
 mais de 10 anos atrás 4
 não sei 9

D.3. EM CASO AFIRMATIVO, ONDE FOI ?

Cidade _____
 Hospital _____

D.4. VOCE JÁ MANTEVE RELAÇÕES SEXUAIS COM ALGUÉM QUE TENHA SIDO TRANSFUNDIDO COM SANGUE NO PASSADO ?

- sim 1 não 2 não sei 9

