



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



**PREVALÊNCIA DO VÍRUS LINFOTRÓFICO DE
CÉLULAS T HUMANAS TIPO 1 (HTLV-1) NOS
PACIENTES EM HEMODIÁLISE DE MANUTENÇÃO
EM SALVADOR**

Rilma Ferreira de Souza Santos

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Salvador - BA
2013**

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

S237 Santos, Rilma Ferreira de Souza
Prevalência do vírus linfotrófico de células T humanas tipo
1 (HTLV-1) nos pacientes em hemodiálise de manutenção em
Salvador / Rilma Ferreira de Souza Santos. – Salvador, 2013.
vii, 50f. il.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Novis Rocha.

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

1. HTLV-1. 2. Hemodiálise. 3. Células. I. Rocha, Paulo
Novis. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.61-78



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



III

**PREVALÊNCIA DO VÍRUS LINFOTRÓFICO DE CÉLULAS T
HUMANAS TIPO 1 (HTLV-1) NOS PACIENTES EM HEMODIÁLISE
DE MANUTENÇÃO EM SALVADOR**

Rilma Ferreira de Souza Santos

Orientador: Paulo Novis Rocha

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Salvador - BA

2013

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

Paulo Novis Rocha

Professor adjunto do departamento de medicina e apoio diagnóstico da Faculdade de Medicina – Universidade Federal da Bahia (UFBA); Coordenador da disciplina de Bioestatística da Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFBA; Supervisor do Programa de Residência Médica de Clínica Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos; Co-editor do Jornal Brasileiro de Nefrologia; Doutor em medicina, área de concentração em imunologia, pela UFBA

Marcus Gomes Bastos

Professor adjunto e associado da Universidade Federal de Juiz de Fora UFJF); Coordenador do Programa de Pós-graduação em Saúde da UFJF; Editor chefe do Jornal Brasileiro de Nefrologia; Doutor em nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo

Maria Inês Costa Dourado

Professora associada do corpo permanente do Programa de Pós-graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia; Pesquisadora do CNPq; Professora visitante na Steinhard School of Culture, Education and Human and Development / University of New York; Consultora ad hoc do CNPq e CAPES; Líder do Diretório de Pesquisa: Núcleo de Ensino e Pesquisa em AIDS e outras doenças infecciosas (NEPADI); Coordenadora do grupo NEPADI no ISC; Doutora em epidemiologia pela universidade da Califórnia

Marília Bahiense Oliveira

Professora adjunta de semiologia e internato de clínica médica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Professora de raciocínio clínico e nefrologia do curso de medicina da Universidade do Estado da Bahia; Coordenadora do serviço de nefrologia e chefe do programa de residência em nefrologia do Hospital Ana Nery, Salvador; Pesquisadora colaboradora da FIOCRUZ-Bahia (Centro de pesquisas Gonçalo Muniz); Doutora em ciências pela Faculdade de Medicina pela Universidade de São Paulo

*“O que vale na vida não é o
ponto de partida e sim a
caminhada. Caminhando e
semeando, no fim terás o que
colher”*

Cora Coralina

*“O segredo não é correr
atrás das borboletas... É
cuidar do jardim para que
elas venham até você”*

Mário Quintana

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia

*Núcleo de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências do Hospital Universitário Professor Edgard Santos
(Coordenação do Estudo PROHEMO)*

Clínicas de Diálise participantes do estudo

Clínica do Rim e Hipertensão (CLINIRIM)

Clínica Nephron - Barris

Clínica Nephron – Itapuã

Instituto de Nefrologia e Diálise (INED)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Auxílio Financeiro à Pesquisa para apoio a projeto de pesquisa científica e/ou tecnológica – Processo 480292/2009-4
2. Bolsa de Produtividade em Pesquisa do coordenador do Estudo PROHEMO (CNPq – Processo 309468/2009-4)
3. Bolsas de iniciação científica do PIBIC concedidas ao coordenador do Estudo PROHEMO – doze bolsas PIBIC – CNPq de 2005 a 2011

AGRADECIMENTOS

1. Especial agradecimento ao meu orientador, pelos ensinamentos, dedicação, empenho, paciência e disposição. Principalmente pelo estímulo e apoio nos momentos mais difíceis desta caminhada
2. Ao professor Antônio Alberto Lopes, coordenador do Estudo PROHEMO, por todo auxílio e orientação
3. Ao laboratório de análises clínicas da APAE (Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais), na pessoa de Gildásio Carvalho e ao Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), na pessoa de Dr. Edgard Marcelino Carvalho
4. À equipe do PROHEMO, pelo aprendizado conjunto
5. Aos funcionários das clínicas participantes
6. Aos parentes e amigos, pelo apoio, estímulo e amparo constantes

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	3
SIGLAS E ABREVIACÕES	4
I. RESUMO	5
II. INTRODUÇÃO	6
III. OBJETIVOS	8
IV. REVISÃO DE LITERATURA	9
IV.1. DESCOBERTA / CLASSIFICAÇÃO	9
IV.2. ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO MOLECULAR	11
IV.3. BIOLOGIA / CICLO DE REPRODUÇÃO	12
IV.4. TRANSMISSÃO	15
IV.5. PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO HTLV-1	16
IV.5.1. <i>Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATL)</i>	16
IV.5.2. <i>Mielopatia Associada ao HTLV / Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)</i>	17
IV.5.3. <i>Artrópata associada ao HTLV</i>	18
IV.5.4. <i>Uveíte associada ao HTLV</i>	19
IV.5.5. <i>Outras patologias</i>	19
IV.6. ORIGEM E DISSEMINAÇÃO	19
IV.7. EPIDEMIOLOGIA	20
PREVALÊNCIA EM PACIENTES DIALÍTICOS	24
V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	26
V.1. DESENHO DO ESTUDO	26
V.2. POPULAÇÃO.....	26
V.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
V.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	27
V.5. INSTRUMENTO PARA A COLETA DOS DADOS	27
V.6. VARIÁVEIS ESTUDADAS	27
V.7. TESTES LABORATORIAIS.....	28
V.8. CÁLCULO AMOSTRAL	28
V.9. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	29
VI. APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	29
VII. FONTES DE FINANCIAMENTO	30
VIII. RESULTADOS	30

IX. DISCUSSÃO	34
X. PERSPECTIVAS DE ESTUDO	38
XI. CONCLUSÃO	38
XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
XIII. ANEXOS	48
XIII.1 ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	48
XVII. 2 ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	51
XIII. 3 ANEXO 3: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	53

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Subtipos de ATL	16
Tabela 1. Características dos participantes de acordo com a sorologia para HTLV-1	31
Tabela 2. Variáveis Laboratoriais de acordo com a sorologia para HTLV-1	32
Tabela 3. RegLog múltipla	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. Classificação taxonômica da família Retroviridae	10
Figura II. Corte transversal esquemático do HTLV-1	12
Figura III. Representação esquemática do ciclo celular do HTLV	13
Figura IV. Esquema representativo do ciclo de vida do HTLV	14
Figura V. Distribuição geográfica do HTLV-1	21
Figura VI. Origem e disseminação do HTLV-1	23
Figura VII. Prevalência do HTLV-1/2 nos doadores de sangue de 26 capitais brasileiras e Distrito Federal	24

SIGLAS E ABREVIACÕES

APAE: Associação de pais e amigos dos excepcionais

ATL: Leucemia-linfoma de células T do adulto

CS: Classe social

DAC: Doença arterial coronariana

DCV: Doença cardiovascular

DM: Diabetes melito

DRC: Doença renal crônica

EPO: Eritropoetina

EPO Rh: Eritropoetina recombinante humana

HAM/TSP: Mielopatia associada ao HTLV / Paraparesia espástica tropical

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HD: Hemodiálise

HDM: Hemodiálise de manutenção

HBV: Vírus B da hepatite

HCV: Vírus C da hepatite

HTLV: Vírus linfotrófico de células T humanas

HUPES: Hospital Universitário Professor Edgard Santos

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

INF- γ : Interferon gama

ITU: Infecção do trato urinário

LBV: Vírus da leucemia bovina

PROHEMO: Estudo prospectivo do prognóstico de pacientes tratados cronicamente por hemodiálise

PTLV: Vírus linfotrófico de células T de primatas

SIM: Serviço de imunologia

SNC: Sistema nervoso central

STLV: Vírus linfotrófico de células T de símios

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

I. RESUMO

Introdução: A prevalência da infecção pelo HTLV-1 varia de acordo com a região considerada. No Brasil, Salvador tem uma das maiores prevalências do vírus, variando de 1,35% a 1,80% de acordo com os diversos estudos. Em um estudo populacional realizado na cidade, encontrou-se uma prevalência de 1,70% (IC95%: 1,1 a 2,5%). Sabe-se pouco sobre a prevalência desta infecção na população dialítica, o que justifica a realização deste estudo.

Objetivo: Determinar a prevalência de infecção por HTLV-1 em indivíduos em hemodiálise na cidade de Salvador, avaliar o impacto desta infecção sobre a anemia da doença renal crônica (DRC) e a frequência de co-infecção com outros vírus (vírus hepatotróficos).

Métodos: Corte transversal dentro de uma coorte prospectiva. Entraram no estudo todos os participantes do PROHEMO (Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes Tratados por Hemodiálise) e que se encontravam ativos no estudo no período da coleta do sangue para a pesquisa sorológica. A sorologia para HTLV-1 foi feita pelo método ELISA e os casos positivos foram confirmados pelo método *Western Blot*. Utilizou-se o teste t de student (distribuição normal) ou U de Mann Witney (distribuição não normal) para comparar variáveis contínuas e teste do X^2 ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

Resultados: Foram avaliados 695 indivíduos com média de idade de 48,7 anos, sendo 62% do sexo masculino. Identificamos 15 casos de HTLV-1, correspondendo a uma prevalência de 2,2% (IC95% 1,11 a 3,29). Dentre os casos positivos para HTLV-1, um deles (6,7%) era portador do vírus C da hepatite (HCV) e um (6,7%) portador do vírus B da hepatite (HBV). Os indivíduos soropositivos se encontravam há menos tempo em diálise e apresentavam níveis séricos menores de creatinina e paratormônio (PTH) que os indivíduos soronegativos; não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros hematimétricos entre os dois grupos.

Conclusão: A prevalência de infecção pelo HTLV-1 na população dialítica pouco diferiu da encontrada na população geral de Salvador, sem impacto sobre a anemia da DRC. A coinfeção com os vírus B e C não foi comum. Na análise univariada, o tempo em diálise, a creatinina e o PTH foram significativamente mais baixos no grupo soropositivo. Estes achados, porém, não foram confirmados na análise multivariada. Nesta última análise, observou-se também que a classe social e o estado civil se associaram de forma independente com a sorologia positiva para o HTLV-1.

II. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1, o HTLV-1, o primeiro retrovírus humano identificado, foi descrito pela primeira vez por Poiesz e colaboradores, após ter sido isolado de um paciente com linfoma cutâneo de células T (1). É o agente causador da Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATL) e da Mielopatia Associada ao HTLV / Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP) (2–5). Também se associa com várias outras síndromes clínicas posteriormente descritas, incluindo artropatia, uveíte, polimiosite, dermatite infectiva, síndrome de Sjögren e tireoidite (6–11).

Atualmente a infecção pelo HTLV-1 se apresenta como uma epidemia global, tendo uma prevalência mundial na população geral ainda pouco conhecida. Este fato acontece principalmente por alguns motivos: Em algumas regiões do mundo a infecção pelo vírus ainda não foi estudada, como em algumas partes da Ásia e na região norte e leste da África; A distribuição da infecção não é uniforme, com variações da prevalência numa mesma região; Em estudos mais antigos, os ensaios utilizados para a pesquisa do vírus tinham baixa especificidade, levando a uma prevalência superestimada; A maioria dos estudos de prevalência realizados não teve base populacional (12,13).

Na década de 1990, De Thé e colaboradores estimaram que 10 a 20 milhões de pessoas pudessem estar contaminadas pelo vírus em todo o mundo (14,15). Entretanto, os autores se basearam em estudos pouco representativos da população geral, como aqueles que avaliavam a prevalência em doadores de sangue assintomáticos, em gestantes e em indivíduos usuários de drogas injetáveis.

A prevalência da infecção pelo HTLV-1 varia de acordo com a área geográfica estudada e também com as características de sua população, existindo uma variação espacial em cada área (13,16). As regiões com prevalências mais elevadas do vírus se localizam no sudoeste do Japão, algumas ilhas do Caribe, regiões oeste e central da África, ilhas da Malanésia, algumas regiões do Oriente Médio e regiões da América do Sul (11,17–19).

No Brasil, a maioria dos dados de prevalência foi obtida de triagens sorológicas de doadores assintomáticos. Estes dados mostram uma grande variação nas taxas de prevalência

no país, sendo maiores na região nordeste (16,20–22). A cidade de Salvador, capital da Bahia, tem uma das maiores prevalências desta infecção (16,21). Em um estudo populacional, Dourado e colaboradores identificaram uma prevalência de 1,7%, com uma estimativa de que 40.000 pessoas possam estar infectadas na cidade (23).

Assim como na população geral, a prevalência da infecção pelo HTLV-1 na população dialítica é variável, de acordo com a região estudada. Poucos trabalhos têm feito referência sobre a prevalência nesta população. Uma avaliação realizada em pacientes em hemodiálise de manutenção (HDM) em várias regiões do Japão apontou para uma prevalência geral nesta população de 2,7%, porém com uma grande variação entre as diversas regiões do país (24). No Brasil não há dados sobre a prevalência nestes pacientes. Em Salvador, onde existe uma das maiores prevalências na população geral, também faltam dados na população dialítica.

O Ministério da Saúde determina uma rotina dos serviços de hemodiálise (HD) para os pacientes portadores do Vírus C da hepatite (HCV) e Vírus B da hepatite (HBV), bem como para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A pesquisa do HTLV nestes serviços, porém, não é uma rotina e não há orientações por parte do Ministério da Saúde, em relação aos procedimentos dialíticos nos seus portadores (25).

A prevalência relativamente elevada da infecção pelo HTLV-1 na população de Salvador e a carência de dados sobre esta infecção na população dialítica, bem como seu impacto para os pacientes em HD, motivou a realização desta investigação.

III. OBJETIVOS

Avaliar os pacientes em hemodiálise de manutenção na cidade de Salvador, que estão em acompanhamento no estudo PROHEMO, com os objetivos:

1- Principal:

Identificar a prevalência do vírus HTLV-1 nestes pacientes

2- Secundários:

- a. Avaliar a influência da soropositividade ao HTLV-1 sobre a anemia da doença renal crônica (DRC);
- b. Avaliar a prevalência de co-infecção de HTLV-1 com HBV e HCV.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1. Descoberta / Classificação

O vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), o primeiro retrovírus humano reconhecido, foi descoberto em 1979 por Poiesz e Gallo e colaboradores, após terem sido isoladas partículas retrovirais de cultura de linfócitos de um paciente de 28 anos, com linfoma cutâneo de células T (1,26). Poucos anos antes, em 1977, Uchiyama e colaboradores descreveram 16 casos de um novo tipo de leucemia, que tipicamente ocorria na fase adulta. Estes casos foram descobertos no Japão, na população de Kyushu (região sudoeste do país) e esta patologia foi denominada de Leucemia de Células T do Adulto (ATL) (27). Em 1981, também no Japão, foi descrita a detecção de antígenos virais em células cancerígenas de indivíduos com ATL. Este vírus foi chamado de Vírus da Leucemia de Células T de Adultos (ATLV) (28). Posteriormente, observou-se que o ATLTV se tratava do mesmo vírus já descrito nos Estados Unidos e denominado HTLV (29). Em 1983, Gallo e colaboradores também encontraram partículas do HTLV em pacientes com a Leucemia / Linfoma de Células T do Adulto (30).

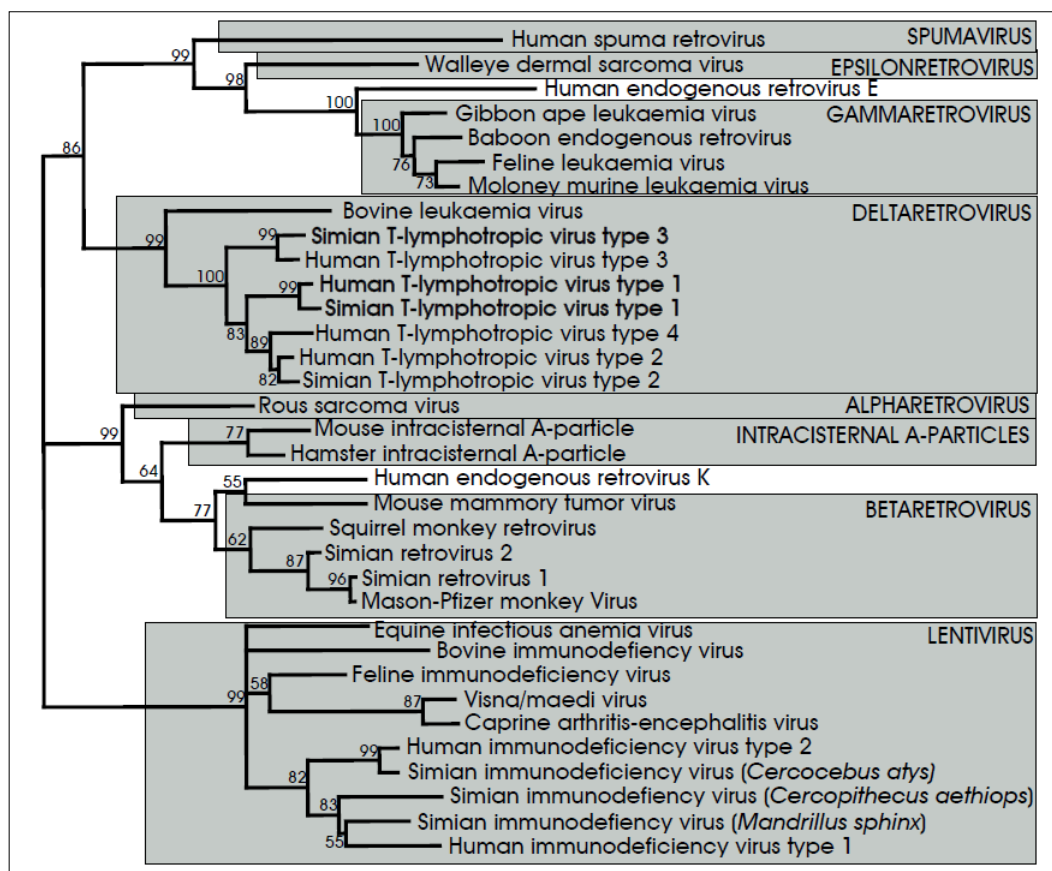
O HTLV-2 foi descoberto em 1982, quando foi isolado de um paciente com leucemia de células pilosas (31). No Brasil, este vírus tem sido encontrado em populações indígenas da Amazônia, usuários de drogas injetáveis das grandes áreas urbanas e doadores de sangue (32,33). Mais recentemente, Wolfe e colaboradores identificaram o HTLV-3 e o HTLV-4 na população da África Central (34).

O Vírus Linfotrófico de Células T de Símios (STLV) é o correspondente não humano do HTLV. Como os aspectos moleculares e biológicos do HTLV e do STLV são muito similares, ambos os tipos de vírus são convenientemente catalogados no grupo do Vírus Linfotrófico de Células T de Primatas (PTLV). Os correspondentes não humanos do HTLV-1 e HTLV-2 são, respectivamente, o STLV-1 e o STLV-2 (35). Análises filogenéticas demonstraram uma forte relação entre o HTLV-3 e o STLV-3, sendo este seu correspondente primata não humano (36). O HTLV-4, porém, é um membro de uma linhagem filogenética distinta de todos os outros HTLVs e STLVs previamente conhecidos. Enquanto uma possível origem símia pode ser relacionada ao HTLV-3, a origem do HTLV-4 não é clara, pois o mesmo não tem um correspondente primata conhecido (34).

O HTLV do tipo 1 ao 4 é um retrovírus do tipo C (retrovírus com envelope, presença de espículas no mesmo e um core central), classificado juntamente com o seu correspondente primata não humano, o STLV 1-3 e com o vírus da leucemia bovina (LBV), como pertencente à família Retroviridae, dentro do gênero *Deltaretrovirus*. Baseada na organização genômica e na filogenia, a família Retroviridae é dividida em sete gêneros: *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* e *Spumavirus* (Figura I) (37).

As propriedades oncogênicas e a estrutura molecular dos PTLVs os distinguem dos Retrovírus HIV-1 e HIV-2, que são membros do gênero *Lentivirus*. Os *Deltaretrovírus* e os *Lentivírus* são capazes de causar infecção assintomática prolongada. Enquanto o vírus HIV tem efeito citopático sobre as células T humanas, o vírus HTLV pode transformar estas células, resultando em linhagens celulares imortalizadas (38).

Figura I. Classificação taxonômica da família Retroviridae, baseada nas relações de evolução. FONTE: VAN DOOREN, 2005. (37)



IV.2. Estrutura e Organização Molecular

O vírus tem um formato arredondado, com aproximadamente 100nm de diâmetro (39), com um core esférico central, envolto por um envelope lipoproteico, que é formado durante o processo de brotamento através da membrana celular da célula hospedeira. O envelope é composto por proteínas virais transmembrana (TM) e de superfície (SU), que se projetam através do mesmo. A proteína TM serve como âncora para a proteína SU. Um capsídio com formato icosaédrico, composto pelas proteínas p15, p19 e p24, envolve o material genético e as proteínas enzimáticas importantes no ciclo celular do vírus: a protease viral, a transcriptase reversa e a integrase (Figura II-A) (11,38).

Assim como todos os retrovírus, o HTLV é diploide. Cada partícula viral contém duas fitas simples de RNA de polaridade positiva. Tipicamente, ambas as fitas de RNA derivam de um mesmo provírus (40). O genoma do HTLV tem aproximadamente 9kb e codifica proteínas estruturais, enzimas e proteínas regulatórias (41).

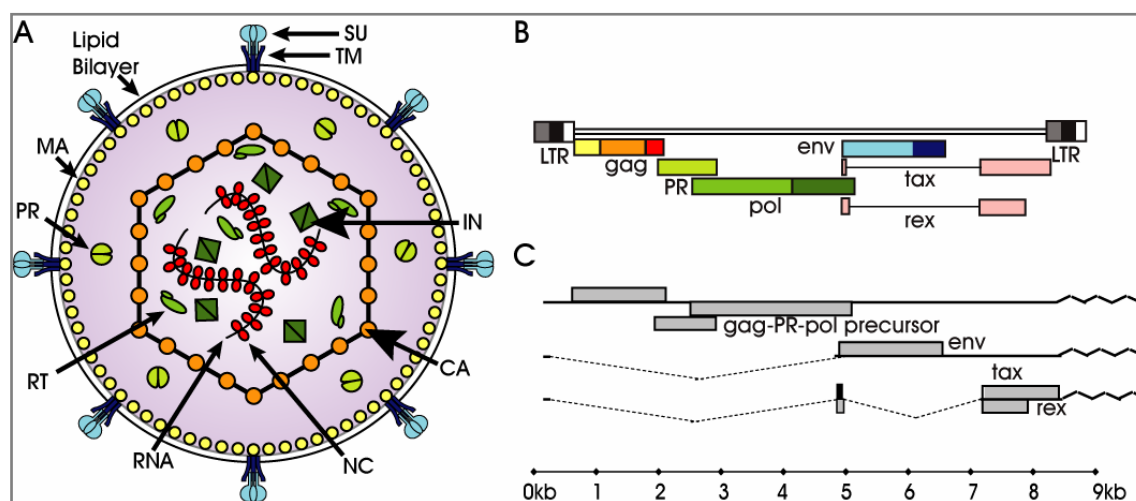
O vírus possui três regiões genômicas principais. A região *gag* (para proteínas estruturais) é produtora de um polipeptídeo que depois de clivado gera as proteínas p15, p24 e p19, que são proteínas do nucleocapsídeo, do capsídeo e da matriz, respectivamente. A região *pol/pro*, codificadora de várias enzimas, como a protease, que cliva os polipeptídeos, a transcriptase reversa, que gera o DNA dupla fita a partir do RNA viral e a integrase, que integra o DNA viral no cromossoma da célula hospedeira. E a região *env*, que codifica a glicoproteína de superfície, gp46 e a glicoproteína transmembrana, gp21 (42).

Além dessas três regiões principais, existe ainda uma região adicional, a região pX, que contém quatro ORFs (*Open Reading Frames*), localizada entre a região *env* e a extremidade 3' do genoma, onde se encontram dois genes regulatórios, *Tax* e *Rex* (ORF IV e III, respectivamente). Estes genes são codificadores de duas proteínas regulatórias da transcrição, a proteína Tax e a proteína Rex (43). A proteína Tax, através da interação com fatores da transcrição celular, ativa a transcrição não só do promotor viral, como também de vários elementos de genes celulares envolvidos na proliferação da célula hospedeira. A proteína Rex é responsável pela exportação nuclear do RNA viral. Ainda na região pX (ORF I e II), quatro proteínas adicionais são codificadas: p12^I, p27^I, p13^{II} e p30^{II}. Acreditava-se, inicialmente, que estas proteínas eram dispensáveis à replicação viral, porém, tem-se demonstrado que as mesmas são críticas para a infectividade viral e manutenção de altas cargas virais, ativação da célula hospedeira e regulação do gene da transcrição (44).

Nas extremidades do genoma existem duas sequências longas e repetitivas, as LTRs (*Long Terminal Repeat*), que não são codificadoras, porém são importantes, pois elas medeiam a integração proviral e possuem elementos regulatórios para a transcrição viral, o processamento do RNA viral e a transcrição reversa (Figura II–B) (38).

Com base nas diferenças da sequência do DNA proviral, do gene *env* e da região LTR, o HTLV-1 tem sido classificado em vários subtipos (35). A classificação inclui o subtipo “a” ou “Cosmopolita”, encontrado em muitas áreas endêmicas, em todo o mundo; os subtipos “b”, “d”, “e” e “f”, encontrados na África Central; e o subtipo c, encontrado na região da Malanésia (45); (46). O subtipo “cosmopolita” ainda se subdivide em quatro subgrupos: subgrupo “A” ou “Transcontinental”, isolado de várias regiões, em diferentes continentes; subgrupo “B” ou “Japonês”; subgrupo “C” ou “Oeste-Africano / Caribenho”; e subgrupo “D” ou “Norte-Africano” (47,48).

Figura II. A- Corte transversal esquemático do HTLV-1, evidenciando sua estrutura e composição. TM: glicoproteína transmembrana; SU: glicoproteína de superfície; MA: Matriz da membrana; RT: Transcriptase reversa; IN: Integrase; PR: Protease; CA: Capsídeo; NC: Nucleocapsídeo. **B- Organização genômica do HTLV-1**. **C- RNAs mensageiros**. FONTE: VAN DOOREN, 2005. (37)



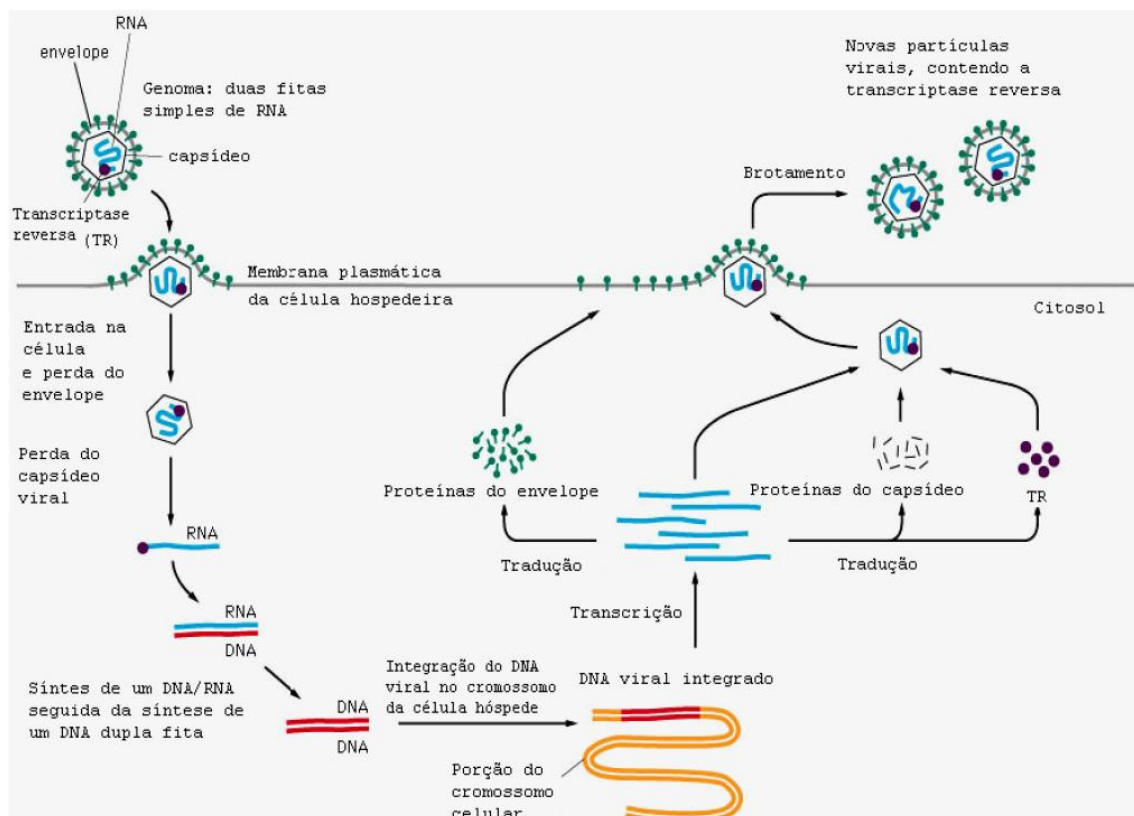
IV.3. Biologia / Ciclo de Reprodução

O ciclo de vida do HTLV se inicia com a penetração do vírus na célula hospedeira. O contato do vírus com a célula ocorre por meio da interação entre as glicoproteínas do envelope viral e receptores de superfície da mesma. Após esta interação, ocorre a fusão do envelope com a membrana celular e penetração do vírus não revestido na célula.

O core é liberado no citoplasma, onde o RNA é reversamente transcrito por uma DNA polimerase RNA-dependente, a Transcriptase Reversa. O DNA linear de dupla fita produzido migra para o núcleo da célula e se integra ao DNA cromossômico da célula hospedeira pela ação da Integrase viral. O DNA viral integrado ao genoma hospedeiro, agora chamado de provírus, estabelece uma infecção prolongada e pode ficar latente por muito tempo.

Depois de um tempo de infecção latente, o genoma proviral é transcrito, utilizando o maquinário celular, em um RNAm (RNA polimerase DNA-dependente). Este RNAm migra para o citoplasma e serve de molde para a síntese das proteínas virais estruturais, regulatórias e para as enzimas virais. Outra cópia de RNA se torna o RNA viral genômico. O maquinário do vírus se reúne e é liberado da célula hospedeira. Neste processo de liberação, se forma o envelope viral, com proteínas virais e parte da membrana da célula hospedeira (Figura III) (38).

Figura III. Representação esquemática do ciclo celular do HTLV. FONTE: MANDELL, 2004. (38)

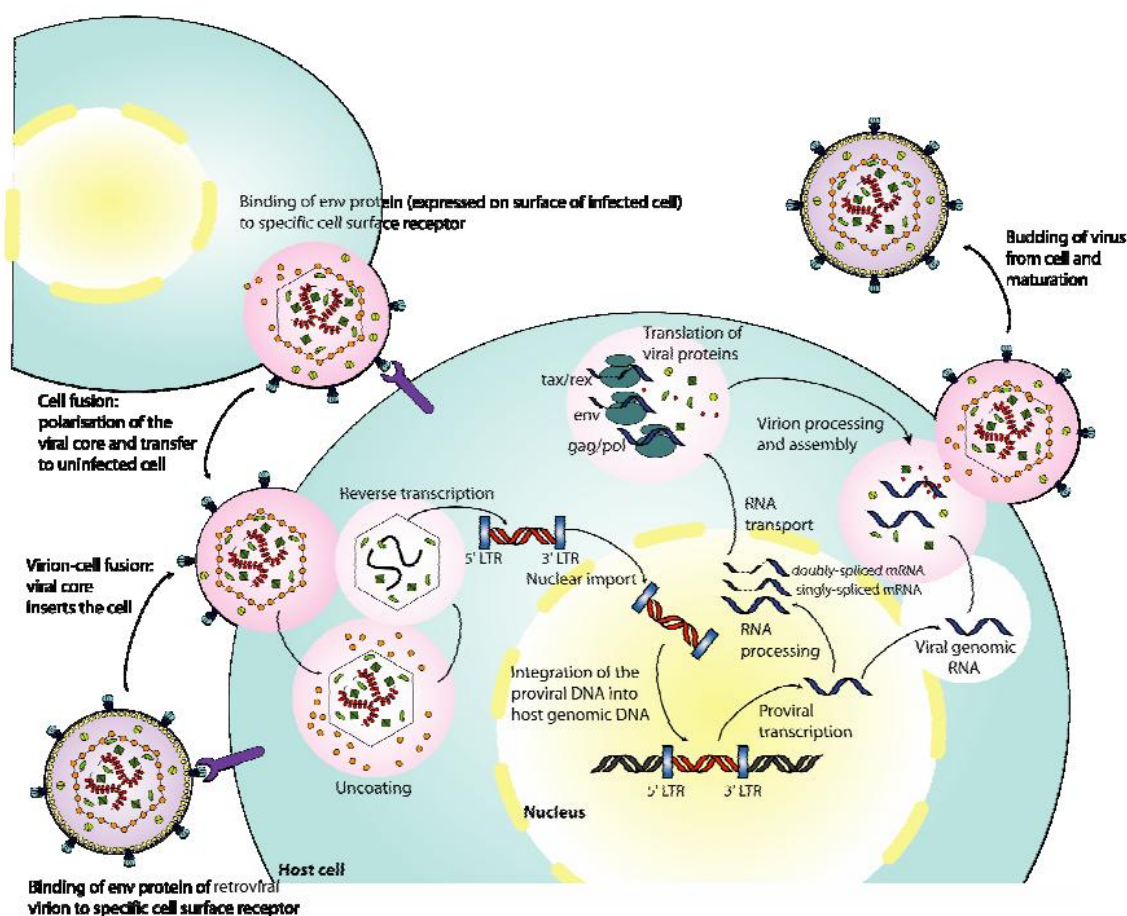


O HTLV também utiliza um mecanismo de replicação, caracterizado como “passivo”: a expansão clonal. As células infectadas pelo HTLV são induzidas à replicação pelas proteínas regulatórias do HTLV. Estas células se expandem de forma clonal e o HTLV proviral também (49).

O HTLV 1 e 2 infecta preferencialmente os linfócitos T CD4+ e T CD8+, sendo a célula T CD4+ a hospedeira primária para o HTLV-1 (50). Entretanto, ambos os HTLV-1 e HTLV-2 compartilham um tropismo, *in vitro*, por uma variedade de células não linfóides, sugerindo que o vírus utilize um receptor celular menos específico e presente na maioria das células.

Em 2003, Manel e colaboradores apresentaram evidências, sugerindo que o transportador de glicose, onipresente nas células dos vertebrados, GLUT-1, seja o receptor para o HTLV-1 e que outros fatores influenciem para o tropismo do vírus, *in vivo*, pelas células linfóides (51).

Figura IV. Esquema representativo do ciclo de vida do HTLV, enfatizando o contato célula-célula na transmissão. FONTE: VAN DOOREN, 2005. (37)



Outros estudos sugerem que a interação do vírus com um receptor na célula hospedeira pode não ser necessária, sendo possível a disseminação do mesmo entre as células linfocitárias. Para isso, é necessário o contato entre a célula infectada e a não infectada. Este contato induziria a polarização do citoesqueleto da célula infectada para a junção entre as células. O genoma e as proteínas do HTLV se acumulariam nesta junção e seriam transferidos para a célula não infectada (Figura IV) (52). Estes achados apoiam o fato de que a transmissão do HTLV é fortemente célula-dependente, sendo esta transmissão mediada por células vivas e não por fluidos corpóreos livre de células (53).

IV.4. Transmissão

Os mecanismos de transmissão reconhecidos para o HTLV-1 incluem a transmissão vertical, a sexual e a parenteral. A transmissão vertical acontece mais comumente através do aleitamento prolongado (ingestão de linfócitos infectados). Nyambi e colaboradores, em uma coorte prospectiva, acompanharam 35 crianças nascidas de mães soropositivas, no Gabon. Observou-se uma soroprevalência de 15% entre as crianças. A baixa detecção de HTLV pelo método PCR no cordão umbilical e no líquido amniótico e a soroconversão tardia foram argumentos para a transmissão pós-natal e para a importância do leite materno na mesma (54). O risco de infecção de crianças de mães soropositivas se correlaciona positivamente com a carga proviral no leite materno e duração da amamentação (55–57).

A transmissão sexual é bidirecional, com estudos de corte transversal mostrando uma transmissão homem-mulher cerca de quatro vezes maior que a mulher-homem (38). Entretanto, um estudo prospectivo que acompanhou por 10 anos 85 portadores do HTLV-1 e HTLV-2 evidenciou uma taxa de soroconversão de 0,6 transmissões/100 pessoas/ano. Este estudo também mostrou uma diferença menor na eficiência da transmissão homem-mulher / mulher-homem (58). A transmissão parenteral ocorre através de transfusão sanguínea ou de hemoderivados e por meio de objetos perfuro-cortantes contaminados e compartilhamento de agulhas entre indivíduos sadios e contaminados (usuários de drogas injetáveis). Um estudo prospectivo realizado na Jamaica mostrou uma soroconversão de mais de 40% entre os indivíduos que receberam hemoderivado contaminado (59).

IV.5. Patologias associadas ao HTLV-1

O HTLV-1 se associa com a Leucemia / Linfoma de Células T do Adulto (ATL), bem como com uma forma de doença neurológica progressiva, conhecida como Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM), também chamada de Paraparesia Espástica Tropical (TSP). Outras entidades clínicas também têm sido relacionadas à infecção pelo HTLV-1: Uveíte, dermatite, disfunção erétil, anormalidades no funcionamento da bexiga, periodontite (38).

IV.5.1. Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATL)

A ATL é uma doença bastante agressiva. As células T malignas desta patologia são maduras. Todos os subtipos têm uma integração monoclonal do DNA proviral do HTLV-1 no genoma celular, indicando que as células T malignas são monoclonais e originárias de uma única célula T infectada pelo vírus (2).

Baseado nos achados clínicos e na morfologia celular, a ATL é classificada em quatro tipos clínicos: ATL latente, ATL crônica, ATL linfoma e ATL aguda. A tabela I sumariza as principais características e diferenças destes tipos.

Tabela I. Características dos subtipos de ATL. Adaptado de Shimoyama, 1991. (60)

	ATL latente	ATL crônica	ATL linfoma	ATL aguda
Linfócitos ($\times 10^9/l$)	< 4	≥ 4	< 4	*
Cels T anormais	$\geq 5\%$	$\geq 5\%$ ^a	$\leq 1\%$	+ ^b
LDH	> 1½ normal	> 2x o normal	*	*
Hipercalcemia	Não	Não	*	Sim
Órgão afetados				
Pele	Pode ter	Pode ter	*	Sim
Pulmão	Pode ter	Pode ter	*	Pode ter
Linfonodos	Não	Pode ter	Sim	Pode ter
Fígado	Não	Pode ter	*	Sim
Baço	Não	Pode ter	*	Sim
SNC	Não	Não	*	Pode ter
Osso	Não	Não	*	Pode ter
TGI	Não	Não	*	Pode ter
Ascite	Não	Não	*	Pode ter
Derrame pleural	Não	Não	*	Pode ter
Sobrevida	Fase indolente	24 meses	10 meses	6,2 meses

^a: maioria dos casos; / ^b: se < 5%, necessária histologia da lesão tumoral variável (qualificação não essencial para este subtipo) *

SNC: sistema nervoso central / TGI: trato gastrointestinal

A ATL latente é indolente e pode perdurar por anos. A ATL aguda é a mais agressiva, com menor tempo de sobrevivência (2,60). O risco de desenvolvimento de ATL ao longo do tempo, nos portadores do HTLV-1 é estimado em 1 a 4% (3) e o período de latência, entre a infecção atual e o desenvolvimento da doença é estimado em 30 a 50 anos (61).

Iwanaga e colaboradores, em revisão epidemiológica recentemente publicada apontam para evidências de que a doença ocorre por volta de 20 a 30 anos após a infecção viral e que a idade de início varia de acordo com a região geográfica estudada, ocorrendo mais cedo nos indivíduos infectados das Américas Central e do Sul, quando comparados com aqueles do Japão. Outro dado apontado pelos investigadores é que os homens infectados têm um risco 4-5 vezes maior de desenvolver a doença que as mulheres com a infecção (62).

IV.5.2. Mielopatia Associada ao HTLV / Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)

HAM/TSP é definida como uma mielopatia lentamente progressiva, com a presença de anticorpos para HTLV-1 no soro e no líquido cérebro-espinhal. Trata-se de uma doença desmielinizante crônica e progressiva, que afeta o cordão espinhal e a substância branca do sistema nervoso central (SNC). Fatores imunológicos são importantes na patogênese desta doença. O vírus ativa os linfócitos T, que espontaneamente passam a produzir citocinas. Indivíduos com HAM/TSP produzem altos níveis de interferon- γ (INF- γ) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (63). A alta prevalência da doença em áreas endêmicas para o HTLV-1, o achado de anticorpos anti HTLV-1 no soro e fluido cérebro-espinhal da maioria dos casos, a síntese intra-tecal de IgG HTLV-1-específico e o isolamento do vírus no fluido cérebro-espinhal, são evidências que apoiam o HTLV-1 como causa da patologia (4).

Foi primeiramente descrita na população do Caribe, quando Gessian e colaboradores encontraram anticorpos contra o HTLV-1 em 59% de pacientes com HAM/TSP, enquanto nos controles, formados por doadores de sangue, profissionais médicos e outros pacientes neurológicos os anticorpos só foram detectados em 4% dos casos (5). Um ano depois, Osame e colaboradores descreveram a mesma associação em pacientes do Japão (64). A incidência de HAM/TSP ao longo da vida em portadores de HTLV-1 é estimada em menos de 5% (4). Afeta principalmente mulheres adultas, provavelmente refletindo a predominância da infecção adquirida sexualmente. Este fato é consistente com a hipótese de que a HAM/TSP tem um período de latência menor que a ATL, onde a proporção homem-mulher é de 1. Tipicamente,

o tempo de início da doença é na quarta década de vida (38). Um quadro de paraparesia espástica familiar também tem sido descrita. Salazar-Grueso e colaboradores descreveram uma síndrome de paraparesia espástica familiar associada à infecção com HTLV-1 em três gerações de uma família do Paraguai (65).

Os sintomas iniciais da doença incluem fraqueza e espasticidade dos membros inferiores (MMII), comumente associados à parestesia, sensação de peso dos membros e dor lombar. A fraqueza dos MMII é usualmente simétrica e lentamente progressiva. Alguns pacientes também podem apresentar fraqueza nos membros superiores (MMSS). Urgência miccional, incontinência urinária, distúrbios intestinais e impotência em homens também são comuns (10). Em muitos indivíduos, problemas urinários e sexuais são os primeiros sintomas da doença e desordens no esvaziamento da bexiga podem levar a infecção do trato urinário (ITU) de repetição. Porém, muitos sintomas urinários referidos pelos pacientes, que podem sugerir ITU, correspondem, na verdade, ao quadro da bexiga neurogênica (66,67).

IV.5.3. Artropatia associada ao HTLV

Uma artropatia crônica tem sido também associada ao HTLV-1 em regiões endêmicas. Foi descoberta no Japão e é chamada de artropatia associada ao HTLV-1. Nishioka e colaboradores estudaram 11 pacientes com artrite crônica e que tinham altos títulos de anticorpo anti-HTLV-1 no plasma e no líquido sinovial. Linfócitos atípicos, compatíveis com células ATL-like, foram observados nos fluidos sinoviais de todos os nove pacientes testados. A manifestação clínica típica foi uma oligoartrite crônica, com os ombros, punhos e joelhos sendo preferencialmente acometidos. O exame artroscópico e histológico do tecido sinovial de cinco dos onze pacientes revelou proliferação de células sinoviais, com infiltração linfocítica. Linfócitos atípicos, compatíveis com células ATL-like, foram observados em contato com células sinoviais (6). Kitajima e colaboradores, pela reação da polimerase em cadeia (PCR), detectaram o DNA proviral do HTLV-1 na cultura de células sinoviais depletadas de linfócitos, bem como a presença de RNAm Tax₁/Rex₁ em tecidos sinoviais e cultura de células sinoviais de pacientes com a patologia (7).

IV.5.4. Uveíte associada ao HTLV

Algumas lesões oculares têm sido associadas ao HTLV-1: Infecções oportunistas e tumores infiltrativos da órbita nos pacientes com ATL. Alterações microvasculares retinianas, distúrbios inflamatórios intraoculares, degeneração retinocoroidal e ceratoconjuntivite seca nos pacientes com HAM/TSP. E uveíte nos pacientes portadores assintomáticos (8). Em 1992, Mochizuki e colaboradores, no sudoeste do Japão, encontraram uma elevada prevalência de HTLV-1 em pacientes portadores de uveíte, até então idiopática (35,4 – 44,8%) (9). Em um estudo para identificar a prevalência de lesões oculares em portadores do HTLV-1 na cidade de Salvador, Rathsem-Pinheiro e colaboradores estudaram 140 portadores do vírus. Noventa deles eram assintomáticos e 50 eram portadores de HAM/TSP. Dos 140 pacientes, 2,8% tinham uveíte e 36% tinham ceratoconjuntivite seca. Nestes últimos, a prevalência foi significativamente mais elevada nos pacientes com HAM/TSP (68).

IV.5.5. Outras patologias

Além das patologias já citadas, uma variedade de condições reumatológicas tem sido descrita, nas quais o genoma viral e/ou proteínas virais são detectadas nos tecidos alvo. Exemplos destas condições são: polimiosite, pneumonite bronquioalveolar, tireoidite auto-imune e artrite. Entretanto, a associação do HTLV-1 com estas patologias reumatológicas ainda necessita de maiores evidências epidemiológicas (46).

IV.6. Origem e Disseminação

Apesar das controvérsias em relação à origem e idade do HTLV, o isolamento de cepas mais divergentes do tipo 1 e tipo 2 de espécies símias, sugere que o vírus progenitor se originou de um primata não humano (35). A África é o único continente onde todos os diferentes PTLVs têm sido encontrados (HTLV 1-4 e seus correspondentes símios STLV 1-3). Sendo assim, muitos advogam que um ancestral comum a todos os PTLVs se originou neste continente (11,69). Slattery e colaboradores, utilizando análises filogenéticas, sugerem que o ancestral do HTLV-2 tenha origem africana, mas o do HTLV-1, entretanto, tenha surgido na Ásia (35).

As linhagens filogenéticas mais antigas do PTLV-1 são encontradas em macacos asiáticos. Os diferentes subtipos de HTLV-1 muito provavelmente tem origem símia separada. O HTLV-1c provavelmente se originou de transmissões interespecie de macacos da Indonésia para humanos migrando para Malanésia e Austrália, por volta de 50.000 anos atrás. As linhagens do STLV africanas surgiram após, como consequência de migração de hospedeiros da Ásia para a África. A transmissão do PTLV-1 asiático para símios africanos e humanos resultou em uma disseminação explosiva do vírus na África. O subtipo HTLV-1a (cosmopolita), com origem na África, se espalhou pelo mundo devido às migrações pós Colombianas. Com o PTLV-2, os vírus humanos e símios são filogeneticamente bem separados e não está claro se ocorreram contatos interespecie neste tipo de vírus. Ambos os clados têm origem africana. Muito provavelmente o HTLV-2 foi trazido para a América como resultado da migração de hospedeiros humanos pelo estreito de Bering 10.000 a 35.000 anos atrás (70).

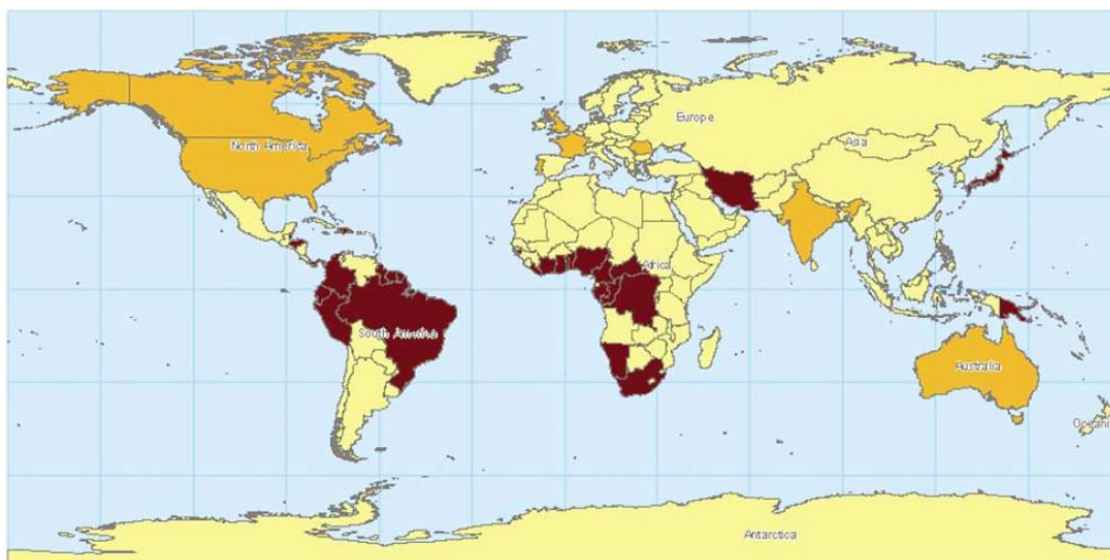
IV.7. Epidemiologia

A maior parte dos estudos de prevalência do HTLV-1 não se baseia em amostras significativas da população geral estudada, mas em grupos populacionais seletos como, por exemplo, doadores de sangue, gestantes, usuários de drogas injetáveis, presidiários, pacientes neurológicos e hematológicos, etc., os quais nem sempre são representativos da população geral.

Apesar disso, estima-se que a infecção pelo vírus HTLV-1 representa uma epidemia global. As prevalências variam de acordo com a área geográfica estudada, com a composição sociodemográfica da população e com os comportamentos de risco individuais. Estes fatores determinam uma variação espacial das taxas de prevalência dentro de cada área específica (12,13,46).

A infecção é endêmica no Japão, África, ilhas Caribenhas, América do Sul e Ilhas da Malanésia (Figura V) (11,17,18). Algumas áreas do Oriente médio também têm sido referidas como tendo uma prevalência elevada (19).

Figura V. Distribuição geográfica do HTLV-1. Áreas endêmicas em marrom escuro, com prevalência variando de 1 a 5%. FONTE: PROIETTI, 2005. (46)



O sudoeste do Japão tem uma prevalência elevada da infecção, com regiões onde a mesma atinge até 37% da população adulta (71,72). Estudo com dados mais atuais, realizado neste país, em doadores de sangue assintomáticos, apontou para uma queda na prevalência da infecção pelo HTLV-1. A taxa de prevalência estimada foi de 0,66% nos homens e 1,02% nas mulheres, com pico nos indivíduos com idade em torno de 70 anos (73).

Na Jamaica, Murphy e colaboradores encontraram uma prevalência variável com a idade e sexo: crescendo de 1,7% nos homens entre 10-19 anos, para 9,1% naqueles com 70 anos ou mais, e de 1,9% nas mulheres entre 10-19 anos, para 17,4% nas que tinham mais de 70 anos de idade (74).

No oeste da África, uma prevalência de 1,5% foi encontrada na República do Benim, sendo maior entre as mulheres, comparado aos homens (2% contra 1%). A maior prevalência foi detectada na região nordeste do país, na província de Atakora (5,4%) (75). Na República do Gana, também no oeste africano, uma prevalência de 0,5% foi encontrada em doadores voluntários de sangue (76).

Nas ilhas da Malanésia também tem sido descrita uma prevalência elevada do vírus. Em uma região rural da Papua-Nova Guiné, a prevalência encontrada da infecção foi de 26% da população estudada (77).

No Iran, na região leste do país, uma prevalência elevada foi descrita. Sorologia positiva foi detectada em 7,2% dos indivíduos testados (19).

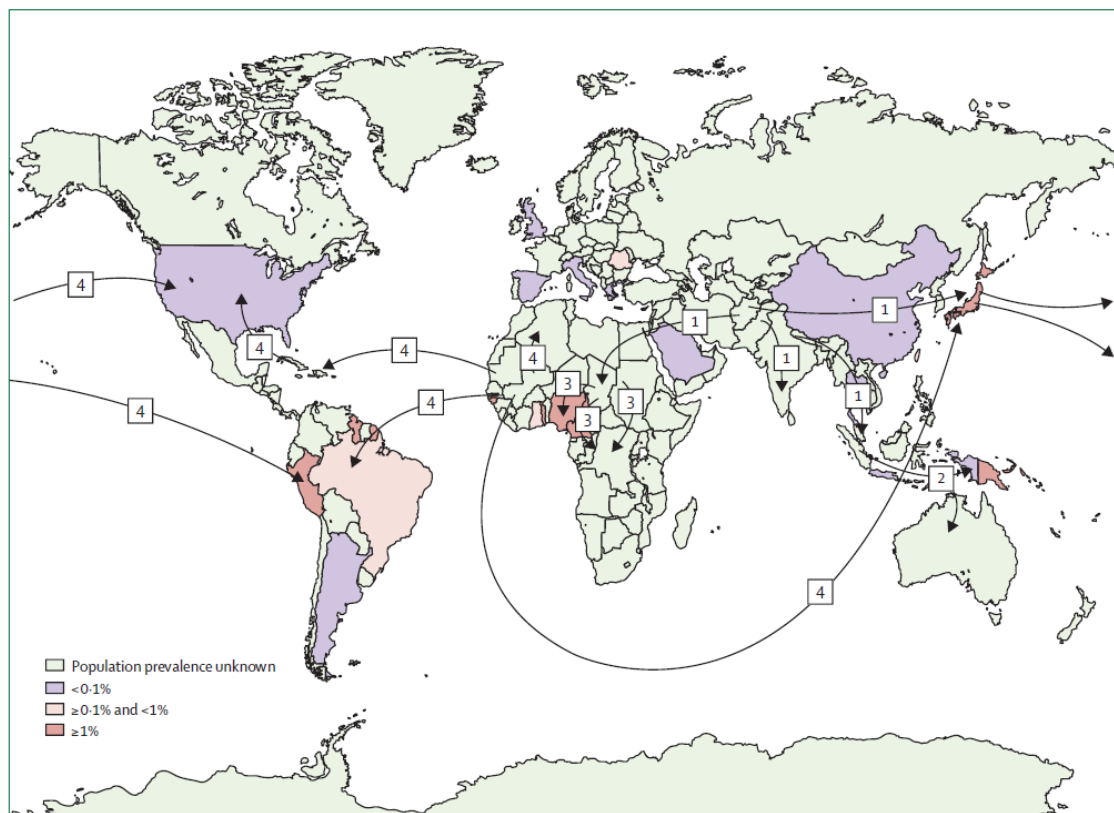
Na América do Norte e na Europa, principalmente na Europa Ocidental, a infecção pelo HTLV-1 é pouco prevalente. É principalmente encontrada em imigrantes de áreas endêmicas, seus descendentes e contatos sexuais, em profissionais do sexo e usuários de drogas injetáveis. Em doadores de sangue nos EUA, a prevalência de soropositivos é de 0,01-0,03% (46,74). Na Espanha, estudo recente mostrou uma prevalência de 0,06% em pacientes ambulatoriais atendidos em 16 hospitais. Destes, a maioria era composta por imigrantes Latino-Americanos (78).

Existem duas hipóteses propostas para explicar a origem deste retrovírus no continente americano. Uma delas sugere que a migração pré-histórica de população infectada pelo Estreito de Bering, trouxe o vírus do nordeste da Ásia para o continente. A outra sugere que os africanos e japoneses introduziram o vírus no continente com a vinda de escravos negros e posteriormente de imigrantes japoneses (Figura VI) (11).

A presença de HTLV-1 em aborígenas em Kamchatka, de um lado do estreito de Bering e em esquimós e índios americanos do outro lado sugere uma introdução antiga do vírus no continente, pela migração de Mongolóides pelo estreito (48,79). Entretanto, outros estudos e análises filogenéticas do subtipo “Cosmopolita” do HTLV-1 são consistentes com a disseminação do mesmo para o novo mundo por meio do comércio de escravos africanos e pela imigração de asiáticos para o continente (80–82).

A América do Sul, como um todo, representa a maior área endêmica para a infecção pelo HTLV-1. Alguns grupos de origem africana no Peru, Colômbia e Guiana Francesa têm uma prevalência elevada da infecção (13).

Figura VI. Origem e disseminação do HTLV-1 baseado em dados de filogenia e antropológicos. FONTE: VERDONCK, 2007. (11)



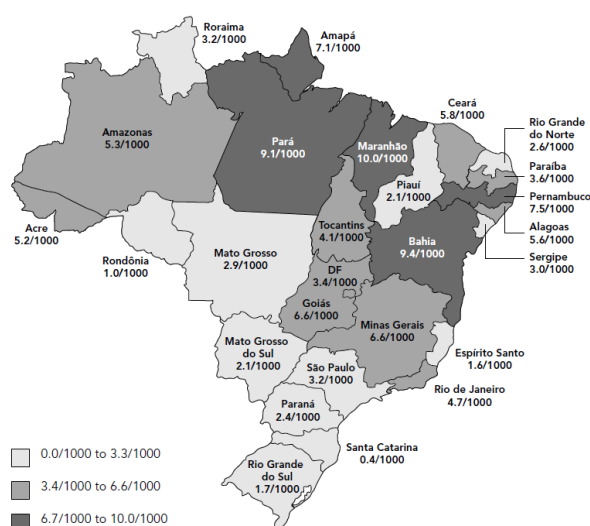
O PTLV se originou na África e migrou para a Ásia, onde evoluiu para STLV-1. Este se espalhou pela Índia, Japão e Indonésia e voltou para a África (flecha 1). Houve contato interespecie na Indonésia, com transmissão para humanos que migravam para a Malanésia, resultando no subtipo HTLV-1c (flecha 2). Na África, o STLV-1 evoluiu através de várias transmissões interespecíes, em HTLV-1a, HTLV-1b e HTLV-1d, HTLV-1e e HTLV-1f (flecha 3). Por causa do comércio escravo e maior mobilidade das pessoas, o HTLV-1a foi introduzido no novo mundo, Japão, Oriente Médio e norte da África (flecha 4).

No Brasil, o vírus foi descrito pela primeira vez em 1986, na população de imigrantes japoneses (83). O vírus foi encontrado em todos os estados onde foi pesquisado, com prevalências variadas. Em 1993, um *screening* sorológico para o HTLV-1/2 foi realizado com 5842 doadores de sangue de cinco capitais do país. A prevalência geral encontrada nesta população foi de 0,41%, com a maior delas sendo observada na cidade de Salvador (1,35%). Não houve positividade para o HTLV-2 (21).

Entre 1995 e 2000 foi realizado outro levantamento sorológico para o HTLV-1/2 entre os doadores de sangue, agora em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal. Os resultados mostraram uma grande heterogeneidade entre as capitais, com prevalências variando de

0,4/1000 em Florianópolis, localizada na região sul do país, até 10,0/1000 em São Luís, na região nordeste (Figura VII) (16).

Figura VII. Prevalência do HTLV-1/2 (/1000 doadores) nos doadores de sangue de 26 capitais brasileiras e Distrito Federal. FONTE: CATALAN-SOARES, 2005. (16)



Carneiro-Proietti e colaboradores publicaram recentemente um levantamento sorológico para HTLV-1/2 em doadores de três hemocentros de três estados brasileiros: São Paulo, Minas Gerais e Pernambuco. A prevalência geral encontrada foi de 0,13%, com uma variação grande entre as regiões (22).

Salvador tem uma das maiores prevalências de HTLV-1 do país, variando de 1,35% a 1,80% de acordo com os diversos estudos. Em um estudo populacional, Dourado e colaboradores encontraram uma prevalência de 1,70%, estimando que 40.000 pessoas possam estar infectadas pelo vírus na cidade (23).

Prevalência em pacientes dialíticos

Pouco se sabe sobre a prevalência do vírus nos pacientes em hemodiálise (HD). Lee e colaboradores, em 1987, pesquisaram o anticorpo do vírus em doadores de sangue sadios

(13.329 indivíduos) e em pacientes em hemodiálise (949) nas áreas endêmicas do Japão. A prevalência encontrada foi de 19,7% entre os pacientes em hemodiálise, contra uma prevalência de 3,6% nos controles sadios (84). Em 1988, Morikawa e colaboradores pesquisaram a presença do anticorpo contra o vírus em 1332 pacientes em HD em diversas unidades no Japão, incluindo 1066 em áreas não endêmicas e 66 em áreas endêmicas. A prevalência geral encontrada foi de 2,7%. Entretanto, em uma das áreas endêmicas, a prevalência atingiu 21,2%. Examinando cada região separadamente, eles observaram que a prevalência de soropositividade ao HTLV-1 nos pacientes em HD era sempre maior que a encontrada nas populações respectivas (24). Em um centro dialítico em Podova (Itália), 01 paciente (1,15%) foi soropositivo para o HTLV-1, dentre os 87 pesquisados (85). Em um serviço de nefrologia de Paris, Méry e cols. também encontraram apenas um caso positivo para o vírus nos 71 investigados; a paciente era procedente de Guadalupe, na região caribenha (86). Em Buenos Aires, um estudo multicêntrico investigou 654 pacientes em hemodiálise, com a detecção de anticorpos para o HTLV-1 em apenas um deles (0.15%) (87). Na Austrália, foi realizado um levantamento retrospectivo das sorologias virais dos pacientes tratados em um centro dialítico entre 2000 e 2009. A sorologia para HTLV-1 foi revisada em 440 pacientes, com 2,2% deles positivos para o vírus (88).

No Brasil, não há referência sobre a prevalência de infecção pelo HTLV-1 na população dialítica. Em Salvador, onde a soropositividade ao HTLV-1 na população geral é especialmente elevada, também não existem dados sobre a prevalência nos pacientes em HD.

É rotina dos serviços de HD a realização de sorologia para o vírus B, C e HIV em todos os pacientes admitidos nos mesmos. A portaria de hemodiálise do Ministério da Saúde determina alguns cuidados para os pacientes portadores de alguns destes vírus, com o objetivo de evitar a transmissão para os pacientes soronegativos. Um exemplo disso é a realização da sessão de HD em uma sala à parte e um local separado para a lavagem dos capilares dos pacientes soropositivos para o vírus B. Práticas específicas são adotadas também para os soropositivos para os vírus C e HIV (25).

A pesquisa da sorologia para o vírus HTLV-1 nas clínicas de HD não é feita rotineiramente, como acontece com os vírus B, C e HIV. Não há referência ou determinação na portaria de hemodiálise do Ministério da Saúde sobre o cuidado a ser tomado com os pacientes soropositivos para o vírus (25).

V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

V.1. DESENHO DO ESTUDO

Corte transversal com dados da linha de base do “Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes Tratados Cronicamente por Hemodiálise” (PROHEMO). O PROHEMO é um estudo coorte prospectivo iniciado em 2005, em quatro clínicas satélites de HDM na cidade de Salvador, sob a coordenação do Professor Doutor Antônio Alberto Lopes (Núcleo de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal da Bahia).

A primeira fase do estudo (PROHEMO I) foi desenvolvida entre 2005 e 2009, tendo sido coletados dados de mais de 1300 pacientes em HDM nas clínicas participantes. Em janeiro de 2010 se iniciou a segunda fase, com o objetivo de responder questões geradas durante a primeira fase.

Este trabalho utilizou dados da linha de base dos pacientes da fase II do PROHEMO. Mais detalhes do estudo PROHEMO podem ser encontrados nas referências (89) e (90).

O STOBÉ foi seguido como guia para a construção e desenvolvimento do trabalho (91).

V.2. POPULAÇÃO

A população alvo do trabalho é a de pacientes em HDM, com mais de 18 anos de idade. A população amostrada foi composta por todos os pacientes participantes da fase II do estudo PROHEMO. Nesta fase, que se iniciou em 2010, entraram os pacientes que participaram da primeira fase e que ainda permaneciam em programa de HD nestas clínicas e também os pacientes que foram admitidos nas mesmas até janeiro de 2011.

V.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes em programa de HD ambulatorial nas quatro clínicas participantes do estudo, com idade igual ou superior a 18 anos e que concordaram em participar do mesmo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

V.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes em trânsito, ou seja, aqueles pertencentes a outros centros de diálise e que estavam em tratamento temporário em uma das quatro clínicas do estudo e também pacientes com expectativa de tratamento em um dos centros menor que três meses. Aqueles pacientes que por algum motivo não tiveram soro disponível no momento da realização da pesquisa sorológica também foram excluídos.

V.5. INSTRUMENTO PARA A COLETA DOS DADOS

As variáveis utilizadas na análise deste trabalho foram obtidas a partir do formulário de coleta de dados do estudo PROHEMO. Este formulário foi aplicado a todos os participantes, no momento da entrada no estudo. Nele constavam os dados demográficos, sociais, antecedentes médicos, comorbidades, dados do tratamento atual, tipo de acesso vascular, tempo em HDM, dados sobre uso e dose de Eritropoetina e exames laboratoriais rotineiramente realizados nos centros de diálise. Os dados foram coletados por investigadores (profissionais de saúde e estudantes de medicina), treinados pela equipe do PROHEMO.

Como foram utilizados dados do formulário de coleta do estudo PROHEMO, não se teve acesso a algumas variáveis importantes relacionadas à epidemiologia do HTLV-1, por não fazerem parte deste questionário.

V.6. VARIÁVEIS ESTUDADAS

Dados sociodemográficos (idade, sexo, raça – brancos e não brancos, classe sócio-econômica, escolaridade, estado civil), presença de comorbidades importantes (história de diabetes melito [DM], hipertensão arterial sistêmica [HAS], doença cerebrovascular [DCV], doença cardíaca isquêmica [DCI] e insuficiência cardíaca congestiva [ICC]), variáveis clínicas e sobre o tratamento (tempo em diálise, qualidade da diálise [Ktv], tipo do acesso vascular no momento da aplicação do questionário, uso e dose de Eritropoetina Recombinante Humana [EPO-Rh]), dados laboratoriais (níveis séricos de hemoglobina, leucócitos totais, creatinina, albumina, cálcio, fósforo, PTH intacto), dados de coinfeção com o Vírus B e Vírus C da hepatite e Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Para determinar a classe sócio-econômica (A, B, C, D, E), foi utilizada a classificação da Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME) (92). Pacientes da classe D e E foram categorizados como pobres ou muito pobres.

Em relação à escolaridade, os pacientes foram classificados em analfabeto, primário incompleto, colegial completo, superior incompleto e superior completo. Para as análises estas características foram agrupadas em \leq fundamental e $>$ fundamental.

V.7. TESTES LABORATORIAIS

As amostras de sangue de cada participante foram oportunamente coletadas no período de agosto a outubro de 2011, por ocasião da coleta dos exames mensais, que fazem parte da rotina das clínicas de HD. Este material foi enviado ao laboratório de análises clínicas da Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE). Após centrifugado, o soro foi separado e estocado em freezer, na temperatura de -20°C , até o momento da análise.

A detecção de anticorpos anti-HTLV 1/2 foi realizada pelo método Enzimaimunoensaio (ELISA), utilizando o Gold ELISA HTLV-I/II (REM Indústria e Comércio LTDA) e o valor de referência foi “Não Reagente = Densidade ótica $<$ Cut off”.

O soro dos casos positivos foi transportado congelado em isopor refrigerado para o Serviço de Imunologia (SIM) do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), para a confirmação pela técnica de *Western Blot* (HTLV Blot 2.4, MP Biomedicals Asia Pacific Pte Ltd. Singapore).

V.8. CÁLCULO AMOSTRAL

Em dezembro de 2011, a população dialítica da cidade de Salvador era de aproximadamente 2000 pacientes (dados obtidos da Câmara Técnica de Nefrologia, comunicação pessoal Dra Danusa Sampaio Pamplona). Sabendo que os pacientes dialíticos nesta cidade são distribuídos para as clínicas satélites de forma aleatória (de acordo com a disponibilidade de vaga nas mesmas) e às vezes de acordo com a proximidade de suas residências, foi realizada uma estimativa do tamanho mínimo da amostra com base em uma população real de 2000 pacientes, uma frequência estimada da infecção na população de aproximadamente 2%, uma margem de erro de 1% e um alfa de 5%. Com base nestes

pressupostos, o tamanho mínimo da amostra foi estimado em 548 pacientes, utilizando o programa Openepi (www.openepi.com).

V.9. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis contínuas distribuídas normalmente foram sumarizadas pela média e desvio padrão e as que não seguiram uma distribuição normal, pela mediana e distância interquartílica. Comparações de medidas de tendência central entre dois grupos foram realizadas com os testes t de Student (distribuição normal) ou U de Mann-Whitney (distribuição não normal). As variáveis categóricas foram sumarizadas por frequência relativa e comparações entre dois grupos feitas através do teste do X^2 . Os dados foram armazenados e analisados em banco criado no programa SPSS (versão 21.0). Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que atingiram valor $p < 0,05$ nas análises finais.

Com o objetivo de explorar melhor a associação entre a sorologia positiva para HTLV-1 e as variáveis estudadas e avaliar se estas variáveis tinham associação independente com a soropositividade ao vírus, foi realizada uma regressão logística múltipla.

Neste modelo foram incluídas variáveis selecionadas por critérios estatísticos e epidemiológicos.

VI. APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

A primeira fase do estudo PROHEMO foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia em Nov/2004 (registro: 01/2005). O projeto foi novamente analisado e aprovado pelo CEP em Out/2010 (cadastro: 64/10), já que novas avaliações foram incluídas.

VII. FONTES DE FINANCIAMENTO

A fase II do PROHEMO foi aprovada para financiamento no edital universal do CNPq de 2009, com um valor de R\$ 104.655,00 (Custeio: R\$ 86.000; Capital: 18.655,00). O projeto conta também com a colaboração do Laboratório da APAE (Gildásio Carvlho) e do Serviço de Imunologia (Dr. Edgar Marcelino) do Hospital Universitário Professor Edgar Santos.

VIII. RESULTADOS

Dos pacientes que entraram na segunda fase do PROHEMO, no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2011, 695 se encontravam ativos no estudo no momento da coleta do soro para a pesquisa do anticorpo anti-HTLV 1/2 (realizada no período de agosto a outubro de 2011).

Avaliou-se então um total de 695 pacientes HDM. Dezesesseis pacientes tiveram a sorologia positiva para o HTLV 1/2 pelo método ELISA, porém um destes casos não foi confirmado pela técnica *Western Blot*, configurando um falso positivo. Nos outros 15 pacientes, o *Western Blot* confirmou a soropositividade para o HTLV-1. Nenhum caso de HTLV-2 foi detectado na amostra. A prevalência de soropositivos para o HTLV-1 foi de 2,2% (IC95%: 1,11 a 3,29) na amostra estudada. Dos casos soropositivos, nove (60%) eram do sexo feminino.

Dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais completos foram disponíveis para 605 pacientes, 15 deles soropositivos e 590 soronegativos. A Tabela 1 apresenta as características clínicas e demográficas, estratificadas para a sorologia para o HTLV-1. A maioria dos pacientes eram não-brancos e tinham uma fístula artério-venosa como acesso vascular. A mediana de meses em hemodiálise foi significativamente menor entre os pacientes soropositivos.

A média de idade foi semelhante entre os grupos, entretanto houve uma tendência a ser maior entre os pacientes soropositivos ($p=0,099$). Não houve diferença com significância estatística com relação ao sexo e à raça. A história pregressa de DM, ICC, DCI e DCV

também foi semelhante entre os grupos. Apesar de não ter alcançado significância estatística, a infecção pelo HBV foi três vezes maior e pelo HCV duas vezes maior no grupo HTLV +.

No grupo soropositivo, 66,7% dos pacientes se encontravam nas classes sociais D e E (pobres ou muito pobres) e 46,7% tinham estudado até, no máximo, o ensino fundamental completo. No grupo soronegativo, estas frequências foram menores, de 45,7 e 33,6%, respectivamente. A diferença entre os grupos, porém, não atingiu significância estatística. A proporção de indivíduos casados foi maior no grupo soronegativo: 26,7% contra 56% no grupo soronegativo ($p=0,026$).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 605 pacientes em hemodiálise de manutenção oriundos de quatro clínicas satélites de Salvador-BA, estratificados pela sorologia para HTLV-1

Características	Total N = 605	HTLV (+) N = 15	HTLV (-) N = 590	Valor <i>p</i>
Idade, anos ¹	48,7 ± 24,7	54,5 ± 14,9	48,6 ± 24,9	0,099
Sexo (% masculino)	62	46,7	62	0,227
Raça (% não-brancos)	86,9	86,7	86,9	1,000
% CS pobre ou muito pobre	46,2	66,7	45,7	0,108
% Não iniciaram 2º grau	33,9	46,7	33,6	0,292
% Estado civil casado	54,9	26,7	55,6	0,026
Acesso vascular (% catéter)	13,3	26,7	13	0,125
Meses em HDM ²	46,8	20,4(4,5-58,4)	47,8(19,6-97,4)	0,031
Dose EPO-Rh, UI (x10 ³)/sem	10(6-12)	12(6-12)	10(6-12)	0,621
% DM	17,4	33,3	16,9	0,156
% HAS	90,2	86,7	90,3	0,650
% ICC	10,0	13,3	9,9	0,654
% DCI	7,7	13,3	7,7	0,329
% DCV	4,8	0,0	4,6	1,000
% Vírus B (+)	2,0	6,7	1,9	0,263
% Vírus C (+)	3,1	6,7	3,1	0,384

1: Média ± DP 2: Mediana ± DIQ / HDM: Hemodiálise de Manutenção; EPO-Rh: Eritropoetina recombinante humana; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; DCI: Doença Cardíaca Isquêmica; DCV: Doença Cardiovascular; CS: Classe social

Os dados laboratoriais são apresentados na Tabela 2. Não houve diferença com significância estatística nos parâmetros hematométricos entre os grupos soropositivo e soronegativo. A dose de EPO-Rh usada (Tabela 1) também foi semelhante. A mediana dos níveis séricos de paratormônio (PTH) e a média dos níveis séricos de creatinina foram significativamente menores no grupo de pacientes positivos para o HTLV-1. Apesar da diferença nos níveis do PTH, os níveis séricos de cálcio e fósforo foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 2. Variáveis laboratoriais de 605 pacientes em hemodiálise de manutenção oriundos de quatro clínicas satélites de Salvador-BA, estratificados pela sorologia para HTLV-1.

Variáveis Laboratoriais	Total N=605	HTLV (+) N=15	HTLV (-) N=590	Valor p
Hemoglobina, g/dL¹	10,4 ± 1,9	10,0 ± 1,7	10,4 ± 1,9	0,359
Leucócitos, globalx10³/mm³¹	6,0 ± 1,9	7,0 ± 2,6	6,0 ± 1,9	0,144
Creatinina, mg/dL¹	10,6 ± 3,4	8,5 ± 3,4	10,7 ± 3,4	0,021
Albumina, mg/dL¹	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,5	3,7 ± 0,4	0,376
Fosfato, mg/dL¹	5,3 ± 1,5	5,1 ± 1,3	5,3 ± 1,5	0,600
Cálcio, mg/dL¹	9,1 ± 1,0	8,6 ± 1,7	9,1 ± 1,0	0,324
Paratormônio, pg/dL²	299 (128-607)	110 (61-298)	306 (129-613)	0,011

1: Média ± DP / 2: Mediana ± DIQ

A tabela 3 mostra a análise de regressão logística múltipla realizada. Neste modelo foram incluídas variáveis selecionadas por critérios estatísticos e epidemiológicos.

Após a análise dos resultados, observou-se que classe social e estado civil se associaram de forma independente com a sorologia positiva para o HTLV-1. O tempo em diálise, nível sérico de PTH e creatinina, que na análise univariada mostraram uma diferença entre os pacientes positivos e negativos, nesta análise não confirmaram associação.

Tabela 3. Regressão logística múltipla para identificação de fatores independentemente associados à sorologia positiva para HTLV1 em 605 pacientes em hemodiálise de manutenção oriundos de quatro clínicas satélites de Salvador-BA.

	EXP (B)	IC95% p/ Exp(B)		Valor p
		Inf.	Sup.	
Idade	0,847	0,256	2,802	0,785
Sexo masculino	0,864	0,264	2,823	0,809
Negro	0,423	0,054	3,280	0,410
Mulato	0,612	0,111	3,377	0,573
CS pobre ou muito pobre	3,624	1,023	12,837	0,046
Estado civil: casado	0,250	0,069	0,907	0,035
Tempo HD < 6meses	2,170	0,555	8,482	0,265
PTH	0,997	0,994	1,000	0,065
Albumina	0,561	0,141	2,224	0,411
Creatinina	0,902	0,733	1,111	0,332
Diabetes	1,991	0,529	7,500	0,309

IX. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou uma prevalência de infecção pelo HTLV-1 de 2,2% na população dialítica avaliada. Esta prevalência foi semelhante àquela encontrada em um estudo populacional realizado na cidade de Salvador, que foi de 1,7% (IC: 1,1-2,5%) (23). Até então, não existiam dados sobre a infecção pelo vírus nos pacientes em HDM no Brasil, inclusive na cidade de Salvador, que tem uma das maiores prevalências do país.

A hipótese inicial deste estudo era que a prevalência da infecção pelo HTLV-1 na população dialítica fosse maior que na população geral, com base nos poucos estudos prévios que evidenciaram este fato (84–87). Alguns fatores poderiam contribuir para uma possível prevalência mais elevada de HTLV-1 na população dialítica. O paciente poderia contrair o vírus através de transfusões sanguíneas, ainda frequentes nesta população, ou durante o procedimento de HD. Alternativamente, HTLV-1 poderia ser a causa da DRC (bexiga neurogênica levando a insuficiência renal pós-renal) e por isso o grupo dialítico concentraria estes pacientes. Por fim, poderia haver fatores de risco semelhantes para HTLV-1 e DRC.

O paciente com DRC, pela deficiência de EPO causada pela patologia, comumente cursa com anemia e, com muita frequência, com necessidade de transfusão sanguínea. Esta situação era muito mais comum quando não existia o tratamento com EPO-Rh (93,94). Isto pode explicar a elevada prevalência da infecção na população dialítica em relação à população geral nos estudos japoneses já citados, publicados antes do início do uso da medicação no tratamento da anemia. Outro fator importante a ser considerado é que a triagem sorológica para HTLV nos bancos de sangue só começou a ser realizada na década de 80, após a descoberta do vírus. O Japão, em 1986, foi o primeiro país a realizar a triagem sorológica nos serviços de hemoterapia. Os Estados Unidos iniciaram em 1988, o Canadá e as ilhas caribenhas em 1989 e o Brasil em 1993 (95,96).

Com o advento da engenharia genética, o gene codificador da EPO humana foi clonado, sendo possível a obtenção da EPO-Rh. A partir deste evento, a EPO passou a ser obtida por tecnologia do DNA recombinante, em escala elevada e altamente purificada, iniciando-se em 1988 a produção industrial biotecnológica da EPO-Rh, possibilitando o seu vasto emprego clínico no tratamento da anemia e evitando as repetidas transfusões sanguíneas nos pacientes dialíticos (97).

Atualmente, com o uso rotineiro da EPO-Rh, a necessidade de hemotransfusão diminuiu bastante nos pacientes dialíticos, principalmente nos pacientes prevalentes, ou seja, aqueles que já estão em programa crônico de diálise há mais de 03 meses. No Brasil, entre os pacientes incidentes em tratamento dialítico, porém, ainda existe uma necessidade considerável de hemotransfusão, pois muitos deles iniciam o tratamento de modo emergencial, sem acompanhamento médico adequado no período pré-dialítico. Em trabalho desenvolvido em hospital público de grande porte em Salvador, que atende pacientes de todo o estado da Bahia, os autores observaram que dos 122 pacientes em HD avaliados, 57% não sabiam que tinham insuficiência renal no momento do diagnóstico da doença renal em estágio final (DREF) e 71% não tinham sido vistos por nefrologista. A média de hemoglobina na admissão foi de 7,7mg/dL, nenhum paciente tinha recebido EPO-Rh previamente e 50% dos pacientes necessitaram de hemotransfusão durante a hospitalização em que iniciaram a terapia dialítica (98). Apesar da triagem rotineira realizada atualmente nos bancos de sangue, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão por este meio, devido ao período de janela imunológica da infecção (na infecção precoce), em que o paciente já pode estar infectado, mas pode ainda não ter anticorpos detectáveis, ou pela ocorrência de erros laboratoriais ou administrativos na realização dos testes de triagem (95).

O tratamento de HD poderia ser um meio de transmissão para a infecção pelo HTLV, já que é uma terapia que envolve circulação extracorpórea. No passado, antes das precauções atualmente realizadas, a terapia hemodialítica era um fator de risco importante para a transmissão do Vírus B e Vírus C da hepatite (99,100).

Com a triagem rotineira das sorologias para estes vírus na admissão do paciente no serviço de HD e com as práticas adotadas na rotina destes serviços, houve um controle destas infecções. A triagem para o HTLV não é realizada de forma sistemática, como acontece com o HBV, HCV e HIV. A portaria para as rotinas nos serviços de hemodiálise do Ministério da Saúde não faz referência para práticas específicas nos pacientes com esta infecção (25).

O fato da transmissão do HTLV requerer células vivas - ao invés apenas de fluidos corpóreos, como acontece com os outros vírus já mencionados - torna mais difícil a sua transmissão (53). A prevalência mais elevada encontrada por Lee e cols. nos pacientes dialíticos das áreas endêmicas do Japão não foi atribuída pelos autores ao tratamento dialítico e sim às transfusões sanguíneas, já que os pacientes soropositivos tinham transfundido duas vezes mais que os soronegativos (84). Méry e cols., investigando o único caso soropositivo

dos 71 pacientes testados, pesquisaram a presença de anticorpos anti-HTLV-1 em amostras antigas de soro da paciente, sendo positivo em todos os testes. Diante dos achados, concluíram que a paciente provavelmente tinha adquirido a infecção ou de transfusão sanguínea que recebeu um mês antes de iniciar HD, ou de outra via de transmissão, já que era procedente de área endêmica (86). A prevalência encontrada no presente estudo, semelhante à encontrada na população geral de Salvador também sugere que a transmissão na HD é, pelo menos, difícil de acontecer.

O HTLV-1 como causa de insuficiência renal poderia ser um fator determinante para uma maior prevalência da infecção na população dialítica, porém, até onde se sabe, o vírus não causa diretamente insuficiência renal, mas sim indiretamente, nos casos mais graves de comprometimento do funcionamento da bexiga, podendo levar a uma DRC pós renal. Porém, de acordo com o Censo Brasileiro de Diálise de 2011, as principais causas da DRC nos pacientes em HD no Brasil são HAS e DM, sendo as duas patologias responsáveis por mais de 60% dos casos. As patologias obstrutivas se encaixam em “outras causas”, que correspondem 12% do total, não se sabendo ao certo a contribuição específica (101). Como grande parte dos pacientes HTLV-1 positivos são assintomáticos e só uma pequena fração deles desenvolve um quadro neurológico mais grave, a ponto de levar a um comprometimento da função renal, a possibilidade do HTLV como causa da DRC levar a uma prevalência maior na infecção na população dialítica é muito pouco provável.

A presença de fatores de risco semelhantes para a infecção pelo HTLV-1 e para DRC seria uma possibilidade para uma possível maior prevalência da infecção nos pacientes em HD. As vias de transmissão do HTLV-1 são semelhantes àquelas do HIV, do HBV e HCV, patógenos causadores de glomerulopatias e DRC (102–105). Entretanto, DRC dialítica secundária a glomerulopatia por estes vírus são incomuns. De acordo com o censo brasileiro de diálise de 2011, as glomerulopatias correspondem a 11,4% das causas de DRC dialítica e segundo o registro paulista de glomerulopatias, que avaliou biópsias renais em vários serviços do estado de São Paulo, num período de cinco anos, as glomerulopatias causadas por estes vírus se encontram no grupo de “outras causas”, correspondendo a 0,9% de todas as glomerulopatias secundárias (101,106).

No presente estudo, avaliando a população, foram realizadas análises comparando algumas variáveis entre os grupos com sorologia positiva e com sorologia negativa. Os pacientes HTLV + tiveram média de idade maior que o outro grupo. Apesar da diferença não

ter atingido significância estatística, houve uma tendência, com um $p=0,099$. Dourado e cols., no estudo populacional realizado na cidade de Salvador, avaliaram indivíduos de 1 a 89 anos. Nenhum dos pacientes abaixo de 15 anos teve sorologia positiva. A prevalência da infecção aumentou com a idade, atingindo 8,4% nos indivíduos acima de 50 anos (23). No presente estudo só foram avaliados indivíduos com 18 anos ou mais de idade.

A diferença nos níveis séricos de PTH e creatinina observada entre os grupos, com níveis mais baixos no grupo soropositivo, pode se explicar pelo tempo em programa dialítico deste grupo. Quando estas variáveis foram ajustadas para outras variáveis importantes, a diferença não permaneceu. Os pacientes com sorologia positiva para HTLV-1 tiveram uma mediana de 20,4 meses em HDM, comparado a 47,8 meses no grupo com sorologia negativa ($p=0,031$). Os pacientes mais recentes no tratamento dialítico costumam ainda ter uma função renal residual e, conseqüentemente, uma creatinina menor, comparado aos pacientes mais antigos. Da mesma forma, espera-se um hiperparatireoidismo menos grave nos pacientes novos em HDM. Não tivemos dados sobre a dieta, uso de quelantes do fósforo da dieta, nem uso de vitamina D, fatores influentes importantes nos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH.

O menor tempo em HDM no grupo soropositivo foi um achado inesperado. Se a infecção pelo HTLV-1 levasse a um quadro clínico de elevada mortalidade, poderíamos pensar que os pacientes não sobrevivessem muito tempo e se concentrassem apenas nos primeiros anos de HDM. Porém não é o que acontece, pois a maioria dos pacientes portadores do vírus HTLV-1 são assintomáticos e somente uma pequena parcela evolui para as patologias mais graves associadas ao vírus.

A coinfeção com o HBV e HCV, como esperado, foi maior no grupo soropositivo para HTLV-1, apesar de não ter alcançado significância estatística. Como estes vírus compartilham vias semelhantes de transmissão, era de se esperar uma frequência maior dos vírus da hepatite no grupo HTLV (+).

A falta de disponibilidade de algumas variáveis importantes relacionadas à epidemiologia do HTLV-1 na população estudada constituiu uma limitação do estudo. O fato de não ter sido avaliado prevalência de co-infecção com o HIV também foi uma limitação. Isso aconteceu, pois as quatro clínicas participantes do estudo não admitem pacientes HIV (+). Os pacientes soropositivos para este vírus são encaminhados para outros centros dialíticos.

X. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Estudar melhor os indivíduos soropositivos para HTLV-1, enfocando os dados relevantes à epidemiologia e aos aspectos clínicos relacionados à infecção. Avaliar o perfil imunológico destes indivíduos, comparando com controles soronegativos dialíticos e controles soropositivos não dialíticos.

XI. CONCLUSÃO

- A prevalência da infecção pelo HTLV-1 na população dialítica pouco diferiu da encontrada na população geral de Salvador.
- A co-infecção com os vírus B e C da hepatite não foi comum, apesar de ter sido encontrado uma proporção maior no grupo soropositivo.
- O grupo soropositivo teve média de idade mais elevada. Neste grupo, a predominância foi de mulheres não brancas, classe social e nível de escolaridade mais baixos e uma frequência menor de indivíduos casados.
- Não houve associação entre soropositividade ao HTLV-1 e os parâmetros hematimétricos estudados.
- Inesperadamente, o tempo em diálise, a creatinina e o PTH foram significativamente mais baixos no grupo soropositivo.
- Estes achados precisam ser confirmados em outros estudos.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1980 Dec;77(12):7415–9.

2. Takatsuki K, Yamaguchi K, Kawano F, Hattori T, Nishimura H, Tsuda H, et al. Clinical diversity in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Cancer research*. 1985 Sep;45(9 Suppl):4644s–4645s.
3. Tajima K, Kuroishi T. Estimation of rate of incidence of ATL among ATL (HTLV-I) carriers in Kyushu, Japan. *Japanese journal of clinical oncology*. 1985 Jun;15(2):423–30.
4. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 1990 Jan;3(11):1096–101.
5. GESSAIN A. ANTIBODIES TO HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE-I IN PATIENTS WITH TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS. *The Lancet*. 1985 Aug;326(8452):407–10.
6. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *The Lancet*. 1989 Feb 25;1(8635):441.
7. Kitajima I, Yamamoto K, Sato K, Nakajima Y, Nakajima T, Maruyama I, et al. Detection of human T cell lymphotropic virus type I proviral DNA and its gene expression in synovial cells in chronic inflammatory arthropathy. *The Journal of clinical investigation*. 1991 Oct;88(4):1315–22.
8. Yamamoto JH, Segurado AA, Hirata CE, Sampaio MW, Souza EC, Nukui Y, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in São Paulo, Brazil. *Archives of ophthalmology*. 1999 Apr;117(4):513–7.
9. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Tajima K, Yoshimura K, Nakashima S, et al. Uveitis associated with human T lymphotropic virus type I: seroepidemiologic, clinical, and virologic studies. *The Journal of infectious diseases*. 1992 Oct;166(4):943–4.
10. Höllsberg P, Hafler DA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *The New England journal of medicine*. 1993 Apr 22;328(16):1173–82.
11. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme A-M, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *The Lancet infectious diseases*. 2007 Apr;7(4):266–81.
12. Hlela C, Shepperd S, Khumalo NP, Taylor GP. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *AIDS reviews*. 2009 Jan;11(4):205–14.
13. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in microbiology*. 2012 Jan;3(388):1–23.
14. De Thé G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS research and human retroviruses*. 1993 May;9(5):381–6.
15. De Thé G, Kazanji M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials? *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association*. 1996 Jan;13 Suppl 1:S191–8.

16. Catalan-soares B, Carneiro-Proietti ABF, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I / II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2005;21(3):926–31.
17. Minamoto GY, Gold JWM, Scheinberg DA, Hardy WD, Chein N, Zuckerman E, et al. Infection with human T-cell leukemia virus type I in patients with leukemia. *The New England journal of medicine*. 1988 Jul 28;319(4):243–4.
18. Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer causes & control: CCC*. 1991 Jan;2(1):37–52.
19. Hedayati-Moghaddam MR, Fathimoghadam F, Eftekharzadeh Mashhadi I, Soghandi L, Bidkhorri HR. Epidemiology of HTLV-1 in Neyshabour, Northeast of Iran. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2011 Jun;13(6):424–7.
20. Ferreira Júnior OC, Vaz RS, Carvalho MB, Guerra C, Fabron AL, Rosembli J, et al. Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brazil. *Transfusion*. 1995 Mar;35(3):258–63.
21. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997 Feb;37(2):242–3.
22. Carneiro-Proietti ABF, Sabino EC, Leão S, Salles NA, Loureiro P, Sarr M, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. *AIDS research and human retroviruses*. 2012 Oct;28(10):1265–72.
23. Dourado I, Alcantara LCJ, Barreto ML, Da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2003 Dec 15;34(5):527–31.
24. Morikawa K, Kuroda M, Tofuku Y, Uehara H, Akizawa T, Kitaoka T, et al. Prevalence of HTLV-1 antibodies in hemodialysis patients in Japan. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1988 Sep;12(3):185–93.
25. Ministério-da-Saúde, ANVISA. RDC N° 154 [Internet]. *Diário Oficial da União*. 2004. p. 1–18. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/509bc5804745973f9f9df3fbc4c6735/RDC+N%C2%BA.+154-2004.pdf?MOD=AJPERES>. Accessed December 25, 2012
26. Gallo RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2005 Jan;2:17.
27. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977 Sep;50(3):481–92.
28. Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1981 Oct;78(10):6476–80.
29. Popovic M, Reitz MS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Kalyanaraman VS, Nakao Y, et al. The virus of Japanese adult T-cell leukaemia is a member of the human T-cell leukaemia virus group. *Nature*. 1982 Nov 4;300(5887):63–6.
 30. Gallo RC, Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Sliski A, Vonderheid EC, Maeda M, et al. Association of the human type C retrovirus with a subset of adult T-cell cancers. *Cancer research*. 1983 Aug;43(8):3892–9.
 31. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science (New York, N.Y.)*. 1982 Nov 5;218(4572):571–3.
 32. Alcantara LCJ, Shindo N, Van Dooren S, Salemi M, Costa MCR, Kashima S, et al. 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 research and human retroviruses*. 2003 Jun;19(6):519–23.
 33. Andrade TM, Dourado I, Galvão-Castro B. Associations among HTLV-I, HTLV-II, and HIV in injecting drug users in Salvador, Brazil. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association*. 1998 Jun 1;18(2):186–7.
 34. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005 May 31;102(22):7994–9.
 35. 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 Jun;9(6):525–40.
 36. Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*. 2005 Jan;2:30.
 37. Van Dooren S. Molecular investigation of the evolutionary history and diversity of primate T-lymphotropic virus types 1 and 3. *University Utrecht*; 2005. p. 1–242.
 38. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Human T-Cell Lymphotropic Virus Types I and II. Principles and Practice of Infectious Disease*. Sixth. 2004. p. 2098–118.
 39. Ohtsuki Y, Akagi T, Takahashi K, Miyoshi I. Ultrastructural study on type C virus particles in a human cord T-cell line established by co-cultivation with adult T-cell leukemia cells. *Archives of virology*. 1982 Jan;73(1):69–73.
 40. Burke DS. Recombination in HIV: an important viral evolutionary strategy. *Emerging infectious diseases*. 1997 Jan;3(3):253–9.

41. Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood*. 1995 Nov 15;86(10):3619–39.
42. Shimotohno K, Takahashi Y, Shimizu N, Gojobori T, Golde DW, Chen IS, et al. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type II: an open reading frame for the protease gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1985 May;82(10):3101–5.
43. Cann AJ, Rosenblatt JD, Wachsman W, Shah NP, Chen IS. Identification of the gene responsible for human T-cell leukaemia virus transcriptional regulation. *Nature*. 1985 Jan;318(6046):571–4.
44. Albrecht B, Lairmore MD. Critical role of human T-lymphotropic virus type 1 accessory proteins in viral replication and pathogenesis. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*. 2002 Sep;66(3):396–406, table of contents.
45. Gessian A, Yanagihara R, Franchini G, Garruto RM, Jenkins CL, Ajdukiewicz AB, et al. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type I from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991 Sep 1;88(17):7694–8.
46. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005 Sep 5;24(39):6058–68.
47. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994 Feb 1;91(3):1124–7.
48. Miura T, Yamashita M, Zaninovic V, Cartier L, Takehisa J, Igarashi T, et al. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type I and II of Amerindians in Colombia and Chile. *Journal of molecular evolution*. 1997 Jan;44 Suppl 1:S76–82.
49. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *Journal of virology*. 1995 May;69(5):2863–8.
50. Goon PKC, Igakura T, Hanon E, Mosley AJ, Barfield A, Barnard AL, et al. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-specific CD4+ T cells: immunodominance hierarchy and preferential infection with HTLV-I. *Journal of immunology (Baltimore, Md. 1950)*. 2004 Feb 1;172(3):1735–43.
51. Manel N, Kim FJ, Kinet S, Taylor N, Sitbon M, Battini J-L. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell*. 2003 Nov 14;115(4):449–59.
52. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PKC, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science (New York, N.Y.)*. 2003 Mar 14;299(5613):1713–6.
53. Bangham CRM. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *The Journal of general virology*. 2003 Dec;84(Pt 12):3177–89.

54. Nyambi PN, Ville Y, Louwagie J, Bedjabaga I, Glowaczower E, Peeters M, 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology*: official publication of the International Retrovirology Association. 1996 Jun 1;12(2):187–92.
55. Bittencourt AL, Sabino EC, Costa MC, Pedroso C, Moreira L. No evidence of vertical transmission of HTLV-I in bottle-fed children. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2002 Jan;44(2):63–5.
56. Li H-C, Biggar RJ, Miley WJ, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *The Journal of infectious diseases*. 2004 Oct 1;190(7):1275–8.
57. Biggar RJ, Ng J, Kim N, Hisada M, Li H-C, Cranston B, et al. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *The Journal of infectious diseases*. 2006 Jan 15;193(2):277–82.
58. Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, et al. A Prospective Study of Sexual Transmission of Human T Lymphotropic Virus (HTLV)–I and HTLV-II. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005 May;191(9):1490–7.
59. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, Haynes G, Figueroa JP, Barnett M, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *International Journal of Cancer*. 1992 Jul 30;51(6):886–91.
60. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *British journal of haematology*. 1991 Nov;79(3):428–37.
61. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 1989 Feb 15;43(2):250–3.
62. Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Frontiers in microbiology*. 2012 Jan;3(322):1–13.
63. Souza A, Tanajura D, Toledo-Cornell C, Santos S, Carvalho EM de. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012 Oct;45(5):545–52.
64. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I ASSOCIATED MYELOPATHY, A NEW CLINICAL ENTITY. *The Lancet*. 1986 May;327(8488):1031–2.
65. Salazar-Gruesso EF, Holzer TJ, Gutierrez RA, Casey JM, Desai SM, Devare SG, et al. Familial spastic paraparesis syndrome associated with HTLV-I infection. *The New England journal of medicine*. 1990 Sep 13;323(11):732–7.

66. Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, Castro N, Muniz AL, Salgado K, et al. The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infected patients: a cross sectional study. *BMC infectious diseases*. 2007 Jan;7:15.
67. Santos SB, Oliveira P, Luna T, Souza A, Nascimento M, Siqueira I, et al. Immunological and viral features in patients with overactive bladder associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Journal of medical virology*. 2012 Dec;84(11):1809–17.
68. Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Pinheiro CA, Castro-Lima H, Galvão-Castro B. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009;42(6):633–7.
69. Vandamme AM, Salemi M, Desmyter J. The simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. *Trends in microbiology*. 1998 Dec;6(12):477–83.
70. Salemi M, Dooren S Van, Vandamme A. Origin and evolution of human and simian T-cell lymphotropic viruses. *AIDS Rev*. 1999;1(3):131–9.
71. Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *The Lancet*. 1994 Jan;343(8891):213–6.
72. Yamaguchi K, Watanabe T. Human T lymphotropic virus type-I and adult T-cell leukemia in Japan. *International journal of hematology*. 2002 Aug;76 Suppl 2:240–5.
73. Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *Journal of medical virology*. 2012 Feb;84(2):327–35.
74. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *American journal of epidemiology*. 1991 Jun 1;133(11):1114–24.
75. Dumas M, Houinato D, Verdier M, Zohoun T, Josse R, Bonis J, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Benin (West Africa). *AIDS research and human retroviruses*. 1991 May;7(5):447–51.
76. Sarkodie F, Adarkwa M, Adu-Sarkodie Y, Candotti D, Acheampong JW, Allain JP. Screening for viral markers in volunteer and replacement blood donors in West Africa. *Vox sanguinis*. 2001 Apr;80(3):142–7.
77. Kazura JW, Saxinger WC, Wenger J, Forsyth K, Lederman MM, Gillespie JA, et al. Epidemiology of human T cell leukemia virus type I infection in East Sepik Province, Papua New Guinea. *The Journal of infectious diseases*. 1987 Jun;155(6):1100–7.
78. Treviño A, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Parra P, Eiros JM, et al. Trends in the prevalence and distribution of HTLV-1 and HTLV-2 infections in Spain. *Virology journal*. 2012 Jan;9:71.
79. Picard FJ, Coulthart MB, Oger J, King EE, Kim S, Arp J, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 in coastal natives of British Columbia: phylogenetic affinities and possible origins. *Journal of virology*. 1995 Nov;69(11):7248–56.

80. Van Dooren S, Gotuzzo E, Salemi M, Watts D, Audenaert E, Duwe S, et al. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus [type I] [corrected] in Latin America. *The Journal of general virology*. 1998 Nov;79 (Pt 11):2695–708.
81. Alcantara Jr LC, Van Dooren S, Gonçalves MS, Kashima S, Costa MCR, Santos FLN, et al. Globin haplotypes of human T-cell lymphotropic virus type I-infected individuals in Salvador, Bahia, Brazil, suggest a post-Columbian African origin of this virus. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2003 Aug 1;33(4):536–42.
82. Alcantara LCJ, De Oliveira T, Gordon M, Pybus O, Mascarenhas RE, Seixas MO, et al. Tracing the origin of Brazilian HTLV-1 as determined by analysis of host and viral genes. *AIDS (London, England)*. 2006 Mar 21;20(5):780–2.
83. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1986 Nov 7;256(17):2342.
84. Lee SY, Mastushita K, Machida J, Tajiri M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Human T-cell leukemia virus type I infection in hemodialysis patients. *Cancer*. 1987 Oct 1;60(7):1474–8.
85. De Rossi A, Vertolli U, Romagnoli G, Bertoli M, Dalla Gassa O, Chieco-Bianchi L. LAV/HTLV-III and HTLV-I antibodies in hemodialysis patients. *Nephron*. 1986 Jan;44(4):377–8.
86. Méry JP, Fessi H, Dosquet P, Dazza MC, Simon F, Elias A. HTLV-1 antibodies in hemodialysis patients. *Nephron*. 1992 Jan;61(1):124.
87. DeVito C, Pampuro S, Del Pino N, Martinez Peralta L, Libonatti O. HTLV-I/II survey on hemodialysis patients in Buenos Aires. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association*. 1996 Aug 15;12(5):525–6.
88. Davies J, Jabbar Z, Gagan F, Baird RW. Blood-borne viruses in the haemodialysis-dependent population attending Top End Northern Territory facilities 2000-2009. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. 2012 Jul;17(5):501–7.
89. Lopes GB, Matos CM, Leite EB, Martins MTS, Martins MS, Silva LF, et al. Depression as a potential explanation for gender differences in health-related quality of life among patients on maintenance hemodialysis. *Nephron. Clinical practice*. 2010 Jan;115(1):c35–40.
90. Lopes GB, Nogueira FCP, De Souza MR, Penalva MA, De Amorim JL, Pisoni RL, et al. Assessment of the psychological burden associated with pruritus in hemodialysis patients using the kidney disease quality of life short form. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2012 May;21(4):603–12.
91. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):800–4.

92. Associação-Brasileira-de-Institutos-de-Pesquisa-de-Mercado. Critério ABIPEME [Internet]. Available from: http://www.ufrn.br/sites/fonaprace/perfil_anexo3.doc. Accessed December 27, 2012
93. Crowley JP, Nealey TA, Metzger J, Pono L, Chazan JA. Transfusion and long-term hemodialysis. *Archives of internal medicine*. 1987 Nov;147(11):1925–8.
94. Schiller GJ, Berkman SA. Hematologic aspects of renal insufficiency. *Blood reviews*. 1989 Sep;3(3):141–6.
95. Lopes MSSN, Carneiro-Proietti ABF. [Transfusion-transmitted HTLV-1 /2 and hemovigilance: the contribution of look-back studies]. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2008;30(3):229–40.
96. Ministério-da-Saúde, ANVISA. PORTARIA N° 1.376, DE 19 DE NOVEMBRO DE 1993 [Internet]. *Diário Oficial da União*. 1993. p. 1–35. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1376-93.pdf>. Accessed December 30, 2012
97. Cotes PM. Erythropoietin: the developing story. *BMJ*. 1988 Mar 19;296(6625):805–6.
98. Godinho TM, Lyra TG, Braga PS, Queiroz RA de, Alves JA, Kraychete AC, et al. Profile of Patients Initiating Chronic Hemodialysis at a Public Hospital in Brazil. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2006;28(2):96–103.
99. Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Persson MAA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: Molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *Journal of Medical Virology*. 1994 Aug;43(4):415–9.
100. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of Infection Control Strategies on the Incidence of Dialysis-Associated Hepatitis in the United States. *Journal of Infectious Diseases*. 1986 Jun 1;153(6):1149–51.
101. Sesso R de CC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR dos. Chronic dialysis in Brazil - report of the Brazilian Dialysis Census, 2011. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2012;34(3):272–7.
102. Lescure F-X, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard P-M, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012 Jun;27(6):2349–55.
103. Ramsuran D, Bhimma R, Ramdial PK, Naicker E, Adhikari M, Deonarain J, et al. The spectrum of HIV-related nephropathy in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2012 May;27(5):821–7.
104. Wrzołkowska T, Zurowska A, Uszycka-Karcz M, Picken MM. Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: electron microscopic studies in 98 children. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1991 Sep;18(3):306–12.

105. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Suwabe T, Nakanishi S, Hiramatsu R, et al. Hepatitis C virus-related kidney disease: various histological patterns. *Clinical nephrology*. 2010 Dec;74(6):446–56.
106. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE, Alves MAR, Carvalho MF, et al. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006 Nov;21(11):3098–105.

XIII. ANEXOS

XIII.1 ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO).

Pesquisador Responsável: ANTONIO ALBERTO DA SILVA LOPES.

Data da Versão 05/08/2010

Cadastro 64/10

Data do Parecer 25/10/2010

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

Objetivos do Projeto

- 1) Descrever a situação dos pacientes quanto a sintomas depressivos, perfil nutricional, estado dos biomarcadores de inflamação (Proteína C reativa, interleucina 6, Interleucina 1, TNF-alfa), indicadores de alterações anatômicas e de função cardiovascular, prática de atividade física, qualidade de vida relacionada com saúde (QVRS), e indicadores de adequação do tratamento dialítico (ATD);
- 2) Identificar características associadas com ATD, nutrição, inflamação, QVRS e sintomas depressivos;
- 3) Identificar fatores associados com hipotensão intradiálitica e se a sua presença ou modificações pressóricas durante a sessão de estão associadas com isquemia ou necrose miocárdica diagnosticadas através do HOLTER e da troponina sérica.
- 4) Avaliar associações independentes e efeitos combinados (interações) de sintomas depressivos, QVRS, desnutrição, inflamação, indicadores de função cardiovascular com os riscos de morte, hospitalização e frequência de episódios hipotensivos;
- 5) Avaliar se existe associação da concentração de hemoglobina na linha de base e da modificação ou estabilização da concentração ao longo de meses de acompanhamento com marcadores nutricionais, níveis séricos de marcadores de inflamação, vitamina B12, ácido fólico, estoque de ferro, QVRS, fatores sócio-demográficos, distúrbios do metabolismo mineral (cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo, PTH, vitamina D), dose de diálise, tipo de acesso vascular para hemodiálise, prevalência de comorbidades e risco de eventos adversos durante a evolução;
- 6) Avaliar se as concentrações na linha de base de indicadores laboratoriais dos distúrbios do metabolismo mineral e as modificações nas concentrações ao longo de meses de tratamento estão associadas fatores nutricionais, com marcadores de inflamação, uso adequado de quelantes, sobrevida, hospitalizações e a incidência de novos casos de calcificações ectópicas;
- 7) Avaliar a validade concorrente de uma de simples medida objetiva e de fácil determinação através de um dinamômetro digital, a Força do Aperto de Mão (Handgrip Strength), ao ser comparada com o Escore de Desnutrição-Inflamação (Malnutrition Inflammation Score, MIS), Avaliação Subjetiva Global do estado nutricional e marcadores biológicos de inflamação;
- 8) Avaliar os pacientes quanto a característica de personalidade de enfrentar ativamente as situações adversas (active coping) e se esta característica se associa com qualidade de vida, sintomas depressivos e sobrevida;
- 9) Em uma subamostra de pacientes avaliar associação dos níveis séricos de fósforo com o Ingestão dietética de fósforo e proteína.
- 10) Em uma subamostra de pacientes avaliar associações do escore de cálcio determinado pela tomografia computadorizada com riscos de morte, hospitalização e eventos cardiovasculares isquêmicos não fatais;
- 11) Em uma subamostra de pacientes comparar os níveis de troponina pós diálise com o comportamento da pressão arterial durante a sessão de diálise.

Sumário do Projeto

MÉTODOS: Desenho - Estudo de Coorte Prospectivo. Amostra - Pacientes em hemodiálise crônica com idade ≥ 18 anos que estejam em tratamento ou que iniciam tratamento hemodialítico de manutenção durante o período do estudo em centros de nefrologia da cidade de Salvador e que concordem em assinar o consentimento livre e esclarecido. Coleta dos dados e Variáveis- Serão utilizados diferentes formulários/questionários padronizados para

levantar dados sociodemográficos, variáveis de tratamento, fatores nutricionais, QVRS, sintomas depressivos, "active coping". Amostras de sangue serão congeladas para posterior determinação e avaliação laboratorial de características fenotípicas de marcadores imunológicos e inflamatórios. Em subamostras de pacientes serão feitas avaliações cardiológicas através do ecocardiograma, holter e tomografia computadorizada para o escore de cálcio e inquérito nutricional. Os pacientes serão acompanhados para identificação dos eventos morte, hospitalização, causas de internamento e episódios hipotensivos durante a diálise. Tamanho Amostral – Aproximadamente 1700 pacientes (mais de 1300 pacientes que entraram na primeira fase do PROHEMO continuarão participando do estudo e 400 novos pacientes que esperados de entrarem na coorte no período 2010-2012). Análise estatística – Regressão logística para identificar variáveis associadas com características dicotômicas, ex., tipo de acesso vascular (cateter versus outros). Regressão linear múltipla para identificar variáveis independentemente associadas com escores de QVRS. Modelos de Cox para avaliar efeitos independentes e interativos de características dos pacientes nos riscos de morte, hospitalização e complicações com o acesso vascular.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Sim
Local de Realização	Própria Instituição
Outras Instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 1700 Na Instituição
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crítérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	2010
Data de término prevista	2012
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não Informado
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

O estudo segue as determinações da Resolução CNS 196/96 e não tem reparos éticos a sua aprovação.

Projeto Aprovado.

Informações ao pesquisador:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

• O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

• O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

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


 ROBERTO BARÃO, MD PhD
 Coordenador CEP
 CHUPES

Junho 2011 - Reunião
 Dezembro 2011 - Reunião
 Março 2012 - Reunião
 Dezembro 2012 - FINAL

XVII. 2 ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Registro no Censo: _____

ESTUDO PROHEMO
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

Com o intuito de encontrar formas de melhorar a qualidade do atendimento de pacientes que, como o(a) Senhor(a), são tratados (as) através de hemodiálise, um grupo de profissionais de Saúde da Universidade Federal da Bahia e de diversos centros de diálise, resolveram desenvolver um trabalho, denominado “Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO)”, para identificar fatores relacionados com o estado de saúde dessas pessoas. Pretendemos avaliar os dados de todos os pacientes adultos tratados por hemodiálise que concordem em participar do estudo.

Caso concorde em participar do estudo iremos analisar os seus dados clínicos e laboratoriais procurando correlacionar com o seu estado de saúde. Como alguns exames de sangue não são realizados logo após a coleta uma amostra será mantida congelada para posterior análise por professores do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Além dos exames de laboratório, o(a) Senhor(a) poderá ser avaliado(a) para verificar a função cardíaca, a saúde bucal, o estado nutricional, a sua qualidade de vida e sua atividade física. Profissionais estarão disponíveis para ajudá-lo(a) a preencher os questionários.

Os conhecimentos gerados pelo estudo trarão benefícios para o Senhor(a) ao fornecer subsídios aos profissionais das clínicas sobre o que necessário para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e o tratamento de um modo geral.

O fato da sua participação neste estudo não lhe trará qualquer malefício, atraso ou interrupção do seu tratamento. A sua participação é voluntária e não interferirá no seu tratamento.

Os seus dados de identificação serão mantidos em sigilo e resguardados para fins de publicações do estudo em revistas científicas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos para organizações de saúde e instituições científicas. O Senhor(a) poderá solicitar desligamento a qualquer momento, sem prejuízo para o seu tratamento.

Em cada clínica de diálise haverá um coordenador ou uma coordenadora com quem poderá manter contato para outras informações.

Segue na próxima página o termo para ser assinado por V. Sa., caso concorde em participar do estudo.

Registro no Censo: _____

ESTUDO PROHEMO
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____ declaro ter sido informado(a) sobre o objetivo do trabalho "**Estudo Prospectivo do Prognóstico de Pacientes em Hemodiálise de Manutenção (PROHEMO)**". Sei que o estudo visa a obtenção de informações para melhorar a assistência de pacientes tratados por hemodiálise porém no caso de decidir não participar do estudo não sofrerei qualquer tipo de prejuízo quanto a qualidade da assistência. Sei que os meus dados serão mantidos em sigilo, sendo utilizados, resguardando a minha identificação, para fins de publicações científicas em revistas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos para organizações de saúde e instituições científicas. Além de ter acesso às **informações acima**, tive também a oportunidade de fazer perguntas para saber mais sobre o trabalho.

Salvador, ___/___/___

Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura do(a) Profissional de Saúde

Assinatura do Coordenador da Pesquisa

XIII. 3 ANEXO 3: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

ESTUDO PROHEMO – Fase II

Dados de Identificação, Sociodemográficos, Clínicos e Laboratoriais Iniciais

V 1. Registro no Censo (regcenso) Se participou na fase I deve manter o mesmo registro
É importante informar o regcenso com bastante clareza; se muda de clínica deve manter o mesmo registro

V 2. Este paciente participou da Fase I (*partfaseI*): 1[] sim 2[] não
Mesmo que tenha participado da fase I deve preencher todos os dados

V 3. Clínica/Serviço da Diálise atual (*clindial_f2*): 1[] INED 2[] N Barris 3[] CLINIRIM 4[] N Itapuã

V 4. Este paciente estava em hemodiálise em outra clínica (*outraclinica_f2*) 1[] sim 2[] não

V 5. Se estava em outra clínica participante do estudo, informe qual (*clindial_f2*):
 1[] INED 2[] N Barris 3[] CLINIRIM 4[] N Itapuã 888 [] não se aplica

V 6. Ordem (*ordem_form_geral_f2*): _____ (informado por quem entra com o dado no banco)

V 7. Data do preenchimento deste questionário (*datpreen_f2*): ____/____/____

V 8. Data da assinatura do consentimento livre e esclarecido (*datconsent_f2*): ____/____/____

V 9. Este formulário foi preenchido por (*preforID_f2*): _____

V 10. Este formulário foi conferido por (*conferID_f2*): _____

V 11. Sexo: 1[] feminino 2[] masculino (*sexo_f2*)

V 12. Data de nascimento (*datanas_f2*): ____/____/____

V 13. Idade do paciente em anos quando do preenchimento deste questionário (*idade_f2*): ____, __ anos

V 14. Raça (*raça_f2*) 1[] branca 2[] mulata clara 3[] mulata média 4[] mulata escura 5[] negra
 6[] amarela 7[] índio [Obs: de acordo com o critério do pesquisador]

A raça para esta pergunta é de acordo com a observação do investigador. Não deve ser influenciada pela raça referida pelo paciente.

V 15. Estado civil (*estadoci_f2*) 1[] solteiro 2[] casado 3[] desquitado/divorciado
 4[] viúvo 5[] vive com companheiro(a)

V 16. Data (dia/mês/ano) da primeira hemodiálise nesta clínica (*dadia1un_f2*): ____/____/____

V 17. Data (dia/mês/ano) da 1ª diálise de manutenção (peritoneal ou hemodiálise), ou seja, a 1ª diálise após o paciente ser informado que tinha chegado a fase da doença que iria precisar de diálise para o resto da vida, ou seja estágio final da doença renal (EFDR) (*datdia1_f2*) ____/____/____

V 18. O tempo deste paciente em diálise de manutenção é igual ou superior a 3 meses (prevalente)? (*temp3m*)

1[] sim (em diálise de manutenção por tempo igual ou superior a 3 meses, prevalente)

2[] não (tem menos de 3 meses, incidente)

Para a necessidade de possíveis checagens coloque aqui as Iniciais do nome do paciente _____
 (Este dado não entra no banco de dados)

Observação: _____

Registro no Censo (regcenso) _____ Por segurança colocar em todas as páginas

V 19. Quanto tempo (dias, meses ou anos) antes da primeira diálise de manutenção o paciente foi ao nefrologista (coloque tempo o mais aproximado possível em dias, meses ou anos e depois transforme em meses)?

_____ dias ou
 _____ meses ou
 _____ anos

O dado pode ser informado pelo paciente em dias, meses ou anos. Coloque na margem esquerda deste questionário como recebeu a informação (se foi em dias, meses ou anos). No entanto anotar abaixo e entrar com o dado no computador em meses(s). No PROHEMO 1 o tempo entrou no computador em anos. Se a informação foi em dias divida por 30 e se for informado em ano divida por 12 e entre com o resultado abaixo.

(tempoemmesesviuNEFaHD f2): _____ meses(s)

V 20. Confirme abaixo de acordo com a resposta anterior quanto tempo antes de iniciar a primeira diálise de manutenção o paciente foi visto por um nefrologista?

1[] menos de um mês; 2[] entre um mês e três meses; 3[] entre quatro meses e seis meses
 5[] entre sete meses e um ano; 4[] mais de um ano antes

V 21. Turno da diálise (turno_f2) 1[] matutino 2[] vespertino 3[] noturno

V 22. Cidade onde residia quando soube que necessitava de diálise para sempre (residiaempre_f2):

1[] Salvador 2[] Outra Cidade da Bahia 3[] Em outros estado 4[] Em outro país

V 23. Se opção em cidade onde residia quando soube que necessitava de diálise não for Salvador, informe a cidade (residiaoutra_f2): _____ 888 [] não se aplica

V 24. Onde reside atualmente (resideatual_f2): 1[] Salvador 2[] Outra Cidade

V 25. Tempo em minutos em deslocamento da residência para a clínica de diálise: _____ minutos
 (tempodesloc_f2)

Observação: Entrar com o tempo em minutos. Se for informado em horas multiplicar por 60.

V 26. O Sr.(a) já foi transplantado renal? (transplante_f2) 1[] sim 2[] não

V 27. O Sr vinha fazendo uso de eritropoetina antes de iniciar a diálise? (eritroantes_f2) 1 sim [] 2 não []

V 28. Se eritropoetina antes, por quantos meses antes de iniciar diálise começou a utilizar?

(meseseritroantes_f2) _____ mês ou meses 888[] não se aplica

V 29. O Sr vinha fazendo uso de ferro antes de iniciar a diálise? (ferro_antes_dialise_f2) 1[] sim 2[] não

V 30. Se sim para uso de ferro, era endovenoso ou oral ?

(ferro_antes_dia_EV_oral_f2) 1[] endovenoso 2[] oral 888[] não se aplica

V 31. Se sim para uso de ferro, usou por quantos meses?

(mesesferroantes_f2) _____ mês ou meses 888[] não se aplica

Registro no Censo (regcenso) _____ Por segurança colocar em todas as páginas

PLANO DE SAUDE

V 32. Plano de saúde 1 ano antes de iniciar diálise cronicamente (plansala_f2):

1. [] sim 2. [] não 8. [] sem informação

V 33. Plano de saúde no início da diálise crônica (plansain_f2):

1. [] sim 2. [] não

V 34. Plano de saúde durante a diálise crônica (plansadu_f2):

1. [] sim 2. [] não

V 35. A cobertura do tratamento dialítico é feita por(planHD_f2): 1. [] SUS 2. [] Plano Privado de Saúde

CLASSIFICAÇÃO ECONOMICA/ABIPEME

Posse de Itens (colocar a quantidade referente a cada item em N)

	N		N
V 36. Televisores em cores (tvcor_f2)	<input type="text"/>	V 37. Aspirador de pó (aspirapo_f2)	<input type="text"/>
V 38. Radio (radio_f2)	<input type="text"/>	V 39. Máquina de lavar (maquilav_f2)	<input type="text"/>
V 40. Banheiro (banheiro_f2)	<input type="text"/>	V 41. Videocassete e/ou DVD (vcdvd_f2)	<input type="text"/>
V 42. Automóvel (automov_f2)	<input type="text"/>	V 43. Geladeira (geladei_f2)	<input type="text"/>
V 44. Empregada mensalista (emprega_f2)	<input type="text"/>	V 45. Freezer* (freezer_f2)	<input type="text"/>
		V 46. Tanquinho** (tanquin_f2)	<input type="text"/>

* O freezer referido nesta classificação deve ser visto como um aparelho independente da geladeira, não devendo ser confundido como um acessório da geladeira

** O tanquinho é elétrico (deixar claro para o paciente que liga na tomada), contudo, diferente da máquina de lavar não ensagua e não seca a roupa

V 47. O(A) senhor(a) é chefe da sua família no sentido de quem banca as despesas? (chefe_f2):

1 [] sim 2 [] não

V 48. Grau de Instrução do Paciente (graipaci_f2):

1 [] Analfabeto 4 [] Ginasial incompleto 7 [] Colegial completo
 2 [] Primário incompleto 5 [] Ginasial completo 8 [] Superior incompleto
 3 [] Primário completo 6 [] Colegial incompleto 10 [] Superior completo

V 49. Grau de Instrução do Chefe da Família quando não for o (a) paciente (graichef_f2):

1 [] Analfabeto 4 [] Ginasial incompleto 7 [] Colegial completo(1^o-3^o científico)
 2 [] Primário incompleto 5 [] Ginasial completo (5^a-8^a série) 8 [] Superior incompleto
 3 [] Primário completo(1^a-4^a série) 6 [] Colegial incompleto 10 [] Superior completo(Universitário)
 888 [] Não se aplica se o paciente for o chefe da família

Registro no Censo (regcenso) _____	Por segurança colocar em todas as páginas
------------------------------------	---

V 63 Verifique o tipo de acesso vascular no momento da coleta destes dados e anote. (acessoacoleta_f2):

1[] fistula 2[] cateter temporário 3[] cateter permanente (ou tunelizado permcat) 4[] enxerto

V 64 Se o acesso atual for cateter marque abaixo (cateter_com_sem_acesso_permante_f2)

1[] O acesso atual é cateter mas a fistula já foi colocada e encontra-se em fase de amadurecimento
2[] O acesso atual é cateter devido a problema com o acesso permanente, fistula ou enxerto
3[] Nunca teve fistula instalada

V 65 Se o acesso atual for cateter marque abaixo (cateter_localização_f2)

1[] Jugular 2[] Subclávia 3[] Femural

V 66 Se o acesso vascular atual é FISTULA qual foi o intervalo em semanas entre confecção e 1º uso desta fistula:

Resposta? (fistula_tempo_conf_uso_f1): _____ semanas 888 [] não se aplica

V 67 Já foi hospitalizado nos últimos 3 meses por mais de um dia? (hospita_3m_f2) 1[] sim 2[] não

V 68 Qual a causa da hospitalização referida acima? (causa_hosp_3meses_f2)

1[] Colocação de cateter 2[] Confecção de fistula AV 3[] Complicação com cateter
4[] Internou para diálise por perda de acesso 5[] Outras 888 [] não se aplica

V 69 Se outras causas de internação, especificar (outras_hosp_3m_f2): _____

888 [] não se aplica

V 70 O senhor ou a senhora recebeu transfusão de sangue nos últimos três meses (transfusão_3_meses_f2)

1. [] Sim 2 [] Não

V 71 Já foi submetido a paratireoidectomia (paratireoidectomia_f2): 1[] sim 2[] não

V 72 O senhor ou senhora recebeu o diagnóstico de diabetes antes de iniciar Diálise de Manutenção?:

(DMantHD): 1[] sim 2[] não

V 73 Leia para o paciente as opções abaixo para o paciente identificar a religião dele (religião_f2)

1[] católica 2[] assembléia de Deus 3[] universal do reino de Deus

4[] testemunha de Jeová 5[] batista 6[] adventista

7[] espírita 8[] candomblé 10[] nenhuma

17[] católica e espírita 18[] católica e candomblé 20[] cristão 21[] evangélica

22[] pentecostal 23[] presbiteriana 24[] mormo 25[] outra

V 74. Se outra religião informar qual: _____ 888 [] não se aplica

SEDE

V 75. Sentir sede (vontade de beber água toda hora) é um problema para o senhor (sede_prob_f2):

1[] sim 2[] não

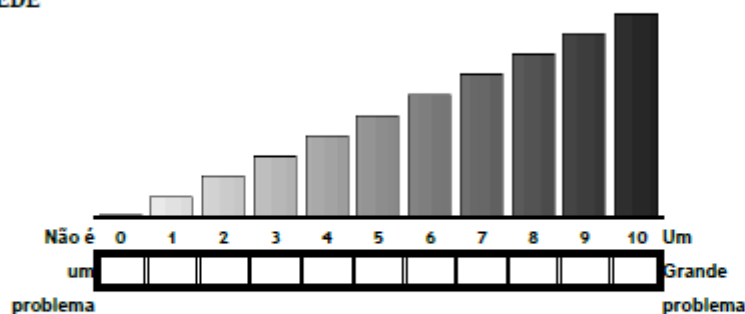
V 76. Levanta ou acorda a noite com vontade de beber água por causa de sede (acorda_por_sede_f2):

1[] sim 2[] não

Registro no Censo (regcenso) _____ Por segurança colocar em todas as páginas

V 77. Solicitar para apontar no gráfico que segue o quanto a sede se constitui em problema. Coloque X no retângulo e anote a resposta abaixo.

SEDE



Resposta (intensidade_porb_sede_f2): a resposta deve ser 888 se não se aplica _____

PRURIDO/COCEIRA

V 78. O Sr(a) apresenta coceira persistindo por mais de uma semana (coceira_f2): 1[]sim 2[]não (se a resposta for negativa para prurido/coceira anote 888 para as demais respostas para demais questões relacionadas com prurido/coceira)

V 79. Tempo da coceira em semanas (coceirasemanas_f2) _____ semanas 888 []Não se aplica

V 80. Apresentava esta coceira antes de iniciar o tratamento dialítico crônico (coceira_antes_dialise_f2):

1. [] sim 2. [] não 888 [] Não se aplica

V 81. Esta coceira é em todo corpo ou em determinados locais do corpo?

(coceira_genera_f2): 1[]generalizado 2[]partes 888 [] Não se aplica

V 82. Se a coceira não é generalizada, qual é o local ou quais são os locais ou regiões atingidos? (coceiraloc_f2)

1 [] cabeça 2 [] pescoço 3 [] MMSS 4 [] MMII
5 [] axilas 6 [] torax posterior 7 [] torax anterior 8 [] Abdômen
9 [] lombar 10 [] Pélvis 11 [] genitália 12 [] região glútea

Resposta: _____ 888 [] Não se aplica

Se a coceira for no pescoço, tórax anterior e abdômen, por exemplo, a resposta será r2r6r7. Esta será uma variável string. É importante colocar o r (r minúsculo) antes do número.

V 83. Momento que a coceira é mais intensa em relação a diálise (momento_coceira_dialise_f2):

1[] antes da diálise 2[] durante a diálise 3[] logo após a diálise

4[] independente 888 [] Não se aplica

V 84. Quando o(a) senhor(a) está exposto ao sol o que acontece com esta coceira? (sol_coceira_f2):

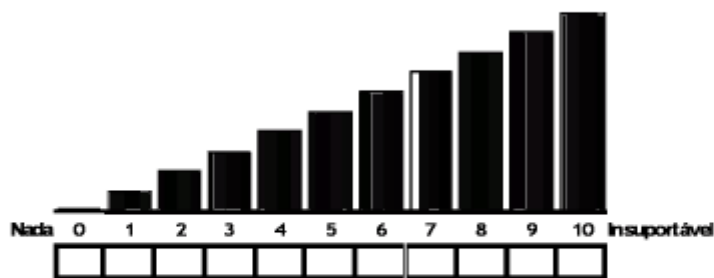
1[] melhora 2[] piora 3[] fica a mesma a coisa

4[] marcar esta se o doente diz que não se expõe ao sol 888 [] Não se aplica

Registro no Censo (regcenso) _____ Por segurança colocar em todas as páginas

V 85. Solicitar para apontar no gráfico a intensidade da coceira. Se não tem coceira a intensidade é zero (0). Coloque X no retângulo e anote a resposta abaixo.

COCEIRA



Resposta ((intensidade_coceira_f2) a resposta deve ser 888 se não se aplica _____

V 86. De acordo com a experiência que tem com a sua doença o(a) senhor(a) acha que esta coceira é devido a: (causacoceira renal pac f2).

1. doença renal 2. alergia 3. infecção 4. sarna/escabiose
5. não sei 6. outra causa 888 Não se aplica

V 87. Se o paciente respondeu outra causa para coceira, perguntar qual (causacoceira renal outra pac f2)

Resposta: _____

V 88. O senhor ou a senhora dorme durante a hemodiálise? (dorme_dialise_f2)

1. nunca 2. As vezes 3. Sempre

V 89. Ao término da diálise o senhor ou senhora geralmente precisa de algum tempo para se recuperar?

(recuperacao_apos_dialise_f2):

1. sim preciso de um certo tempo para me recuperar 2. não

V 90. Se respondeu sim, quanto tempo leva para o(a) senhor(a) se recuperar depois de uma sessão de hemodiálise? (recupera_minutos_f2):

Resposta _____ minutos.

A resposta deverá ser dada em minutos. Se a resposta for em horas deverá multiplicar por 60. Se a resposta sugere metade do dia a duração será 720 minutos. Se for um dia o valor será 1440 minutos. Mais de um dia o valor sera 2160 minutos (36 horas).

Pressão arterial nas 3 últimas sessões de hemodiálise

	mmHg		mmHg
V 91 PA sistólica pré 1 (paspre1_f2)	<input type="text"/>	V 92 PA sistólica pós 1 (paspos1_f2)	<input type="text"/>
V 93 PA diastólica pré 1 (padpre1_f2)	<input type="text"/>	V 94 PA diastólica pós 1 (padpos1_f2)	<input type="text"/>
V 95 PA sistólica pré 2 (paspre2_f2)	<input type="text"/>	V 96 PA sistólica pós 2 (paspos2_f2)	<input type="text"/>
V 97 PA diastólica pré 2 (padpre2_f2)	<input type="text"/>	V 98 PA diastólica pós 2 (padpos2_f2)	<input type="text"/>
V 99 PA sistólica pré 3 (paspre3_f2)	<input type="text"/>	V 100 PA sistólica pós 3 (paspos3_f2)	<input type="text"/>
V 101 PA diastólica pré 3 (padpre3_f2)	<input type="text"/>	V 102 PA diastólica pós 3 (padpos3_f2)	<input type="text"/>

Registro no Censo (regcenso) _____ Por segurança colocar em todas as páginas

V 103. Este paciente apresentou episódios hipotensivos necessitando reposição venosa de salina nas últimas 3 sessões de hemodiálise? (hipo3mdi) 1 [] sim 2 [] não

V 104. Se apresentou episódios hipotensivos nas três últimas sessões de diálise, qual foi o número de episódios? (frehip3m f2) N = _____ 888 [] não se aplica

V 105. Este paciente apresentou arritmia sintomática nas últimas 3 sessões? solicitando presença do nefrologista durante a diálise (arritmiadiálise f2) 1 [] sim 2 [] não

COMORBIDADES

V 106. DOENÇA CARDÍACA CORONARIANA (isquemia f2): 1. [] sim 2. [] não
(Se sim indicar em qual grupo se localiza o critério diagnóstico)

V 107. CRITÉRIO PARA DOENÇA CARDÍACA CORONARIANA (criteseq f2): as opções indicam gravidade (3>2>1)

0. [] Ausente

1. [] Diagnóstico de doença cardíaca coronariana no passado; isquemia no eletrocardiograma ou outro teste diagnóstico; angina estável ou de esforço ou angina durante hemodiálise

2. [] História de infarto do miocárdio; evidência de infarto do miocárdio no eletrocardiograma; história de procedimento de revascularização coronariana

3. [] Angina de repouso; infarto agudo do miocárdio nos últimos três meses

V 108. DOENÇA CEREBROVASCULAR (cerebr f2): 1. [] sim 2. [] não
(Se sim indicar em qual grupo se localiza o critério diagnóstico)

V 109. CRITÉRIO PARA DOENÇA CEREBROVASCULAR (critecer f2): as opções indicam gravidade (3>2>1)

0. [] Ausente

1. [] Doença cerebrovascular no passado; estenose de carótida assintomática ou ataque isquêmico transitório (AIT); ou história de endarterectomia de carótida

2. [] Múltiplos AITs, uso atual de anticoagulantes para doença cerebrovascular; acidente vascular cerebral (AVC) sem déficit ou déficit mínimo.

3. [] História de AVC com déficit neurológico importante.

V 110. DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA (dvp f2): 1. [] sim 2. [] não
(Se sim indicar em qual grupo se localiza o critério diagnóstico)

V 111. CRITÉRIO PARA DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA (critedvp f2): as opções indicam gravidade (3>2>1)

0. [] Ausente

1. [] Diagnóstico de doença arterial periférica ou aneurisma de aorta no passado.

2. [] História de amputação de dígitos ou extremidades secundária a doença arterial periférica; história de revascularização periférica ou cirurgia de aneurisma; claudicação intermitente, celulite recorrente, infecção de pele ou gangrena de dedos secundária a doença arterial periférica; doença arterial no momento requerendo uso de anticoagulantes.

3. [] História de amputação de membros, dor em repouso secundária a doença arterial periférica; doença arterial periférica inoperável.

V 112. HIPERTROFIA DE VE (hipve f2): 1. [] sim 2. [] não
(Se sim indicar o critério diagnóstico)

V 113. CRITÉRIO PARA HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO ESQUERDO (critelve f2):

2. [] Ausente

3. [] Diagnóstico pelo ECG* - (HVE apenas no ECG)

4. [] Diagnóstico pelo ECO** (HVE apenas ECO)

5. [] Diagnóstico pelo ECG e ECO

* ECG=eletrocardiograma **ECO=ecocardiograma

Observação: Realmente não existe a opção 1

6. [] RX de tórax

7. [] Outro -Especificar: _____

V 114. NEOPLASIA MALIGNA (neomal): 1. [] sim 2. [] não

V 115. Especificar Sítio e Tipo de Neoplasia (neosit): _____

V 116. TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (typ f2): 1 [] sim 2 [] não

Registro no Censo (regcenso)	Por segurança colocar em todas as páginas
V 117 TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (tep_f2):	1[]sim 2[]não
V 118. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (icc_f2):	1[]sim 2[]não
V 119 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (dpoc_f2):	1[]sim 2[]não
V 120 ASMA BRONQUICA (asma_f2):	1[]sim 2[]não
V 121 DIABETES MELITO (diabetes_f2):	1[]sim 2[]não
V 122 DEPRESSÃO (depressa_f2):	1[]sim 2[]não
V 123. Usa antidepressivo(adep_f2):	1[]sim 2[]não
V 124 Nome do antidepressivo(nomeadep_f2):	_____
V 125 OUTRAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS (outrapsiquia_f2):	1[]sim 2[]não (psicose, história de tentativa de suicídio, internação por problema psiquiátrico)
V 126. QUAL É A OUTRA PSIQUIÁTRICA? (qualpsiquiatica_f2):	_____
V 127 HIV/AIDS (hivaids_f2):	1[]sim 2[]não
V 128 INFECCÃO POR VÍRUS B (aghbs_f2):	1[]sim 2[]não
V 129 INFECCÃO POR VÍRUS C (hcv_f2):	1[]sim 2[]não
V 130 HEPATOPATIA CRÔNICA (hepatcron_f2):	1[]sim 2[]não
V 131 HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NOS ULTIMOS 3 MESES (hishda_f2):	1[]sim 2[]não
V 132 PANCREATITE CRÔNICA (pancrecro_f2):	1[]sim 2[]não
V 133 HIPERTENSÃO ARTERIAL (hiperart_f2):	1[]sim 2[]não
V 134 DOENÇAS IMUNOLÓGICAS (imunológica_f2):	1[]sim 2[]não
V 135. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA IMUNOLÓGICA (imunologica_f2):	1[] LES 2[] Artrite Reumatóide 3[] vasculite 4[] Outra 888[] não se aplica

ECOCARDIOGRAMA

V 136. Foi realizado Ecocardiograma (Ecocardiograma_fez_f2):	1 [] sim 2 [] não
V 137. Data do ecocardiograma mais recente (data_eco_f2):	___/___/___
V 138. Hipertrofia Ventricular Esquerda (hve_f2):	1 [] Sim 2 [] Não 888 [] não se aplica se não foi feito
V 139. Fração Ejeção (fraejec_f2):	___% 888 [] não se aplica se não foi feito
V 140. MASSA VE : (massave_f2):	___ gramas 888 [] não se aplica se não foi feito
V 141. Espessura do Septo Interventricular (espesecto_f2):	___ mm 888 [] não se aplica se não foi feito
V 142. Relato de derrame de pericárdio (derrame_pericardio_f2):	1 [] Sim 2 [] Não 888 [] não se aplica
V 143. Conclusão do laudo quanto a disfunção (concludisf_f2):	1[] sistólica 2 [] diastólica 3 [] sistólica/diastólica 4[] ausência de disfunção 888 [] não se aplica
V 144. Data do Ecocardiograma (data_eco_f2):	___/___/___

KTV nas 3 últimas avaliações (colocar na ordem cronológica que foi realizado)		
V 145. KT/V 1 (ktv1_f2) _____	V 146. KT/V 2 (ktv2_f2) _____	V 147. KT/V 3 (ktv3_f2) _____

V 148. Com que frequência durante as últimas quatro semanas você deixou de tomar um ou mais de um dos medicamentos prescritos (deixou_tomar_medicamentos_f2)

1 [] Todo dia ou quase todo dia	2 [] 4 a 5 vezes por semana
3 [] 2 a 3 vezes por semana	4 [] Aproximadamente uma vez na semana
5 [] Menos do que uma vez na semana	6 [] Quase nunca ou nunca

Registro no Censo (regcenso) _____ Por segurança colocar em todas as páginas	
DADOS LABORATORIAIS DO INÍCIO DO ESTUDO	
Mensais	
V 149. Uréia (uréia f2): _____	V 150. Data da Uréia (dature f2): ___/___/___
V 151. Hematócrito (Hematoc f2): _____	V 152. Data do Hematócrito (dathtc f2): ___/___/___
V 153. Hemoglobina (Hemoglob f2): _____	V 154. Data do Hemoglobina (dathba f2): ___/___/___
V 155. Cálcio (cálcio f2): _____	V 156. Data do Cálcio (datealc f2): ___/___/___
V 157. Fósforo (fosforo f2): _____	V 158. Data do Fósforo (datfos f2): ___/___/___
V 159. Potássio (potassio f2): _____	V 160. Data do Potássio (datpot f2): ___/___/___
Trimestrais	
V 161. (Albumina f2): _____	V 162. Data da Albumina (dataalb f2): ___/___/___
V 163. Fosfatase Alcalina (fosfalc f2): _____	V 164. Data da Fosf Alc (datfal f2): ___/___/___
V 165. Ferro (ferro f2): _____	V 166. Data do Ferro (datferro f2): ___/___/___
V 167. Sat. Transferrina (sattransf f2): _____	V 168. Data da Sat. transferrina (datstranf f2): ___/___/___
V 169. TIBC (tubic f2): _____	V 170. Data da TIBC (dattubic f2): ___/___/___
V 171. Ferritina (ferritin f2): _____	V 172. Data da Ferritina (datferritin f2): ___/___/___
V 173. Leucócitos total (leucotot f2): _____	V 174. Data Leucócitos total (datleucotot f2): ___/___/___
V 175. Bastões absoluto (bastabs f2): _____	V 176. Data Bastoes absoluto (datbastabs f2): ___/___/___
V 177. Bastões % (bastperc f2): _____ %	V 178. Data Bastoes % (datbastperc f2): ___/___/___
V 179. Segmentado absoluto (segabs f2): _____	V 180. Data Segmentado absoluto (datsegabs f2): ___/___/___
V 181. Segmentado % (segperc f2): _____ %	V 182. Data Segmentado % (datsegperc f2): ___/___/___
V 183. Linfócitos absoluto (linfabs f2): _____	V 184. Data Linfócitos absoluto (datlinfabs f2): ___/___/___
V 185. Linfócitos % (linfperc f2): _____ %	V 186. Data Linfócitos % (datlinfperc f2): ___/___/___
Semestrais	
V 187. Creatinina (creat f2): _____	V 188. Data da Creatinina (datcre f2): ___/___/___
V 189. (PTHi f2): _____	V 190. Data do PTHi (datpth f2): ___/___/___
Anuais	
V 191. Colesterol Total (colest f2): _____	V 192. Data do Colesterol (datcol f2): ___/___/___
V 193. HDL (coleshdl f2): _____	V 194. Data do HDL (dathdl f2): ___/___/___
V 195. LDL (colesldl f2): _____	V 196. Data do LDL (datldl f2): ___/___/___
V 197. Triglicérides (triglice f2): _____	V 198. Data do Triglicérides (datriglice f2): ___/___/___
V 199. Alumínio (aluminio f2): _____	V 200. Data Alumínio (dataaluminio f2): ___/___/___

TIBC=ferritina/saturação de transferrina*100

Qual destas atividades o(a) Senhor(a) faz nos finais de semana e com que frequência

	Não	Raramente (menos de um final de semana ao vez ao mês)	Frequente Pelo menos um final de semana ao mês	Muito Frequentemente Todos ou quase todos os finais de semana
V 201. Ir ao shopping (irshopping_f2)	1.[]	2.[]	3.[]	4.[]
V 202. Ir a igreja (irigreja_f2)	1.[]	2.[]	3.[]	4.[]
V 203. Ir a festas (irfestas_f2)	1.[]	2.[]	3.[]	4.[]
V 204. Visitar parentes ou amigos (visitaramigos_f2)	1.[]	2.[]	3.[]	4.[]
V 205. Ir ao estádio para assistir uma partida de futebol (futebol_f2)	1.[]	2.[]	3.[]	4.[]
V 206. Ir ao cinema ou teatro ou apresentação musical (artes_f2)	1.[]	2.[]	3.[]	4.[]
V 207. Andar, correr, andar de bicicleta ou outra atividade física (atividade_fisica_final_semana_f2)	1.[]	2.[]	3.[]	4.[]

Registro no Censo (regcenso) _____ Por segurança colocar em todas as páginas

V 208. Marque, por favor, o que o senhor ou a senhora acha da importância da **FÉ OU DA CRENÇA RELIGIOSA** (importância_fe_f2).

- 1 [] Para mim, fé ou crença religiosa **NÃO É IMPORTANTE**
 2 [] Para mim, fé ou crença religiosa é **IMPORTANTE, MAS NÃO MUITO**
 3 [] Para mim, fé ou crença religiosa é **MUITO IMPORTANTE**

V 209. Marque, por favor, o que o senhor ou a senhora acha da ajuda da **FÉ OU DA CRENÇA RELIGIOSA** para se ajustar a sua doença renal (ajuda_fe_ajustar_doenca_f2).

- 1 [] Para mim, para ajustar à minha doença renal, fé ou crença **NÃO AJUDA**
 2 [] Para mim, para ajustar à minha doença renal, fé ou crença **AJUDA, MAS NÃO MUITO**
 3 [] Para mim, para ajustar à minha doença renal, fé ou crença **AJUDA MUITO**

V 210. Marque, por favor, o que o senhor ou a senhora acha do valor de **PARTICIPAR DE CULTOS RELIGIOSOS** (valor_cultos_religiosos_f2).

- 1 [] Para mim, participar de cultos religiosos **NÃO TEM VALOR**
 2 [] Para mim, participar de cultos religiosos **TEM VALOR, MAS NÃO MUITO**
 3 [] Para mim, participar de cultos religiosos **TEM MUITO VALOR**

V 211. Marque, por favor, o que o senhor ou a senhora acha do valor de **PARTICIPAR DE CULTOS RELIGIOSOS** para se ajustar a sua doença renal (valor_cultos_religiosos_ajustar_doenca_f2).

- 1 [] Para mim, para ajustar à insuficiência renal, participar de cultos religiosos **NÃO TEM VALOR**
 2 [] Para mim, para ajustar à insuficiência renal, participar de cultos religiosos **TEM VALOR, MAS NÃO MUITO**
 3 [] Para mim, para ajustar à insuficiência renal, participar de cultos religiosos **TEM MUITO VALOR**

V 212. Qual destes termos melhor classifica a sua cor ou raça? (opraca_f2)

- 1[] pardo 2[] mulato 3[] branco 4[] negro 5[] preto 6[] indígena 7[] amarelo asiático
Ler as opções para o(a) paciente e colocar o que ele(a) considera a sua raça ou cor. A resposta não deve interferir ou ser interferida pela raça classificada pelo orientador que já deve estar anotada na primeira página