



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA A SAÚDE HUMANA

GLAUCO MONIZ DE ARAGÃO DORIA

ESTUDO DE ATEROSCLEROSE E FATORES DE RISCO EM PACIENTES
PORTADORES DE HTLV-1

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SALVADOR-BAHIA

2014



Estudo de Aterosclerose e Fatores de Risco Associados em Pacientes Portadores de HTLV-1

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Aluno: Glauco Moniz de Aragão Dória

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho

Salvador-Bahia

2014

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP

D696 Doria, Glauco Moniz de Aragão
Estudo de aterosclerose e fatores de risco em pacientes portadores
de HTLV-1./

Glauco Moniz de Aragão Doria. - Salvador. 2014.
79f. il.

Dissertação (Mestrado) apresentada à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde
Pública. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho

Inclui bibliografia

1. HTLV-1. 2. Aterosclerose. I. Título.

CDU: 616.98

FOLHA DE APROVAÇÃO - DISSERTAÇÃO

Nome: Doria, Glauco Moniz de Aragão.

Título: Estudo de Aterosclerose e Fatores de Risco em Pacientes Portadores de HTLV-1

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em: 05/06/2014

Banca Examinadora

Prof. Dr.: André Rodrigues Durães

Titulação: Doutor em Medicina e Saúde

Instituição: Professor da Universidade do Estado da Bahia.

Prof. Dra.: Maristela Magnavita Oliveira Garcia

Titulação: Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Instituição: Professora do Curso do Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Prof. Dr.: Ney Cristian Amaral Boa Sorte

Titulação: Doutor em Saúde Coletiva

Instituição: Professor do Curso do Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

AGRADECIMENTOS:

A Mariana minha esposa e aos meus filhos Gabriel e Mateus pela paciência e compreensão.

Aos meus pais, Eliana e Sergio e aos demais familiares pelo apoio e estímulo recebidos durante a realização desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho pela orientação desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Ney Boa-Sorte pela ajuda na análise dos dados, críticas e sugestões.

Ao Prof. .Dr. Luis Cláudio Lemos Correa pelas sugestões.

Ao Dr. José Carlos Lima, coordenador do Laboratório de Patologia Clínica (LPC) pela realização das dosagens de PCR-US.

Ao Dr. Ramon A. Kruschewsky pelo diagnóstico neurológico dos pacientes.

A Dra. Viviana Nilla Olavarria Gallazzi pela realização das cargas provirais do HTLV-

1

Ao Senhor Noilson Lazaro Gonçalves pela coleta e realização das sorologias dos pacientes.

A Senhora Sonia Rangel pelo recrutamento dos pacientes.

Ao Senhor Cláudio Paulo dos Santos pela colaboração na edição e impressão da dissertação.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz Fundação Oswaldo Cruz , Bahia

FONTES DE FINANCIAMENTO

Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq)

Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)

RESUMO

Introdução: a infecção pelo HTLV-1 promove um processo inflamatório crônico e sistêmico. A aterosclerose está estreitamente associada ao processo inflamatório e tem sua progressão durante décadas. Objetivos: 1) Estudar a prevalência de aterosclerose e os fatores associados em pacientes com HTLV-1. 2) Avaliar a associação entre espessamento da camada média intimal, presença de HAM/TSP, PCR-US e fatores de risco cardiovasculares (sexo, idade, HAS, hipercolesterolemia, DM e tabagismo). Desenho do estudo: estudo observacional de corte transversal. Casuística e Métodos: Realizado no Centro de HTLV/EBMSP. Pacientes com diagnóstico de HTLV-1 foram incluídos no estudo. O desfecho de interesse foi a presença de aterosclerose. Variáveis sócio demográficas e fatores de risco cardiovasculares foram avaliados. Resultados: Foram estudados 54 pacientes com média de idade (DP) de 57,06 (12,33) anos, mediana (p25 – p75) de 57 (46,8 – 65,0) anos e a maioria de mulheres (72,2%), 41% das mulheres e 3% dos homens apresentavam aterosclerose. Não foi observada associação entre HAM/TSP e aterosclerose clínica ou subclínica. Houve associação entre aterosclerose e idade. Conclusões: Observou-se uma associação significativa entre a idade e aterosclerose nos pacientes infectados pelo HTLV-1. Não se observou associação entre a infecção pelo HTLV-1, aterosclerose e fatores de risco para doença cardiovascular.

Palavras-chaves: HTLV, aterosclerose.

ABSTRACT

Introduction: HTLV-1 infection induces a systemic inflammation and occasionally is associated with co infections. Atherosclerosis is closely related to the inflammatory process and its progression lasts for decades. Objectives: 1) To study the risk factors for cardiovascular diseases and atherosclerosis in patients infected by HTLV-1 . 2) To identify the thickening of the intimal-medial layer. 3) To evaluate the association between intimal thickening of the intima , the presence of HAM / TSP , ultrasensitive C-reactive protein and cardiovascular risk factors (age, sex, hypertension , hypercholesterolemia , diabetes mellitus and smoking). Study Design: Cross-sectional observational study. Methods: this study was carried out at the Center for HTLV / EBMS, Salvador, Brazil, in the period between April, 2012 to September, 2013 The outcome of interest was the presence of atherosclerosis. Sociodemographic and cardiovascular risk factors were evaluated. Results 54 patients were enrolled, with a mean age (SD) of 57.06 (12.33) years, median (p25 - p75) to 57 (46.8 to 65.0) years and predominantly composed of women (72.2%), 41% of women and 3% of men had atherosclerosis. Conclusions: No association was observed between HTLV-1 and clinical or subclinical atherosclerosis as well as with the risk for cardiovascular diseases. A positive association between atherosclerosis and age was observed.

Keywords: HTLV, atherosclerosis.

ABREVIACOES

ATLL	Adult T-cell Leukemia/Lymphoma - leucemia/linfoma de células T do adulto
ARIC	Atherosclerotic Risk in Communities Study
CMI	Camada Médio Intimal
DAC	Doença Arterial Coronariana
DP	Desvio Padro
DM	Diabetes Melittus.
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
HDL	Lipoprotena de alta densidade
TSP/HAM	Paraparesia Espástica / Tropical Mielopatia associada ao HTLV-1.
HAS	Hipertensão Arterial Sistmica
HIV-1	Vírus da imunodeficiência Humana tipo 1 (Human Immunodeficiency Virus type I)
HTLV-1	Vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (Human T-cell Lymphotropic virus type 1)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MCFI	Medida da Camada Médio Intimal
PCR – US	Proteína C Reativa Ultra Sensível
VLDL	Lipoproteína de muita baixa densidade

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características sócio-demográficas de portadores de HTLV-1, Salvador, Brasil entre abril de 2012 a setembro de 2013 44
- Tabela 2** – Fatores de risco para aterosclerose em portadores de HTLV-1, Salvador, Brasil, entre abril de 2012 a setembro de 2013 45
- Tabela 3** – Níveis plasmáticos de PCR-US em portadores de HTLV-1, Salvador, Brasil entre abril de 2012 a setembro de 2013 46
- Tabela 4** – Aterosclerose (sub-clínica e placa) e fatores de risco cardiovasculares em portadores de HTLV-1, Salvador, Brasil entre abril de 2012 a setembro de 2013 47
- Tabela 5** – Comparação das características demográficas e clínicas em pacientes infectados pelo HTLV-1, Salvador, Brasil entre abril de 2012 a setembro de 2013 49
- Tabela 6** – Análise estratificada entre risco de doenças cardiovascular de acordo com escore de Framingham, idade, sexo, escolaridade e atividade física em infectados pelo HTLV-1, Salvador, Brasil entre abril de 2012 a setembro de 2013 52

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
	2.1 O Vírus Linfotrófico T de células Humanas do tipo 1 (HTLV-1)	16
	2.2 Aterosclerose	26
3	OBJETIVO	36
	3.1 Geral	36
	3.2 Específicos	36
4	METODOLOGIA, MATERIAL E MÉTODOS	37
	4.1 Desenho do estudo	37
	4.2 População alvo	37
	4.3 População acessível	37
	4.4 Métodos	37
	4.5 Critérios de inclusão	39
	4.6 Critérios de exclusão	39
	4.7 Protocolo de estudo	40
	4.8 Tamanho amostral	42
	4.9 Operacionalização das variáveis	43
	4.10 Análise dos dados	43
5	RESULTADOS	45
6	DISCUSSÃO	54
7	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	59
8	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXOS	73

1- INTRODUÇÃO

O vírus linfotrófico de células T Humanas tipo 1, cuja sigla em inglês é HTLV-1 (Human T Lymphotropic Vírus type 1), foi o primeiro retrovírus humano identificado, fato ocorrido no início dos anos 80 (POIESZ, 1980). Desde então, se constatou que a infecção é endêmica em vários países como Japão, Caribe, África, América do Sul e Ilhas da Melanésia, e estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas estão infectadas por este retrovírus no mundo (MANNNS, 1999, PROIETTI, 2005, HLELA, 2009 GESSAIN & CASSAR, 2012).

Existem ainda os HTLV-2, isolado a partir de células provenientes de um indivíduo com tricoleucemia (KALYANARAMAN, 1982), HTLV-3 e 4 sendo que os dois últimos foram descobertos em 2005 (WOLFE, 2005 e CATALLINI, 2005).

Devido a sua alta prevalência e associação com diversas doenças como a paraparesia espástica tropical/mielopatia (TSP/HAM) e leucemia de células T (ATLL), o tipo 1 é o mais estudado (YOSHIDA, 1982; GESSAIN 1985; OSAME, 1986; GESSAIN & CASSAR 2012).

Presume-se que no Brasil existam mais de dois milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-1. Em termos absolutos, este país pode ter o maior número de soropositivos do mundo (CARNEIRO-PROIETTI, 2002; CARNEIRO-PROIETTI, 2006). No entanto, a distribuição da prevalência no território nacional é heterogênea, sendo mais elevada no norte e nordeste (GALVÃO-CASTRO, 1997; CATALAN-SOARES, 2005). Salvador é a cidade que apresenta a maior prevalência no Brasil e estima-se que 2% de sua população esteja infectada, o que representa cerca de 50 mil pessoas portadoras deste vírus (GALVÃO-CASTRO, 1997; DOURADO, 2003). Esta infecção atinge mais frequentemente as mulheres e indivíduos desfavorecidos socioeconomicamente (DOURADO, 2003; MOXOTO, 2007; MOTA, 2007).

Cerca de 90% dos portadores de HTLV-1 permanecerão assintomáticos ao longo da vida e os demais poderão apresentar alguma doença, como a ATL, TSP/HAM, a uveíte associada ao HTLV-1 e a dermatite infectiva cuja associação ao HTLV-1 já está bem documentadas. (MOCHUKUZI, 1996; MANNS, 1999; PROIETTI, 2005; HLELA, 2009; GESSAIN & CASSAR, 2012). Outras doenças tem sido também associadas ao HTLV-1, tais como: artrite (IJICHI, 1990), polimiosite (MORGAN, 1989), síndrome Sjogren (TERADA, 1994), pneumonia intersticial linfocítica (SETOGUCHI, 1991) e cerato conjuntivite seca (MERLE, 1996; PINHEIRO, 2006; RATHSAM-PINHEIRO, 2009; FERRAZ-CHAUI, 2010; CASTRO-LIMA-VARGENS, 2011). Estes dados sugerem que lesões inflamatórias podem ocorrer em vários órgãos de indivíduos infectados pelo HTLV-1. A literatura também mostra que de alguma forma a associação entre o HTLV-1 e fatores genéticos do hospedeiro poderiam desencadear exacerbação dos processos inflamatórios e levar a quadros autoimunes (CRUZ, 2005).

Além disto, existe evidência experimental que a proteína Tax produzida pelo gene pX do HTLV-1 tem um papel importante na indução de hipercolesterolemia em camundongos (KOIZUMI, 2005).

Aterosclerose é uma doença crônica, progressiva e inflamatória com uma longa fase assintomática (TOTH, 2008). Enquanto a doença permanece no estágio subclínico, a aterosclerose pode ser identificada por diversos métodos, incluindo angiografia coronária, ultrassonografia intravascular, ultrassonografia modo-B, tomografia computadorizada e ressonância magnética e, baseado nos achados, o tratamento com estatinas pode diminuir, parar ou reverter a progressão da doença aterosclerótica (TOTH, 2008).

Segundo o DATASUS “As doenças cardiovasculares são responsáveis por 29,4% de todas as mortes registradas no país em um ano. Isso significa que mais de 308 mil pessoas faleceram principalmente de infarto e acidente vascular cerebral (AVC)”. Estudos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo) mostram que 60% dessas vítimas são homens, com média de idade de 56 anos. A alta frequência do problema coloca o Brasil entre os 10 países com maior índice de mortes por doenças cardiovasculares.

A medida da camada médio intimal da carótida pela ultrassonografia é uma ferramenta simples, de baixo custo, reprodutível, sem contra indicações, não invasivo, rápido e inócuo na avaliação do efeito cumulativo da aterosclerose e é um preditor independente de risco cardiovascular (HURST, 2007).

Cada vez mais, evidências científicas indicam que a inflamação tem um papel fundamental na patogênese da aterosclerose. O processo inflamatório estaria associado ao início e progressão das lesões ateroscleróticas, assim como contribui definitivamente para o desenvolvimento das síndromes de isquemia crítica (ROSS, 1999). As lesões ateroscleróticas ocorrem principalmente nas artérias elásticas de médio calibre e artérias musculares podendo levar a isquemia do coração, cérebro ou extremidades. Algumas causas de disfunção endotelial que levam a aterosclerose incluem a elevação do LDL colesterol (Lipoproteína de baixa Densidade), radicais livres causados pelo fumo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, alterações genéticas, hiperhomocisteinemia, infecção por microorganismos como o Herpevirus, Chlamydia pneumoniae; além da combinação desses e outros fatores (ROSS, 1999).

O HIV e o HTLV são retrovírus e apresentam algumas semelhanças: como, por exemplo, as formas de transmissão e infectam preferencialmente os linfócitos

CD4+. Contrariamente ao HIV, que progressivamente destrói os linfócitos CD4+, o HTLV-1 induz a proliferação espontânea destas células. Além disto, o HTLV-1 ativa diversos genes da célula hospedeira aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , INF- γ , IL-1, e IL-6 (FRANCHINI, 1995; CARVALHO, 2001). Existem evidências que também ocorre algum grau de imunossupressão em portadores de HTLV-1, predispondo estes indivíduos à co-infecções, com consequentes reações inflamatórias (GRASSI, 2009). Estes processos inflamatórios poderiam contribuir para a indução de aterosclerose (ROSS, 1999). Não existe descrição na literatura da associação, quer negativa ou positiva, entre HTLV-1 e aterosclerose, fato já bastante documentado em portadores de HIV (LOREN, 2008; HULTEN, 2009; KELESIDIS, 2013; FALCÃO, 2012).

É importante traçar o perfil aterosclerótico dos pacientes matriculados no Centro de HTLV (CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina com ecografia vascular e marcadores séricos para verificar se existe alguma associação entre doença aterosclerótica em pacientes portadores do HTLV-1.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1- O Vírus Linfotrópico de células T Humanas do tipo 1 (HTLV-1)

A infecção pelo HTLV-1 ocorre há milhares de anos (VERDONCK, 2007) no entanto, o isolamento deste retrovírus só ocorreu em 1979 a partir de células de um paciente com linfoma cutâneo de células T (POIESZ, 1980). Observa-se também o HTLV-2, identificado a num indivíduo com tricoleucemia (KALYANARAMAN, 1982), já o HTLV-3 e 4 foram descobertos em 2005 (WOLFE, 2005; CATALLINI, 2005).

Esses vírus, provavelmente se introduziram na espécie humana através do contato entre homens e primatas não humanos infectados pelo vírus linfotrópico de células T de símios (GOUBAU, 1996).

O HTLV-1, vírus pertence à família Retroviridae, subfamília Orthoretroviridae e ao gênero Deltaretrovírus. A transmissão ocorre por três vias: **a)** sexual, com cerca de 60% de eficiência do homem para mulher e, no sentido inverso, em torno de 0,4% (KAJIYAMA, 1986; KAPLAN, 1996; MURPHY, 1989); **b)** sanguínea, através do compartilhamento de seringas e/ou agulhas contaminadas ou transfusão de sangue; e **c)** vertical, da mãe para o filho, principalmente pelo aleitamento materno (BITTENCOURT, 1998; HINO, 1985; HINO, 1987; TAKAHASHI, 1991).

A infecção causada pelo HTLV-1 é endêmica em vários países como Japão, Caribe, África, América do Sul e Ilhas da Melanésia e estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas estão infectadas por este retrovírus no mundo (DE THÉ & BAMFORD, 1993; MANNS, 1999; PROIETTI, 2005; HLELLA, 2009; GESSAIN & CASSAR, 2013). No entanto, a prevalência varia de acordo com a região geográfica, os padrões sócio-comportamentais e étnicos das populações. Esta infecção

caracteriza-se, também, por ser mais frequente em mulheres e aumentar com a idade (MANNNS, 1999; PROIETTI, 2005, DOURADO, 2003).

No Brasil estudo realizado em doadores de sangue detectou o HTLV-1 em todos os estado, mas com prevalências mais elevadas nas regiões Norte e Nordeste sendo estimado cerca de 2,5 milhões de infectados, o que corresponde em números absolutos ao maior contingente de portadores no mundo (GALVÃO-CASTRO, 1997; CATALAN-SOARES, 2005; CARNEIRO-PROIETTI, 2002; CARNEIRO-PROIETTI 2006).

Salvador é cidade que apresenta a maior prevalência no território nacional (GALVÃO-CASTRO, 1997). Cerca de 2% da população desta cidade está infectada correspondendo a 50 mil pessoas portadoras do vírus sendo que as mulheres e indivíduos desfavorecidos socioeconomicamente são os mais afetados (DOURADO, 2003; MOXOTO, 2007; MOTA, 2007).

Os portadores, em sua maioria, permanecem assintomáticos por toda a vida, mas cerca de 10% podem desenvolver doenças neoplásicas, inflamatórias e associadas à co-infecções (VERDONCK, 2007; GRASSI, 2009).

As neoplásicas estão principalmente representadas pela leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL). Esta doença foi inicialmente descrita no Japão em 1977 (TAKATSUKI, 1977) e posteriormente, o HTLV-1 foi associado à mesma (YOSHIDA, 1982). Os principais sintomas e sinais da ATLL são: astenia, dor abdominal, tosse, artropatia, ascite, diarreia e episódios de infecções recorrentes. Em alguns casos, ascite, derrame pleural e lesões osteolíticas são os primeiros sinais clínicos encontrados (FERREIRA, 1997).

A ATLL é caracterizada por intensa proliferação de um clone de células T e se classifica em aguda, “smoldering”, crônica e leucemia/linfoma. A sobrevida dos

pacientes varia de acordo com a apresentação clínica, sendo seis meses nos portadores da forma aguda, dez meses para aqueles com forma denominada de linfoma e vinte e quatro meses para os da forma crônica (FERREIRA, 1997; SHIMOYAMA, 1991). Casos de ATLL e HAM/TSP foram descritos em Salvador (BARBOSA, 1999; GOMES, 1999).

As principais doenças de natureza inflamatória estão representadas pela TSP/HAM (GESSAIN, 1985; OSAME, 1986); a uveíte associada ao HTLV-1 (MOCHIZUKI, 1992) e a dermatite infectiva (LA GRENADE, 1990). No entanto, outras manifestações clínicas como artrites (IJICHI,1990), alveolite (SETOGUCHI,1991), poliomiosites (MORGAN,1989), síndrome de Sjögren (TERADA,1994) e a ceratoconjuntivite seca (MERLE, 1999; PINHEIRO, 2006; RATSHAM-PINHEIRO, 2009; CASTRO-LIMA-VARGEN, 2011), podem estar associadas à infecção pelo HTLV-1.

Além disto, existem evidências da associação entre HTLV-1 com strongiloidíase (CARVALHO, 2004) e tuberculose (PEDRAL-SAMPAIO, 1997; MARINHO, 2003; BASTOS, 2012), o que aumenta a morbidade e mortalidade relacionada a esta infecção.

Gessain e cols. 1985, demonstraram que pacientes portadores de paraparesia espástica tropical (Tropical Spastic Paraparesis - TSP), na região da Martinica, apresentavam sorologia positiva para HTLV-1 em 68% dos casos (GESSAIN,1985). Em 1986, uma condição neurológica similar foi descrita no Japão por Osame e cols. e foi denominada mielopatia associada ao HTLV-1 (HTLV-I Associated Myelopathy - HAM) (OSAME, 1986). Posteriormente, Roman e Osame em 1988 concluíram se tratar da mesma doença, passando a ser usado o termo mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).

A TSP/HAM é meningiomielite desmielinizante, crônica e progressiva, de caráter insidioso que afeta preferencialmente a medula torácica inferior (COOPER, 2009). As lesões histopatológicas mostram infiltrados perivascular constituídos predominantemente de linfócitos T e nas fases tardias observa-se atrofia gradativa da bainha de mielina (UMEHARA 2003).

Geralmente observa-se uma paraparesia espástica com maior comprometimento dos músculos proximais dos membros inferiores. Essa manifestação é comumente assimétrica e associada a sinais de liberação piramidal: hiperreflexia, clônus e sinal de Babinski (OLINDO, 2006). O diagnóstico, na maioria das vezes, ocorre por volta da terceira e quarta décadas. Progressão rápida, considerada como evolução para incapacidade de deambulação em um período inferior a dois anos do início dos sintomas, tem sido observada em alguns estudos (GOTUZZO, 2004).

O HTLV-1 apresenta uma estrutura esférica medindo cerca de 100-140nm de diâmetro. A estrutura externa é composta por um envelope formado por uma bicamada lipídica que contém duas subunidades protéicas (glicoproteínas), sendo uma de superfície (gp46) e outra transmembrana (gp21). O core viral é constituído de três proteínas: proteína do nucleocapsídeo (p19), proteína do capsídeo (p24) e a proteína da matriz (p15). Além disso, neste core encontram-se duas cópias idênticas de RNA viral de fita simples (35 s cada) e enzimas: transcriptase reversa, integrase, protease ou Rnase (FRANCHINI, 1995).

O genoma do HTLV-1 é constituído de quatro genes codificantes. Além dos genes estruturais comuns aos retrovírus (gag, env e pol.), o HTLV-1 ainda apresenta uma região denominada de pX, que exhibe quatro áreas de leitura (Open Reading

Frames, ORF) codificadoras de seis proteínas, como as proteínas regulatórias Tax e Rex, e outros tipos com função ainda não definida (FRANCHINI, 1995).

Mais recentemente foi identificada a proteína denominada fator de zíper de leucina básico do HTLV-1 (HBZ, sigla da expressão inglesa HTLV-1 basic leucine zipper factor) que tem importante papel no desenvolvimento de ATLL (YOSHIDA, 2010).

Na forma proviral, o genoma viral ainda apresenta duas regiões na extremidade, denominadas LTR (Long Terminal Repeats), que contém sequências regulatórias que controlam a integração e a expressão proviral (CANN & CHEN, 1996). As proteínas do genoma viral são codificadas pelos seguintes genes: gag: codifica as proteínas do core viral (p15, p19, p24); pol: responsável pela codificação das enzimas transcriptase reversa, Rnase, endonuclease e integrase e o env que codifica as glicoproteínas do envelope gp46 e gp 21.

A proteína regulatória Tax tem um papel importante na patogênese tanto da ATLL no processo de proliferação celular, quanto na HAM/TSP participando na transposição de células na barreira hemato-encefalica. Esta proteína induz a expressão de várias citocinas (FRANCHINI, 1995).

O HTLV-1 infecta várias células, mas apresenta maior tropismo pelos linfócitos T CD4+ de memória (CD45RO+) e linfócitos T CD8+ (CHEN, 1983; COOPER, 2009).

Embora os indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentem uma resposta imune, tanto humoral como celular, vigorosa, alguns desenvolvem doenças graves.

Os primeiros anticorpos que aparecem são contra a proteína gag e predominam nos dois primeiros meses após a infecção, subsequentemente surgem os anticorpos anti-env, e logo a seguir, os anticorpos anti Tax (MUELLER & BLATTNER, 1996; MANNIS, 1999). Estes anticorpos estão associados positivamente aos níveis da carga proviral do HTLV-1 e da ativação celular.

Por meio da detecção destes anticorpos é que se faz o diagnóstico da infecção. Com esta finalidade, utilizam-se, inicialmente, os testes de triagem de menor custo, como ensaio imuno enzimático (ELISA) ou teste de aglutinação. Devido à baixa especificidade, esses testes podem apresentar com frequência resultados falso-positivos. Recomenda-se, então, a confirmação pelo método de Western Blot. Este teste ajuda na discriminação entre HTLV-1 e 2, mas pode apresentar resultados indeterminados, o que torna necessária a realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) para o esclarecimento do diagnóstico (GALVÃO-CASTRO, 2009).

Uma das características da infecção pelo HTLV-1 é a proliferação espontânea das células mononucleares do sangue periférico (PBMC), além de elevada produção de citocinas inflamatórias como IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-2, IL-15 e maior expressão de moléculas de ativação em linfócitos T (KRÄMER, 1989; GRASSI, 2009). De fato, as subpopulações de linfócitos T de indivíduos infectados pelo HTLV-1 proliferam espontaneamente em cultura, sem a adição de antígenos exógenos ou suplementação de citocinas como IL-2. Esta proliferação celular é o principal mecanismo para a manutenção da infecção. A divisão mitótica de células infectadas resulta em novas células também infectadas.

O HTLV-1 ativa o sistema imune e resulta no aumento nas populações de linfócitos T CD4 e T CD8 (BRITO-MELO, 2002). Estes linfócitos apresentam uma maior expressão de moléculas de ativação como CD25 e HLA-DR, alterações na expressão de moléculas co-estimulatórias, como CD28, bem como de moléculas envolvidas na adesão e migração celular para os sítios inflamatórios como CD18. Concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias, ou que induzem a proliferação de linfócitos como IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-10 e IL-15, entre outras, têm sido relatadas tanto em pacientes com HAM/TSP, quanto em indivíduos assintomáticos (AZIMI, 1999, CARVALHO, 2001, NISHIURA, 1996. GRASSI, 2009).

Existem evidências que a HAM/TSP seja uma doença imunomediada, relacionada à resposta imunológica do hospedeiro (ARAUJO, 2006). Na tentativa de controlar o agente infeccioso, a resposta imunológica ocasiona dano ao tecido nervoso, decorrente de resposta pró-inflamatória exagerada (GONÇALVES, 2008).

Na meningiomielite crônica observada na HAM/TSP tanto a substância branca como a cinzenta do encéfalo estão envolvidas. Inicialmente observa-se uma infiltração de células T perivascular e do parênquima que evolui com degeneração axonal e posteriormente atrofia (UMEHARA 1993).

No entanto, não estão completamente estabelecidos quais os mecanismos destas lesões inflamatórias. No momento, três hipóteses são aventadas: 1) a citotoxicidade direta advoga que células dos tecidos nervosos tais como neurônios, astrócitos, oligodendrócitos teriam antígenos virais na superfície celular e os linfócitos T citotóxicos específicos para o HTLV-1 (CD8+) cruzaria a barreira hematoencefálica e causaria a morte da célula infectada por mecanismo citotóxico direto e por liberação de citocinas; 2) a autoimunidade ocorreria por meio do “mimetismo molecular”. Foi demonstrado que proteínas neuronais como a riboproteínas

nucleares (RNP-A1) apresentam reação cruzada com anticorpo anti Tax. Pressupõe-se que linfócitos TCD4+ sensibilizados para a proteína Tax atacariam as células neuronais com RNP-A1 expressas na superfície e conseqüente morte celular e 3) o dano circundante ou 'bystander damage' é a hipótese mais aceita. Neste caso tanto células TCD4+ infectadas quanto células TCD8+ anti HTLV-1 cruzariam a barreira hemato-encefálica e por meio de uma reação imune liberariam citocinas como, por exemplo, perforina e granzina e também citocinas pró-inflamatórias tais como interferon gama (INF- γ) e fator de necrose tumoral (TNF- α), com conseqüente destruição do tecido nervoso (KUBOTA, 2002; GARCÍA-VALLEJO, 2005; BANGHAM, 2000; COOPER, 2009).

Não está completamente esclarecido como o HTLV-1 resiste a um sistema imunológico competente ou o que determina o risco para o desenvolvimento das doenças associadas ao mesmo. É provável que diferentes fatores estejam envolvidos na interação vírus/hospedeiro e na passagem do estado de assintomático para portador de doença associada ao HTLV-1. No entanto, sabe-se que uma carga proviral elevada e uma resposta pró-inflamatória exagerada poderiam estar envolvidos na patogênese da TSP/HAM (COOPER, 2009).

Não se observa durante a infecção pelo HTLV-1 uma viremia plasmática substancial, representada por quantidade significativa de RNA viral no plasma. Este fato decorre da integração do HTLV-1 no genoma da célula hospedeira que corresponde ao provirus. Devido a isto se determina a carga proviral e não a carga viral plasmática como ocorre no HIV.

A carga proviral é o marcador de evolução da infecção mais aceito, porém sem consenso de qual o valor que diferencia os indivíduos assintomáticos dos portadores de HAM-TSP (GRASSI, 2011).

A paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 é a manifestação neurológica mais clássica. Trata-se de uma doença desmielinizante, crônica e progressiva, de caráter insidioso, afetando a medula espinal, preferencialmente na região tóraco-lombar, ocasionando enfraquecimento do arco reflexo sacral (OSAME, 1986). A evolução é usualmente crônica progredindo por vários anos, havendo em alguns casos, progressão subaguda e intervalos de remissão e reativação da doença.

Caracteriza-se por uma paraparesia espástica com maior comprometimento dos músculos proximais dos membros inferiores. Essa manifestação é comumente assimétrica e associada a sinais de liberação piramidal: hiperreflexia, clônus e sinal de Babinski (OLINDO, 2006) Em geral, o quadro é lentamente progressivo, acometendo 1% a 5% dos infectados, com maior frequência em mulheres. O diagnóstico geralmente ocorre por volta da terceira e quarta décadas. Progressão rápida, considerada como evolução para incapacidade de deambulação em um período inferior a dois anos do início dos sintomas, tem sido observada em alguns estudos (GOTUZZO, 2004).

O diagnóstico da HAM-TSPM é complexo e segundo os critérios estabelecidos por Osame em 1990, este diagnóstico é baseado em achados clínicos e na detecção de anticorpos anti HTLV-1 no sangue e no líquido cefalorraquiano (OSAME, 1990). Além disso, é necessária a exclusão de um grande número de fatores que podem levar a mielopatia tais como esclerose múltipla, mielite transversa, paraparesia espástica familiar; deficiência de Vitamina B12 e folato, neurosífilis, mielite por esquistossomose, cisticercose e alterações compressivas da medula como tumores e espondilose cervical (CASTRO-COSTA, 2006).

Mais recentemente um grupo de especialistas estabeleceu critérios diagnósticos de classificação da HAM/TSP em definida, provável ou possível (Castro-Costa, 2006).

Estes critérios estão discriminados a seguir:

Definido

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

Provável

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

Possível

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

Posteriormente verificou-se que a classificação de HAM /TSP definido em ambas classificações são semelhantes (SLATER, 2012).

2.2- Aterosclerose

Aterosclerose é uma doença crônica, progressiva, inflamatória com uma longa fase assintomática. A progressão da doença pode eventualmente conduzir a eventos cardiovasculares agudos como infarto agudo do miocárdio, angina instável e morte súbita (TOTH, 2008). A presença da doença pode ser identificada por diversos métodos, incluindo angiografia, ultrassonografia intravascular, ultrassonografia modo-B, tomografia computadorizada a ressonância nuclear magnética.

Estimou-se que em 2004, 15,8 milhões de pessoas nos EUA apresentavam doença arterial coronariana (DAC), sendo esta responsável por uma em cada cinco mortes, fazendo com que seja a maior causa de morte em homens e mulheres americanos (ROSAMOND, 2007).

A prevalência de doença arterial coronária aumenta com a idade, particularmente após os 55 anos em homens e 65 anos em mulheres, embora muitos jovens adultos experimentem eventos cardíacos agudos secundários ao desenvolvimento prematuro de DAC (TOTH, 2008).

A epidemiologia da aterosclerose no Brasil aponta para o crescimento de mortalidade por causas cardiovasculares, com tendência a elevação segundo a Organização Mundial de Saúde (SPOSITO, 2007).

Aterosclerose é uma doença que pode começar na infância e progredir por décadas (STRONG, 1999; HARVILLE, 2012). Estudos em cadáveres de jovens (média de idade de 22,1 anos), mortos na guerra do Vietnã, mostraram que cerca de 50% tinham evidências de DAC (MCNAMARA, 1971). Embora aterosclerose

subclínica seja assintomática, pode levar a disfunção física e cognitiva caso não seja tratada (NEWMAN, 2003).

A aterosclerose resulta de uma disfunção endotelial associada ao aumento de níveis plasmáticos das lipoproteínas, principalmente a fração LDL (lipoproteína de baixa densidade), que favorece a infiltração e retenção local das lipoproteínas na íntima da artéria. A hipercolesterolemia é o fator patogênico essencial no início e progressão da lesão aterosclerótica, mas há evidências que o processo inflamatório e a resposta imune desempenham papéis relevantes na aterogênese (AMIR & BINDER, 2010).

O início da aterosclerose se dá nos sítios de injúria endotelial que pode ser resultado de uma variedade de fatores que incluem o aumento da força de cisalhamento pela HAS (hipertensão arterial sistêmica), elevação plasmática do colesterol LDL e restos de partículas de lipoproteínas, toxinas do cigarro, diminuição plasmática do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), resistência à insulina e estados inflamatórios sistêmicos (TOTH, 2008). Esses fatores diminuem a produção endotelial de óxido nítrico, além de levarem a infiltração do colesterol LDL no espaço subendotelial onde é modificado por oxidação, por meio de diversas enzimas (HANSSON, 2005).

Há apenas três décadas, previa-se a aterosclerose como um processo proliferativo brando. O advento da biologia celular suplantou o conceito simplista da definição de ateromatose como uma deposição passiva de fragmento de lipídios na parede arterial (LIBBY 2009). No entanto, sabe-se que o fator desencadeante da aterosclerose é a deposição de LDL na parede do vaso (HANSSON, 2001; TEDGUI & ZIAD, 2006).

Após a deposição da LDL na parede vascular ocorre a oxidação da mesma com formação de LDL oxidado (LDLox), contribuindo para a ativação das células endoteliais e exposição nas superfícies endoteliais das moléculas de adesão intracelular (ICAM-1) e de adesão vascular (VCAM-1) (KÁDÁR & GLASZ, 2001; HANSSON, 2005; HANSSON, 2006). A seguir, monócitos migram para o espaço subendotelial se diferenciam em macrófagos e, após fagocitarem lipoproteínas resultam em células espumosas (HANSSON, 2001).

Evidências consideráveis suportam o envolvimento precoce de monócito-macrófago durante a aterogênese, sendo este o mais proeminente componente celular da resposta imune (LIBBY, 2009). A maturação de monócitos em macrófago, sob a ação do fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) e sua multiplicação produzem numerosos mediadores, sendo a que entrada de monócitos na parede arterial não ocorre somente no estágio inicial da lesão, mas continua durante as lesões já estabelecidas (SWIRSKI, 2006).

A literatura contemporânea apresenta numerosos relatos da relação entre vários biomarcadores de inflamação e perspectiva de risco cardiovascular em indivíduos sadios e em pacientes com coronariopatia. A utilidade desses biomarcadores em prever risco depende da aplicabilidade, facilidade, custo e reprodutibilidade dos mesmos. Entre vários biomarcadores de inflamação propostos para diagnóstico em aterosclerose, a mieloperoxidase, lipoproteína associada a fosfolipase A2, pentrexina-3, citocinas (interleucina 6), proteases (metalloproteinase-9) e a proteína C reativa tem gerado considerável atenção.

A proteína C-reativa (PCR) é sintetizada no fígado sob influência da interleucina-6. É uma das proteínas plasmáticas de fase aguda que se eleva especialmente em processos inflamatórios e infecciosos (PEARSON, 2003). A

proteína C reativa ultra sensível (PCR-US) emergiu como principal biomarcador de inflamação na aplicabilidade clínica. Em indivíduos sem infecções agudas ou doenças inflamatórias, como por exemplo, a artrite reumatóide os níveis de PCR-US permanecem estáveis por longos períodos de tempo com variação ano após ano e década após década, comparada com os de colesterol (GLYNN, 2009). A PCR-US tem estabilidade química considerável, não necessita precauções especiais para amostragem e tem meia vida relativamente longa, sem variação diurna como acontece com outros biomarcadores de inflamação (SCIRICA & MORROW, 2006).

Evidências recentes tem indicado um evidente papel das citocinas na patogênese da aterosclerose. Estas atuam na regulação de respostas imunes, tanto na imunidade inata, quanto a adaptativa, e tem papel importante nos mecanismo da reação inflamatória (GALKINA & LEY, 2009). As citocinas são secretadas por variados tipos celulares, incluindo células vasculares e inflamatórias, sendo os macrófagos a principal fonte de citocinas nas placas ateroscleróticas.

As citocinas podem ser classificadas como pró-aterogênicas e as anti-aterogênicas. As pró-aterogênicas são: IL-1, IL-6, IL-12, IL-17e IL-18; IFN- γ , TNF- α , TNF- β e a Linfotóxina- β (LT- β) (TEDGUI & MALLAT, 2006; GALKINA & LEY, 2009). As citocinas anti-aterogênicas agrupam as citocinas com atividades anti-inflamatórias, como: IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β . Acredita-se que estas citocinas estejam envolvidas na aterosclerose, diminuindo a extensão do processo inflamatório (TEDGUI & MALLAT, 2006).

O envolvimento das citocinas e das proteínas de fase aguda, tal como a PCR, na aterosclerose, leva a considerá-las como potenciais marcadores inflamatórios. Esses indicadores inflamatórios em potencial poderiam auxiliar na detecção de indivíduos com riscos à complicações ateroscleróticas ou, até mesmo, sugerir novos

alvos terapêuticos. Estes conhecimentos podem ser usados para melhorar a detecção precoce, prevenção e tratamento da aterosclerose.

O uso de biomarcadores de inflamação para predição de risco, monitoramento de tratamento e guia terapêutica mostrou potencial na aplicabilidade clínica (LIBBY, 2009). As citocinas liberadas como parte do processo inflamatório estimulam a produção de interleucina 6, que estimula a produção PCR e outros reagentes da fase aguda (HANSSON, 2005). A inflamação tem um papel importante no processo aterogênico. Índices elevados de PCR foram consistentemente associados a eventos cardiovasculares maiores (DEVARAJ, 2007). Mais de doze estudos de coorte prospectivos indicaram que a PCR-US prediz infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular, depois de ajuste com o tradicional escore de Framingham (RIDKER, 2007). Wang e cols. acharam associação entre a medida da camada médio intimal e PCR em mulheres, no estudo de Framingham, mesmo após ajustes de risco cardiovasculares (WANG, 2005). O Estudo de Rotterdam que quantificou a calcificação do miocárdio pela escore de cálcio da tomografia computadorizada com o ultrassom modo-B em 2013 pacientes também achou associação entre PCR e camada médio intimal, além de predizer a sua progressão (VAN DER MEER, 2004).

A infecção pelo HIV se tornou numa doença crônica em países com efetiva terapêutica anti retroviral disponível a partir de meados de 1990. No mesmo período houve o aumento no número de relatos de eventos cardiovasculares nessa população. Dados disponíveis sugerem existência de processo acelerado de coronariopatia em portadores do HIV, comparados com a população não infectada. A infecção pelo HIV pode promover aterosclerose através de eventos relacionados com a ativação imunológica, inflamação crônica, distúrbios da coagulação e

distúrbios lipídicos (BOCCARA, 2013). Ocorre também o aumento da concentração de triglicérides e o declínio da concentração do HDL colesterol, correlacionados diretamente com altas concentrações de citocinas (GRUNFELD, 1992).

Existem várias técnicas, invasivas e não invasivas, para avaliar aterosclerose e aterosclerose subclínica, como angiografia coronária, ultrassonografia intravascular, ultrassonografia modo-B, tomografia computadorizada a ressonância nuclear magnética, sendo a ultrassonografia modo-B um método não invasivo que, além de detectar placa aterosclerótica, pode determinar a medida da espessura das camadas íntima e média das artérias.

A tomografia computadorizada é um modo útil para definir a estrutura da aterosclerose coronariana. O escore de cálcio pode identificar a presença e a carga aterosclerótica (LONGENECKER, 2012). A angiotomografia adiciona valor ao escore de cálcio, caracterizando o grau de estenose luminal (LONGENECKER, 2012).

A ressonância nuclear magnética (RNM) fornece informações complementares a tomografia e ao ultrassom. Devido ao longo tempo de aquisição e resolução espacial inferior quando comparado a angiotomografia, a RNM é menos utilizada na avaliação das artérias coronárias (LONGENECKER, 2012).

A ultrassonografia ou ecografia é um método diagnóstico que aproveita o eco produzido pelo som para ver em tempo real as reflexões produzidas pelas estruturas e órgãos do organismo. Uma fonte de cristal piezoelétrico fica em contato com a pele emite e recebe os ecos gerados, estes são interpretados através da computação gráfica e transformados em escala de cinza. A sonda funciona assim como emissor/receptor. Conforme a densidade e composição das interfaces pode

ocorrer a atenuação ou mudança de fase dos sinais emitidos, que formará a imagem dos órgãos internos.

A ultrassonografia permite também o uso do Doppler. O Efeito Doppler é observado nas ondas quando emitidas ou refletidas por um objeto que está em movimento com relação ao observador. Foi-lhe atribuído este nome em homenagem a Johann Christian Andreas Doppler, que o descreveu teoricamente pela primeira vez em 1842. Pode-se então calcular, por exemplo, a velocidade de fluxo sanguíneo, característica que nenhum outro método diagnóstico oferece (BASTOS, 1999). Além disso, por não utilizar radiação ionizante, como na angiografia e tomografia computadorizada, é um método inócuo e pouco dispendioso.

A ultrassonografia é um dos métodos de diagnóstico por imagem mais versáteis, ubíquo e de aplicação relativamente simples. Nas últimas duas décadas do século XX, o desenvolvimento tecnológico transformou esse método em um instrumento poderoso de investigação médica dirigida, exigindo treinamento constante e uma conduta participativa do examinador.

A medida da camada médio intimal (MCMI) correlaciona-se com fatores de risco coronariano, sendo que a maior relevância é seu valor preditivo para infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (HURST, 2007). O grau de espessamento intimal aumenta com a idade, sendo maior nos homens. A pressão arterial sistólica (PAS) associa-se com o espessamento intimal e alguns autores sugerem que a HAS seja o principal fator de risco para o aumento da MCMI. Mesmo em pacientes hipertensos, diferentes pontos de corte resultam em grande variação na prevalência de elevação da MCMI. Dessa forma, a utilização de um ponto de corte único para a normalidade não levaria em conta esses fatores e certamente não refletiria corretamente o risco cardiovascular em determinado indivíduo. Idealmente, valores

ajustados para sexo, idade e etnia derivados de grandes estudos populacionais, deveriam ser utilizados (TORRES, 2007).

A MCMI é a medida da espessura das camadas íntima e média da artéria carótida e é comumente utilizada em pesquisa como marcador precoce de aterosclerose. Mais importante que uma perspectiva, a medida correlaciona-se com fatores de risco cardiovasculares, melhora a terapia de prevenção de eventos ateroscleróticos, além de ser um preditor independente de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (HURST, 2007; BAUER, 2012).

A artéria carótida comum direita origina-se do troco braquiocefálico e a carótida esquerda origina-se do arco aórtico. A bifurcação carotídea em carótida interna e externa está localizada na altura da quarta vértebra cervical. Apresenta um curso superficial permitindo avaliação pelo ultrassom sem dificuldades (BAUER, 2012).

A estrutura histológica da parede da carótida comum é composta de três camadas (BAUER, 2012).

1. Túnica íntima: camada interna, mono camada de células endoteliais; existe entre túnica íntima e a túnica média a lâmina elástica interna.
2. Túnica média: composta principalmente de músculo liso. Fornece propriedade elástica ao vaso.
3. Túnica externa ou adventícia: camada mais externa, geralmente embutida no tecido adjacente.

A MCMI pode variar de acordo com o segmento da carótida que é examinado. A variação máxima interobservador achada na carótida comum foi de $0,14 \pm 0,16$ mm (KLEINBAUM, 2002).

O “Framingham Heart Study” foi o pioneiro entre as grandes coortes, começando em 1948 e ainda está em atividade. Atualmente, são seguidos os filhos dos participantes originais do Framingham, está na 3ª geração de pesquisadores e continua contribuindo com novas informações (HO, 2014). Utilizando-se uma pontuação para os diferentes fatores de risco (sexo, idade, colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial sistólica, diabetes e tabagismo) calcula-se, para cada indivíduo, o risco de infarto do miocárdio e morte em 10 anos (LOTUFO, 2013).

No cenário clínico atual, acredita-se que a MCMI é mais aplicável em pacientes que foram classificados em médio risco para eventos cardiovasculares (baseado em ferramentas como o Escore de Risco de Framingham) e que abrangem cerca de 40% da população. Contudo uma meta análise envolvendo 45.828 indivíduos demonstrou que a adição da MCMI ao Escore de Risco de Framingham pouco incrementa a predição em 10 anos de primeiro evento de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral e que não há importância clínica nessa adição ao mesmo (GREENLAND & GAZIANO, 2003; HESTER, 2012).

A mensuração MCMI pode incrementar informações nas estratificações de risco cardiovasculares tradicionais (HURST, 2007). O valor máximo e médio da MCMI predizem eventos cardiovasculares, porém só o valor máximo e a presença de placa aumentam significativamente a classificação de risco cardiovascular no Escore de Risco de Framingham (POLAK, 2011).

Lorenz e cols. em 2007 realizaram uma revisão sistemática e metanálise de oito estudos, examinando a associação entre o espessamento da camada médio intimal da carótida e eventos cardiovasculares e concluíram que a MCMI é um forte preditor de eventos vasculares. Touboul e cols. avaliaram a correlação entre o

escore de Framingham e a MCMI em 5.433 pacientes no The Paroi Arterielle et Risque Carcio-vasculaire (PARC) study e concluíram que existe uma correlação estreita, porém as variações da MCMI só explicam uma modesta parte do escore de Framingham e vice versa (TOUBOUL, 2007).

A quantificação da MCMI e da placa fornecem diferentes informações da situação da aterosclerose, juntas podem mostrar um resultado superior de predição de risco de doença arterial coronária do que avaliadas isoladamente (BAUER, 2012). Considera-se que a MCMI possa ajudar na efetiva terapia de prevenção, sendo a mudança dos hábitos e vida, interrupção do tabagismo, exercícios regulares, dieta saudável e perda de peso, as principais etapas para prevenção efetiva (MARKUS, 1997).

A MCMI na carótida comum distal é a medida mais reprodutível e acredita-se que seja o mais adequado para avaliação de risco cardiovascular (STEIN, 2008) e estudos de intervenção (TOUBOUL, 2007). Sendo assim, a MCMI é uma ferramenta segura para avaliar aterosclerose (POLAK, 2011).

Está amplamente documentada a associação do HIV com aterosclerose. Além disto, existe evidência experimental que a proteína Tax produzida pelo gene pX do HTLV-1 tem um papel importante na indução de hipercolesterolemia em camundongos (KOIZUMI, 2005), porém, não se sabe ainda se esta associação ocorre em pacientes infectados pelo HTLV-1.

3- OBJETIVOS

3.1- Geral:

Testar a hipótese de que HAM/TSP esta associada à presença de aterosclerose.

3.2- Específicos:

Identificar o espessamento da camada médio intimal em pacientes portadores de HTLV-1.

Avaliar a associação entre carga aterosclerótica, em portadores de HAM/TSP, proteína C reativa ultra sensível e fatores de risco cardiovasculares (sexo, idade, HAS, dislipidemia, DM e tabagismo) em portadores de HTLV-1.

4- METODOLOGIA, MATERIAL E MÉTODOS

4.1- Desenho do Estudo:

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal, realizado entre 11 abril de 2012 a 13 setembro de 2013, cujo desfecho de interesse foi a presença de aterosclerose e as exposições caracterizadas como dados sócio demográficos, formas clínicas da infecção causada pelo HTLV e fatores de risco cardiovasculares avaliados

4.2- População alvo:

Pacientes com diagnóstico confirmado de HTLV-1 acompanhados no Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação Bahiana para Desenvolvimento da Ciência.

4.3- População acessível:

Pacientes com diagnóstico confirmado de HTLV-1(ELISA e Western blot positivos) acompanhados no CHTLV da EBMS (CHTLV) que assinaram o termo e compareceram para realização do estudo. Anexo 2.

4.4- Métodos:

O atendimento no ambulatório de CHTLV abrange desde o diagnóstico laboratorial ao acompanhamento regular com clínica médica, neurológica, hematológica e oftalmológica, além de fisioterapia, terapia ocupacional, apoio psicológico e aconselhamento dos familiares.

As variáveis explanatórias foram:

Idade: em anos e categorizada em décadas, a partir de 30 anos

Sexo: masculino e feminino

Escolaridade: menos de 8 anos: analfabeto e 1º grau incompleto e mais de 8 anos: 1º grau completo ou mais

Tempo de diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV-1: esta variável foi dicotomizada de acordo com o tempo mediano; baixo: abaixo de 6 anos e alto: acima de 6 anos

Cor da pele autorreferida: negro e não negro

Estado civil: solteiro, viúvo, separado e casado ou similar

Renda familiar (em salários mínimos): menor que 1, entre 1 e 2, entre 2 e 3 e maior que 3

História familiar de doença cardiovascular: positivo e negativo

Tabagismo: positivo e negativo. Organização Mundial de Saúde-OMS, 2003 .

HAS: pressão arterial igual ou maior que 140/90 mmHg. A medida da PA foi realizada pelo método indireto com técnica auscultatória com uso de esfigmomanômetro aneroide devidamente calibrado. As medidas foram obtidas em ambos os braços, sendo utilizado como referência o maior valor das medidas. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010.

Diabetes Mellitus (DM): glicose plasmática em jejum maior que 126 mg/dl. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2013.

Dislipidemia: LDL \geq 160 mg/dL, Triglicérides \geq 150 mg/dL. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias, 2007.

Atividade física: mais de 3 vezes semana por 30 minutos.

Antecedentes cardiovasculares: positivo e negativo. Foram considerados Infarto agudo do miocárdio e Acidente Vascular Cerebral.

Índice de massa corpórea. Menor que 18,5kg/m²: magreza; entre 18,5 kg/m² e 24,99 kg/m²: eutrófico; entre 25 kg/m² e 29,99 kg/m²: sobrepeso e acima de 30 kg/m²: obeso. Posteriormente dicotomizada em eutrofia: de 18,5 kg/m² a 24,99 kg/m² e sobrepeso: maior que 25 kg/m²

PCR-US: baixo risco: menor que 1mg/l, médio risco: entre 1 e 2 mg/l e alto risco: maior que 3 mg/l. LIBBY, 2004. Foi utilizado o método nefelométrico.

Escore de risco de Framingham: baixo risco: menor que 10%, médio risco: entre 10 e 20% e alto risco: maior que 20%. SPOSITO, 2011.

Sorologia HTLV em anos: baixo e médio menor que 6 anos e alto: maior que 6 anos. Sendo o tempo médio diagnóstico de 6 anos.

4.5- Critérios de Inclusão:

Pacientes infectados pelo HTLV-1, com ELISA e Western Blot positivos;

Idade igual ou superior a 30 anos;

Ter diagnóstico de HAM/TSP, definido segundo os critérios de Osame (OSAME, 1990) ou Castro-Costa (CASTRO-COSTA, 2006) para os sintomáticos e ausência de alterações motoras para os assintomáticos.

Concordância em participar do estudo e assinatura do Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.6- Critérios de Exclusão:

Pacientes que não realizaram os exames laboratoriais previstos no protocolo do estudo.

4.7- Protocolo de Estudo:

a) Diagnóstico Laboratorial:

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV foi realizado segundo as recomendações do Ministério da Saúde. Amostras de soro ou plasma repetidamente reagentes no teste de ELISA, foram submetidas ao teste de Western Blot para confirmação e discriminação entre os HTLV-1 e HTLV-2.

A proteína C reactiva ultra sensível (PCR-US) é uma proteína plasmática de fase aguda do processo inflamatório e é produzida pelo fígado. Erroneamente chamada de PCR, pois PCR é uma sigla internacional de "Polymerase Chain Reaction". A concentração de PCR-US é muito baixa em indivíduos sadios, porém na presença de infecções ou respondendo a estímulos inflamatórios pode ter um aumento de até 1.000. É um indicador extremamente sensível de inflamação e atesta que há uma inflamação em curso no organismo, mas não indica nem o sítio do processo inflamatório e nem por que ele ocorre. Foram questionados, durante a entrevista, outras fontes de processo inflamatório, ex.: pele, trato urinário, gengivas. Foi utilizado método nefelométrico que mede a aglutinação das partículas recobertas por anticorpos pela intensidade da luz refletida com limite de detecção de 0,0175 mg/dL. Especificamente, a dosagem da PCR-US foi realizada no Laboratório de Patologia Clínica (LPC), sendo que, todos os demais exames de laboratório, foram realizados no mesmo dia da coleta no laboratório da Escola Bahiana de Medicina e Saúde, já os de PCR-US eram coletados e enviados mensalmente ao LPC.

Hemograma, glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, uréia, creatinina, PCR-US, além de sumário de urina também foram realizados.

b) Procedimentos de coleta de dados clínicos e sócio demográficos:

Os pacientes matriculados e acompanhados no ambulatório do CHTLV foram convidados a participar do estudo. Durante a avaliação os pacientes responderam o questionário padrão (ANEXO 1) no qual foram colhidos dados sóciodemográficos, presença de comorbidades e fatores de risco cardiovascular. As formas clínicas da infecção relacionadas ao HTLV-1 foram colhidas nos prontuários.

c) Estudo de Eco Doppler das artérias carótidas e artérias vertebrais:

Foi utilizado o Sistema de Ultrassom para Diagnóstico Cardiovascular Vivid 3 da marca General Electric, Healthcare Clinical System Equipamentos.

Os exames de Doppler foram realizados seguindo as normas do ASE CONSENSUS STATEMENT (STEIN, 2008), Consenso da sociedade americana de ecocardiográfica aprovada pela sociedade de medicina vascular 2008. Foi usado transdutor linear, com frequência de 10MHz, profundidade de 4,0cm, frame rate \geq 25Hz. Paciente em decúbito dorsal com leve hiperextensão (45°) lateral do pescoço com janela ântero lateral. No estudo Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC), a MCMI na carótida comum foi obtida em 91,4% dos pacientes, comparativamente a somente 48,6% na carótida interna (HOWARD, 1993).

As imagens ultrassonográficas foram obtidas e armazenadas diretamente no sistema de ultrassom para posterior avaliação cega e off-line. Foi realizado todo mapeamento da carótida comum, interna e externa no modo bidimensional, com cortes transversais e longitudinais. A presença de ateromatose carotídea foi mensurada e documentada. Não houve nenhum caso de estenose maior que 50%,

considerada hemodinamicamente significativa que justificasse avaliação médica especializada.

As melhores imagens longitudinais obtidas na parede posterior da carótida comum distal foram obtidas (1,0cm antes da bifurcação). Posteriormente a MCMI foi feita por software de detecção semiautomática de bordas presente no próprio aparelho que mede e registra o menor, o maior e a média dos valores obtidos, sendo considerado para análise estatística o maior valor encontrado nesse 1,0cm de varredura.

Conforme o consenso, a MCMI foi definida como a distância entre a borda externa da primeira linha ecogênica e a borda da segunda linha ecogênica da parede posterior, sendo considerado espessamento valor da entre 1,0 e 1,5mm. Medidas maiores que 1,5mm foram consideradas como placa de ateroma (TOUBOUL, 2012).

4.8- Tamanho Amostral:

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizado uma frequência da MCMI acima de 1,0 mm estimada em 74,3% com variação da precisão da estimativa de 12,5% considerando uma população finita de 1000 pacientes cadastrado no CHTLV.

Com estes dados para um intervalo de confiança de 95%, o tamanho amostral foi estimado em 45 pacientes estimando uma perda de 20%, foram então avaliados 54 pacientes portadores de HTLV-1.

4.9- Operacionalização de variáveis:

a) Variável Dependente (desfecho):

Espessamento da camada médio intimal. Considerando como ponto de corte de normalidade valores de espessura até 0,99 mm. Foi considerado espessamento, valor da entre 1,0 e 1,59 mm (aterosclerose subclínica), e medidas maiores que 1,6 mm foram consideradas como placa aterosclerótica. Posteriormente, a presença de espessamento e placa foram agrupadas em um desfecho único, denominado “grupo com aterosclerose” (desfecho presente) para comparação com o “grupo sem aterosclerose” (desfecho ausente).

b) Variáveis Independentes (exposições):

As variáveis explanatórias foram: idade, sexo, escolaridade, tempo de diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV -1, cor da pele autorreferida, estado civil, renda familiar, história familiar de doença cardiovascular, tabagismo, HAS, DM , dislipidemia, atividade física, antecedentes cardiovasculares, índice de massa corpórea, PCR-US, escore de risco de Framingham.

4.10- Análise dos Dados:

A presença de aterosclerose foi descrita em valores percentuais. As variáveis qualitativas foram descritas utilizando medidas de frequência absoluta e relativa e as variáveis quantitativas foram descritas utilizando medidas de tendência central e dispersão.

A associação entre as exposições e o desfecho foram realizadas através de análise bivariada, utilizando o qui-quadrado ou o teste de Fisher, quando necessário, para as variáveis categóricas e o teste t não pareado ou o teste não paramétrico de

Mann-Whitney, para comparação de médias entre dois grupos. ANOVA ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para a comparação das médias entre três ou mais grupos. A avaliação de normalidade das variáveis quantitativas foi realizada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov e/ou Shapiro-Wilk.

A análise multivariada foi realizada com a regressão logística, utilizando os critérios pré-estabelecidos previamente (KLEINBAUM, 2002). Foram consideradas para inclusão no modelo multivariado aqueles fatores que apresentaram $p < 0,20$ na análise bivariada ou tivessem plausibilidade biológica relevante. O desfecho foi dicotômico (com doença aterosclerótica / sem doença aterosclerótica) e o modelo final foi obtido através da técnica *backward*.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados como significantes.

O pacote estatístico SPSS para Windows, versão 17.0 foi utilizado para a realização das análises.

5- RESULTADOS

Foram estudados 54 pacientes com HTLV-1, média de idade (DP) de 57,06 (12,33) anos, mediana (p25 – p75) de 57 (46,8 – 65,0) anos e predominantemente composta por mulheres (72,2%). As demais características da amostra estudada estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Características sócio-demográficas de portadores de HTLV-1. Salvador, Brasil entre abril de 2012 a setembro de 2013.

Variáveis	N	(%)
Sexo		
Masculino	15	27,8
Feminino	39	72,2
Cor da pele (auto definida)		
Branca	02	3,7
Parda	28	51,9
Negro	24	44,4
Estado civil		
Casado	16	29,6
Divorciado/separado	6	11,2
Solteiro	20	37
Viúvo	12	22,2
Escolaridade		
Analfabeto	8	14,8
1º grau incompleto	29	53,7
1º grau completo	5	9,3
2º grau	9	16,7
Nível superior	3	5,6

Em relação aos fatores de risco cardiovasculares, descritos na tabela 2, somente 4 (7,4%) dos pacientes apresentavam história familiar positiva para doença cardiovascular, a maioria não tinha histórico de tabagismo (90,7%), era normotensa (61,1%), não apresentava DM (85,2%) ou dislipidemia (74,1%). Adicionalmente, a maioria era sedentária (88,9%) e não apresentava antecedentes cardiovasculares (90,7%)

Tabela 2 - Fatores de risco para aterosclerose em portadores de HTLV-1. Salvador, Brasil, entre abril de 2012 a setembro de 2013.

Variáveis	N	(%)
Tabagismo		
Não	49	90,7
Sim	05	9,3
Índice de Massa Corpórea		
Magro	01	1,9
Eutrófico	24	44,4
Sobrepeso	12	22,2
Obesidade	15	27,8
Hipertensão Arterial Sistêmica		
Não	33	61,1
Sim	21	38,9
Diabetes Melittus		
Não	46	85,2
Sim	8	14,8
Dislipidemia		
Não	40	74,1
Sim	14	25,9
Atividade Física		
Ativo	10	11,1
Sedentário	48	88,9
Antecedentes Cardiovasculares		
Não	49	90,7
Sim	05	9,3
História Familiar de Doença Cardiovascular		
Não	50	92,6
Sim	04	7,4

A maioria (55,6%); dos pacientes infectados pelo HTLV-1 não apresentava alterações neurológicas e chegou ao diagnóstico da infecção, em média (DP), há 7,98 (6,68) anos, com mediana (p25 – p75) de 6,0 (3,0 – 10,3) anos.

A avaliação da camada média intimal carotídea revelou que a maioria dos pacientes não apresentava aterosclerose 35 (64,8%), e daqueles que apresentavam 10 (18,5%) tiveram o diagnóstico compatível com aterosclerose subclínica e 9 (16,7%) com presença de aterosclerose carotídea.

Em relação aos níveis plasmáticos da PCR-US, observou-se mediana (p25 - p75) de 1,71 (1,01 – 4,59) mg/l. Tabela 3.

Tabela 3 - Níveis plasmáticos de PCR-US em portadores de HTLV-1. Salvador, Brasil entre abril de 2012 a setembro de 2013.

Variáveis	N	(%)
PCR-US (mg/dL)		
< 1	12	22,2
1 – 2	18	33,3
2 -3	7	13
3 – 6	4	7,4
> 6	13	24,1

Quanto a pontuação do escore de risco de Framingham, encontrou-se uma mediana (p25 - p75) de 10,00 (4,0 - 13,0).

Não foi observado presença de placa em homens ao passo que 23,1% das mulheres apresentavam placa. Em relação aos fatores de risco cardiovasculares observou-se que, tanto o tabagismo, quanto a idade foram associados a maior frequência de placa ateromatosa, tabela 4. Paradoxalmente, pacientes que faziam atividade física apresentaram maior frequência de placa ateromatosa embora sem significância estatística ($p=0,06$).

Tabela 4 - Aterosclerose (subclínica e placa) e fatores de risco cardiovasculares em portadores de HTLV-1.

Salvador, Brasil, entre abril de 2012 a setembro de 2013.

Variável	Aterosclerose			p
	Ausente N (%)	Subclínica N (%)	Placa N (%)	
Sexo				0,121
Feminino (39)	23 (59,0)	7 (17,9)	9 (23,1)	
Masculino (15)	12 (80,0)	3 (20,0)	-	
Idade (média-DP)	52,9 (11,7)	65,3 (11,2)	63,9 (8,5)	0,002
Escolaridade				0,17
≤ 8 anos	21 (56,8)	8 (21,6)	8 (21,6)	
> 8 anos	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	
Cor da pele				0,923
Não-negro	20 (66,7)	5 (16,7)	5 (16,7)	
Negro	15 (62,5)	5 (20,8)	4 (16,7)	
HAM/TSP				
Não	20 (66,7)	6 (20)	4 (13,3)	0,75
Sim	15 (62,5)	4 (16,7)	5 (20,8)	
Tabagismo				0,021
Não	33 (67,3)	10 (20,4)	6 (12,2)	
Sim	2 (40)	-	3 (60)	
HAS				0,15
Não	24 (72,7)	6 (18,2)	33 (9,1)	
Sim	11 (52,4)	4 (19)	6 (28,6)	
DM				0,22
Não	31 (67,4)	9 (19,6)	6 (13)	
Sim	4 (50)	1 (12,5)	3 (37,5)	
IMC dicotomizada (excesso de peso)				0,13
Não	19 (76)	2 (8)	4 (16)	
Sim	15 (55,6)	8 (29,6)	4 (14,8)	

Tabela 4 - Aterosclerose (subclínica e placa) e fatores de risco cardiovasculares em portadores de HTLV-1.

Salvador, Brasil, entre abril de 2012 a setembro de 2013. Continuação.

Dislipidemia				0,85
Negativa	28 (70)	8 (20)	4 (10)	
Positiva	7 (50)	2 (14,3)	5 (35,7)	
Atividade Física				0,06
Não	33 (63,3)	9 (18,8)	6 (12,5)	
Sim	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)	
Antecedentes Cardiovasculares				0,57
Não	31 (63,3)	9 (18,4)	9 (18,4)	
Sim	4 (80)	1 (20)	-	
Sorologia/ HTLV/ anos*				0,79
≤ 6	17 (60,7)	6 (21,4)	5 (17,9)	
> 6	18 (69,2)	4 (15,4)	4 (15,4)	
PCR (risco)				0,48
Baixo e médio	20 (66,7)	4 (13,3)	6 (20)	
Alto	15 (62,5)	6 (25)	3 (12,5)	

* tempo de diagnóstico sorológico

Pacientes com espessamento médio intimal e presença de placa aterosclerótica foram considerados como portadores de aterosclerose como visto na tabela 5. Apenas a idade apresentou significância ($p=0,002$), sendo a presença de aterosclerose mais comum em mulheres (41%) em comparação com os homens (20%) ($p= 0,14$).

Apesar do tempo do diagnóstico de HTLV não houve associação com PCR-US.

Tabela 5 – Comparação das características demográficas e clínicas em pacientes infectados pelo HTLV-1 com e sem aterosclerose
Salvador, Brasil, entre abril de 2012 a setembro de 2013.

Variável	Aterosclerose		Valor de p
	Ausente N (%)	Presente N (%)	
Idade (anos)			0,035
30-39	5 (14,3)	-	
40 - 49	9 (25,7)	1 (5,3)	
50 - 59	9 (25,7)	5 (26,3)	
> 60	12 (34,3)	13 (68,4)	
Idade*	52,9 (11,7)	65,3 (11,2)	0,002
Sexo			0,14
Feminino	23 (59)	16 (41)	
Masculino	12 (80)	3 (20)	
Cor da pele			0,75
Não-negro	20 (66,7)	10 (33,3)	
Negro	15 (62,5)	9 (37,5)	
HAM/TSP			
Ausente	20 (66,7)	10 (33,3)	0,75
Presente	15 (62,5)	9 (37,5)	
Tabagismo			0,22
Negativo	33 (67,3)	16 (32,7)	
Positivo	2 (40)	3 (60)	
HAS			0,12
Negativa	24 (72,7)	9 (27,3)	
Positiva	11 (52,4)	10 (47,6)	
DM			0,34
Negativa	31 (67,4)	15 (32,6)	
Positiva	4 (50)	4 (50)	
IMC dicotômica			0,12
Eutrófico	19 (76)	6 (24)	
Obesidade	15 (55,6)	12 (44,4)	
Dislipidemia			0,17

Tabela 5 – Comparação das características demográficas e clínicas em pacientes infectados pelo HTLV-1 com e sem aterosclerose

Salvador, Brasil, entre abril de 2012 a setembro de 2013. Continuação

Negativa	28 (70)	12 (30)	
Positiva	7 (50)	7 (50)	
Atividade Física			0,08
Negativa	33 (68,8)	15 (31,3)	
Positiva	2 (33,3)	4 (66,7)	
Antecedentes			0,79
Cardiovasculares			
Negativa	31 (63,3)	18(36,7)	
Positiva	4 (80)	1 (20)	
Tempo HTLV			0,51
≤ 6 anos	17 (60,7)	11 (39,3)	
> 6 anos	18 (69,2)	8 (30,8)	
Escolaridade			0,06
≤ 8 anos	21 (56,8)	16 (43,2)	
> 8 anos	14 (82,4)	3 (17,6)	
Raça			0,75
Não negro	20 (66,7)	10 (33,3)	
Negro	15 (62,5)	9 (37,5)	
PCR-US (risco)			0,75
Baixo e médio	20 (66,7)	10 (33,7)	
Alto	15 (62,5)	9 (37,5)	

* Média (desvio padrão), IMC (índice de massa corpórea), PCR-US (proteína C reagente-Ultra sensível)

Nas análises multivariadas observou-se que a idade maior que 50 anos foi a única variável associada a presença de aterosclerose (OR=18,67; IC 95% 1,62 – 214,66). Tabela 6.

Em relação ao LDL, observou-se que, em média (DP), os valores encontrados entre os pacientes estudados foi de 140,11 (43,25) mg/dl, variando de 49 a 287 mg/dl. Não foram observadas diferenças ($p=0,4175$) entre os valores médios (DP) de LDL-c para os indivíduos sem alteração carotídea [143,21 (44,65) mg/dl], com aterosclerose subclínica [126,10(38,95) mg/dl] e com placa ateromatosa [144,00 (43,87) mg/dl]. Esses mesmos resultados foram observados para os pacientes com e sem alteração neurológica [140,21(40,91) x 140,0 (46,81); $p=0,7818$]

Tabela 6 - Análise estratificada entre risco de doenças cardiovascular de acordo com escore de Framingham, idade, sexo, escolaridade e atividade física em 54 pacientes com HTLV-1.

Salvador, Brasil, entre abril de 2012 a setembro de 2013.

Variáveis	Modelo Completo OR(IC 95%)	Modelo Final OR (IC9 5%)
Modelo 1		
Escore Framingham >10	1,60 (0,36-7,11)	-
Idade ≥ 50 anos		18,67 (1,62- 214,66)*
Sexo masculino		-
Atividade física regular		9,35 (0,81- 107,89)
Escolaridade ≥ 8 anos		-
Modelo 2		
Escore Framingham >10	1.60 (0,36-7,10)	-
Idade ≥ 50 anos	9,26 (0,64-13,27)	18,67 (1,62-210,60)*
Sexo masculino	0,89 (0,15-5,10)	-
Atividade física regular	14,04 (1,03-19,37)*	9,35 (081-107,84)
Escolaridade ≥ 8 anos	0,38 (0,61 – 2,38)	-
HAM/TSP Presente	1,08 (0,29-3,99)	-

*p < 0,05

A introdução do HAM/TSP no modelo não modificou o papel da idade na aterosclerose, tabela 6.

6- DISCUSSÃO.

No presente trabalho não observamos nenhuma associação entre a infecção pelo HTLV-1 e aterosclerose. A frequência de aterosclerose observada em indivíduos infectados pelo HTLV-1 foi de 35,2%. No entanto, somente a idade se mostrou associada a presença de doença aterosclerótica, corroborando trabalhos prévios. Tem sido demonstrado que a aterosclerose e suas manifestações clínicas, como por exemplo, AVC e infarto do miocárdio são as doenças mais frequentemente associadas ao envelhecimento (STERN, 2003; SHAH, 1996). De fato, a maioria dos indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos tem aterosclerose coronariana (KHALIL, 2014).

Curiosamente, observamos que lesões ateroscleróticas já estabelecidas foram duas vezes mais frequentes em mulheres do que em indivíduos do sexo masculino, 41% e 20%, respectivamente, porém sem significância estatística. Similarmente, foi observada por Oliveira e cols. 2013, num trabalho realizado no Hospital Naval de Salvador, uma maior frequência de aterosclerose em pessoas do sexo feminino (33%) quando comparados com as do sexo masculino (15%) com média de idade de $57,5 \pm 15,5$ anos (20 a 77). Nesse estudo utilizaram-se os critérios do North American Symptomatic Carotid Trail (NASCET) (PACIARONI, 1999): nível I (normal), nível II (entre 1 e 29%), nível III (entre 30 e 49%), nível IV (entre 50 e 69%), V (entre 70 e 99%) e VI (100%-oclusão) para o diagnóstico de aterosclerose, não ficando claro se o papel do espessamento da camada média intimal, o que justificaria a maior frequência dos achados no nosso estudo que considerou o espessamento como aterosclerose. A prevalência maior a partir da 6ª década de vida foi coincidente nos dois estudos (OLIVEIRA, 2013).

Estes fatos poderiam também refletir as características demográficas da amostra estudada. Esta amostra era constituída por uma maioria de mulheres (72,2%) e de indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos (72,2%). Vale a pena ressaltar que 25 (46,3%) dos indivíduos estudados tinham idade superior a 60 anos. Estes aspectos estão de acordo com o perfil epidemiológico da infecção causada pelo HTLV-1. Como já foi amplamente demonstrada esta infecção é maior em mulheres e aumenta com a idade (PROIETTI, 2005; HLELLA, 2009; GESSAIN & CASSAR, 2012). Estes fatos já foram também observados na cidade de Salvador, Bahia em um dos raros estudos de base populacional no mundo e o único no Brasil (DOURADO, 2003). Além disto, um estudo recente mostrou que a maioria (70,4%) dos 1515 indivíduos acompanhados no Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina Saúde Pública é do sexo feminino. A idade média desta população foi de 49,8 anos, variando de 04 a 93 anos (Cordeiro, DBS, Caracterização clínica, epidemiológica e sócio-demográfica de portadores de HTLV-1 num Centro de Referência em Salvador, Bahia , TCC, Curso de Medicina, EBMSp, 2014)

Embora não tenhamos avaliado o perfil de citocinas no presente trabalho, sabe-se que pacientes com HTLV-1 apresentam uma elevação dessas substâncias no plasma (CARVALHO, 2001; GONÇALVES, 2008; GRASSI, 2009) .

Especificamente em relação ao LDL-c, observou-se que, em média (DP), os valores encontrados entre os pacientes estudados foi de 140,11 (43,25) mg/dl variando de 49 a 287 mg/dl. Não foram observadas diferenças ($p=0,4175$) entre os valores médios (DP) de LDL-c para os indivíduos sem alteração carotídea [143,21(44,65) mg/dl], com aterosclerose subclínica [126,10(38,95) mg/dl] e com placa ateromatosa [144,00 (43,87) mg/dl]. Esses mesmos resultados foram

observados para os pacientes com e sem alteração neurológica [140,21(40,91) x 140,0 (46,81); p=0,7818]

A PCR-US é um marcador independente de risco cardiovascular e pode ser usado como critério global de risco coronário na avaliação de adultos sem doença cardiovascular documentada (RIDKER, 2004). Não houve associação entre PCR-US e aterosclerose no presente estudo. Este fato pode ser explicado pela característica própria da população estudada, desde que todos os pacientes são portadores da infecção e, portanto, potencialmente apresentam um processo inflamatório inerente ao processo crônico da infecção pelo HTLV.

Observou-se uma tendência ($p = 0,06$) entre a prática de atividade física e a presença de aterosclerose. Este fato provavelmente se deve a causalidade reversa, uma vez que pacientes com diagnóstico de aterosclerose tendem a procurar um estilo de vida mais saudável.

A aterosclerose é uma doença crônica das artérias de origem multifatorial que ocorre em resposta a agressão endotelial. O processo inflamatório tem um papel primordial na patogênese da placa ateromatosa. No entanto, o fator desencadeante para o desenvolvimento da placa é a acumulação de LDLox no espaço subendotelial. Estas lipoproteínas de baixa densidade oxidadas ativam células endoteliais que liberam moléculas de adesão e atraem monócitos / linfócitos. Estas células por sua vez liberam citocinas que modulam o processo inflamatório (TEDGUI & MALLAT, 2006)

As infecções causadas pelos HIV e HTLV-1, cursam com inflamação e alterações acentuadas da resposta imune. Concentrações plasmáticas elevadas de citocinas pró-inflamatórias, têm sido relatadas em ambas as infecções (GRASSI, 2009; VON SYDOW, 1991).

Durante a fase aguda da infecção pelo HIV, coincidentemente com a elevação da carga viral, observam-se vários marcadores plasmáticos de fase agudas tais como anti-tripsina e amiloide A e citocinas como por exemplo o TNF- alfa e IL-15. Na fase crônica há uma redução da carga viral, mas, os níveis TNF-alfa, IL-1, IL-6, proteína C continuam elevados.

O tratamento antirretroviral reduziu consideravelmente a morbidade e mortalidade associada a AIDS. No entanto, constatou-se varias complicações que se assemelham a processos degenerativos típicos do envelhecimento como doenças cardiovasculares, alterações hepáticas, renais e ósseas (SILVA-SANTOS, 2003; DEEKS, 2011).

A inflamação e a disfunção endotelial associada à infecção pelo HIV são fatores de risco de complicações cardiovasculares. Sabe-se que indivíduos infectados pelo HIV, mesmo aqueles virgem de tratamento, ou seja, que nunca fizeram uso de terapia antirretroviral, desenvolvem alterações lipídicas. De fato, estes pacientes podem desenvolver dislipidemia, hipertensão, diabetes, resistência à insulina, e outras complicações metabólicas (UMPLEBY, 2005; COLL 2006; LORENZ, 2008). Tem sido demonstrada que a replicação do HIV em células T humanas, sem qualquer influência de drogas antivirais ou outros fatores, pode estimular a produção de novas enzimas celulares e proteínas que aumentam a síntese de ácidos graxos, lipoproteínas de baixa densidade, triglicérides, além de transporte lipídico desregulado, lipídios oxidados e alterar o metabolismo lipídico (RASHEED, 2008).

Embora ocorra na infecção causada pelo HTLV-1 uma resposta imune exacerbada com níveis elevados de IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-2, IL-15 (KRÄMER,

1989; GRASSI, 2009) não existe, no nosso conhecimento, relato na literatura de alterações do metabolismo lipídico em portadores deste retrovírus.

Existem várias evidências do papel fundamental do colesterol no desenvolvimento de aterosclerose. Por exemplo, não se observou em nenhum modelo animal aterosclerose sem elevação significantes dos níveis de colesterol (TEDGUI & MALLAT, 2006). Em humanos o papel do colesterol na gênese de aterosclerose está bem estabelecido. Sabe-se que em indivíduos com níveis de colesterol no plasma abaixo de 150mg/dl, não é observada aterosclerose (CAMPBELL, 1998), porém, o risco aumenta gradualmente com o aumento dos níveis de colesterol do plasma (STAMLER, 1986).

Por outro lado, evidências também indicam que agentes infecciosos não desencadeiam aterosclerose. No entanto, acreditou-se que infecções causadas por microorganismos, especialmente as causadas por *Chlamydia pneumoniae* e Cytomegalovirus, estavam associadas a patogêneses da aterosclerose. Esta crença se baseava no fato da associação de *Chlamydia pneumoniae* com infarto do miocárdio e aterosclerose coronariana (SAIKKU, 1988). No entanto, evidências clínicas e experimentais posteriores mostraram que estes agentes infecciosos isoladamente não causavam aterosclerose (TEDGUI & MALLAT, 2006). De fato, o efeito aterogênico da *C. pneumoniae* necessitava de níveis elevados de colesterol no plasma (HU, 1999). Segundo Tedgui & Mallat, 2006 os lípidos oxidados, são os factores que desencadeiam a produção de citocinas na parede da artéria (TEDGUI & MALLAT, 2006). Estes fatos poderiam explicar a ausência de associação entre a infecção pelo HTLV-1 e aterosclerose.

7- LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

A investigação de aterosclerose precoce em pacientes portadores de HTLV-1 apresenta como limitadores a faixa etária e sexo dos pacientes. A média de idade dos pacientes do CHTLV é de 49,5 anos com predomínio de mulheres 66,3%. O efeito protetor dos estrógenos, favorece a prematuridade da doença aterosclerótica no homem, sendo que após a menopausa, com a cessação do efeito protetor, as mulheres passam a apresentar maior risco da doença

Os pacientes portadores de HTLV-1, principalmente os portadores de HAM-TSP apresentam-se estigmatizados, muitas vezes reféns do diagnóstico, além das limitações sócio econômicas significativas o que dificulta o acompanhamento regular que a doença demanda. Muitos pacientes que preencheram os critérios de inclusão do projeto não responderam ao chamado para participar da investigação de aterosclerose que o projeto propôs.

Não houve dosagem de citocinas, porém existe a perspectiva da sua dosagem em tempo futuro.

8- CONCLUSÕES

- 1) Não foi observada associação entre HTLV- 1 e aterosclerose.
- 2) Observou uma associação positiva entre aterosclerose e a idade.

REFERÊNCIAS

- Araujo AQC, Silva MTT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol* [Internet]. 2006;5(12):1068–76.
- Amir S, Binder CJ. Experimental immunotherapeutic approaches for atherosclerosis *Clin Immunol*. 2010 Jan;134(1):66-79.
- Azimi N, Jacobson S, Leist T, Waldmann TA. Involvement of IL-15 in the pathogenesis of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: implications for therapy with a monoclonal antibody directed to the IL-2/15R beta receptor. *J Immunol* 163:4064-72, 1999.
- Bangham CR. HTLV-1 infections. *J Clin Pathol*.2000 Aug;53(8):581-6;.
- Barbosa HS, Bittencourt AL, Barreto de Araújo I, Pereira Filho CS, Furlan R, Pedrosa C, Lessa G, Harrington W Jr, Galvão Castro B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999 May 1;21(1):65-71.
- Bastos M de L, Santos SB, Souza A, Finkmoore B, Bispo O, Barreto T, Cardoso I, Bispo I, Bastos F, Pereira D, Riley L, Carvalho EM. Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2012 Aug 28;12:199.
- Bastos CC, Fish PJ, Vaz F. Spectrum of Doppler ultrasound signals from nonstationary blood flow. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Contro* 1999;46(5):1201–17.
- Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13705.
- Bittencourt, AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998 July-Aug; 40(4):245-51.
- Boccarda F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(5):511–23
- Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Ribas JG, Thorum GW, Barbosa-Stancioli EF. Phenotypic study of peripheral blood leucocytes in HTLV-I-infected individuals from Minas Gerais, Brazil. *Scand J Immunol* 55:621-8, 2002
- 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 2:30..

Campbell TC, Parpia B, and Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. *Am J Cardiol* 82: 18T–21T, 1998.

Cann AJ, Chen ISY. Human T-cell leukemia virus types I and II. In *Fields Virology* 1996;2:1849-1879

Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Pinheiro SR, Araújo Ade Q, Galvão-Castro B, de Oliveira MS, Guedes AC, Proietti FA. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil] *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Sep-Oct;35(5):499-508.

Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, Galvão-Castro B, Alcantara LC, Remondegui C, Verdonck K, Proietti FA. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica*. 2006 Jan;19(1):44-53. Review.

Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvao-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27:1-6, 2001

Carvalho EM, Da Fonseca Porto A Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol*. 2004 Nov-Dec;26(11-12):487-97. Review

Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Hudson J, et al. (Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002) 288: 207–215.

Castro-Costa CM, Araújo AQC, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva ELM, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruse* 2006;22(10):931–5.

Castro-Lima -Vargens C, Grassi MF, Boa-Sorte N, Rathsam-Pinheiro RH, Olavarria VN, de Almeida Kruschewsky R, Galvão-Castro B. Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. *J Clin Virol*. 2011 Nov;52(3):177-80.

Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB de F, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saude Publica* 2005;21(3):926–31.

Chen IS, McLaughlin J, Gasson JC, Clark SC, Golde DW. Molecular characterization of genome of a novel human T-cell leukaemia virus. *Nature*. 1983 Oct 6-12;305(5934):502-5.

Coll B, Parra S, onso-Villaverde C, de GE, Aragones G, et al. (2006) HIV- infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: the role of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine* 34: 51–55.

Cooper SA1, van der Loeff MS, Taylor GP. The neurology of HTLV-1 infection. *Pract Neurol*. 2009 Feb;9(1):16-26)

Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F. Manifestações reumáticas associadas ao vírus linfotrófico humano de células T do tipo I (HTLV-I). *Rev Bras Reumatol Sociedade Brasileira de Reumatologia*; 2005;45(2):71–7.

De The G., Bomford, R. An HTLV-1 vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses*, v.9, p.381-386, Sept. 1993.

Deeks SG, HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141-55.

Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA American Medical Association*; 2012;308(8):796–803.

Devaraj S, Rogers J, Jialal I. Statins and biomarkers of inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(1):33–41.

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. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 34(5):527–31.

Falcão M da CB de A, Zírpoli JC, Albuquerque VM de, Markman Filho B, Araújo NAM de, Falcão CA, et al. Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):971–8.

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

Ferreira OC Jr , Planelles V, Rosenblatt JD. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. *Blood Rev*. 1997 Jun;11(2):91-104.

Fisher SD, Miller TL, Lipshultz SE Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 185: 1–11.

Ford ES, Greenwald JH, Richterman AG, Rupert A, Dutcher L, Badralmaa Y, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS* 2010, 24(10):1509–17.

Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood*. 1995 Nov 15;86(10):3619-39.

Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165-97.

Galvao-Castro, B ; Alcantara, L. C. J. ; Grassi, MFR ; Mota-Miranda A ; Queiroz A. T. L. ; Rego FFA ; Mota A. C. A. ; Pereira, S. A. ; Magalhães T. ; Tavares-Neto, J. ; Gonçalves S. M. ; Dourado I. . Epidemiologia e Origem do HTLV-I em Salvador Estado da Bahia: a cidade com a mais elevada prevalência desta infecção no Brasil. *Gazeta Médica da Bahia*, 79: 3-10, 2009.

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;37(2):242–3.

García-Vallejo F1, Domínguez MC, Tamayo O Autoimmunity and molecular mimicry in tropical spastic paraparesis/human T-lymphotropic virus-associated myelopathy *Braz J Med Biol Res*. 2005 Feb;38(2):241-50.

Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;2(8452):407–10.

Gessain A, Cassar O Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012; 15;3:388.

Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER Study. *Clin Chem*, 2009 Feb;55(2):305–12

Gomes I, Melo A, Proietti FA, Moreno-Carvalho O, Loures LA, Dazza MC, Said G, Larouze B, Galvão-Castro B. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection in neurological patients in Salvador, Bahia, Brazil. *J Neurol Sci*. 1999 May 1;165(1):84-9.

Goncalves DU, Proietti FA, Barbosa-Stancioli EF, Martins ML, Ribas JG, Martins-Filho OA, Teixeira-Carvalho A, Peruhype-Magalhães V, Carneiro-Proietti AB. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) inflammatory network *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008 Jun;7(2):98-107. Review.

Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme A-M, Cairampoma R, Vizcarra D, Cabada M, Narvarte G, De las Casas C. . Clinical characteristics of patients in Peru with human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):939–44.

Goubau, P, H. Carton, K. Kazadi, K.W. Muya and J. Desmyter. 1990. HTLV seroepidemiology in a central African population with high incidence of tropical spastic paraparesis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 84:577-579.

Grassi MFR, Mascarenhas RE M, Galvão-Castro B. Imunossupressão em indivíduos infectados pelo HTLV: possíveis mecanismos imunológicos *Gaz. méd. Bahia* 2009;79:1(Jan-Dez):56-60

Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky R de A, Mascarenhas RE, Dourado I, Correia LC, de Castro-Costa CM, Galvão-Castro B Human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load of HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patients according to new diagnostic criteria of HAM/TSP. *J Med Virol.* 2011 Jul;83(7):1269-74.

Greenland P, Gaziano JM. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003;349(5):465–73.

Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ;74(5):1045–52.

Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):1876-90

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685–95.

Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis.

Annu Rev Pathol. 2006;1:297-329

Harville EW, Srinivasan S, Chen W, Berenson GS. Is the metabolic syndrome a “small baby” syndrome?: the bogalusa heart study. *Metab Syndr Relat Disord* 2012 10(6):413–21.

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 Rev*, v.11, n.4, p.205-214, Oct-Dec. 2009.

Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, Sugiyama H, Amagasaki T, Kinoshita K, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. *Jpn J Cancer Res* 1985;76(6):474-80.

Hino S, Sugiyama H, Doi H, Ishimaru T, Yamabe T, Tsuji Y, et al. Breaking the cycle of HTLV-1 transmission via carrier mothers' milk. *Lancet* 1987; 2 (8551): 474-80.

Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS, Wang TJ. Long-term Cardiovascular Risks Associated With an Elevated Heart Rate: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2014 May 8;3(3).

Howard G, Sharrett A, Heiss G. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24(9):1297–304.

Hu H, Pierce GN, and Zhong G. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Invest* 103: 747–753, 1999.

Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2009 17;95(22):1826–35.

Hurst RT, Ng DWC, Kendall C, Khandheria B. Clinical Use of Carotid Intima-Media Thickness: Review of the Literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(7):907–14.

Ijichi S, Matsuda T, Maruyama I, Izumihara T, Kojima K, Niimura T, et al. Arthritis in a human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) carrier. *Ann Rheum Dis* 1990;49(9):718–21.

Journo C, Mahieux R. HTLV-1 and innate immunity. *Viruses. Molecular Diversity Preservation International*; 2011;3(8):1374–94.

Kádár A, Glasz T. Development of atherosclerosis and plaque biology. *Cardiovasc Surg*. 2001 Apr;9(2):109-21.

Kajiyama, W., S. Kashiwagi, H. Ikematsu, J. Hayashi, H. Nomura and K. Okochi. 1986. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *Journal of Infectious Diseases*. 154:851-857.

Kalyanaraman V.S., M.G. Sarngadharan, M. Robert-Guroff, I. Myioshi, D. Golde and R.C. Gallo. 1982. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 218:571-573.

Kaplan, 1996; Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, Hermansen S, Roberts C, Lal R, Heneine W, Wright D, Matijas L, Thomson R, Rudolph D, Switzer WM, Kleinman S, Busch M, Schreiber GB. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;12(2):193-01

Kelesidis T, Yang O O, Kendall MA, Hodis HN, Currier JS. Dysfunctional HDL and progression of atherosclerosis in HIV-1-infected and -uninfected adults. *Lipids Health Di*. 2013 8;12:23.

Khalil A, Orellana MR, Fulop T, Turcotte EE, Bentourkia M. Positron emission tomography imaging for vascular inflammation evaluation in elderly subjects with different risk factors for cardiovascular diseases. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 25;4(3):283-92

Kleinbaum DG. Epidemiologic methods: the “art” in the state of the art. *J Clin Epidemiol* 2002 55(12):1196–200.

Koizumi A, Mizukami H, Inoue M. pX gene causes hypercholesterolemia in hypercholesterolemia-resistant BALB/c mice. *Biol Pharm Bull* 2005 Sep;28(9):1731–5.

Krämer A, Jacobson S, Reuben JF, Murphy EL, Wiktor SZ, Cranston B, Figueroa JP, Hanchard B, McFarlin D, Blattner WA. Spontaneous lymphocyte proliferation in symptom-free HTLV-I positive Jamaicans. *Lancet* 2:923-4, 1989).

Kubota R, Soldan SS, Martin R, Jacobson S. Selected cytotoxic T lymphocytes with high specificity for HTLV-I in cerebrospinal fluid from a HAM/TSP patient. *J Neurovirol.* 2002 Feb;8(1):53-7;

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

Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 26;54(23):2129–38. 37.

Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment. *Am J Med* ,2004;116(6):9S–16S.

Longenecker CT, Hoit BD. Imaging atherosclerosis in HIV: carotid intima-media thickness and beyond. *Transl Res* 2012;159(3):127–39.

Lotufo PA. Framingham score for cardiovascular diseases. *Rev med (São Paulo)* ;87(4):232–7.

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459–67.

Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;196(2):720–6.

McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA.* 1971 May 17;216(7):1185–7.

Mallon PW Pathogenesis of lipodystrophy and lipid abnormalities in patients taking antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2007;9: 3–15.

Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999;353(9168):1951–8.

Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr* 1997;65(4):1000–4.

Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 15;40(5):625-8, 2005.

Merle H, Cabre P, Smadja D, Josset P, Landau M, Vernant JC. Sicca syndrome and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Jpn J Ophthalmol*. 1999 Nov-Dec;43(6):509-12

Mochizuki M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-I uveitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S50–6

Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet* 1989; 2: 1184-7.

Mota, A.C.A Nunes, C.; Melo A Romeo, M.; Boa-Sorte, N.; Dourado, I.; Alcantara, L.C.J. and Galvão-Castro, B. A case control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil: Associated risk factors and trend towards declining prevalence. *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy* 2006, 28(2),

Moxoto I, Boa-Sorte N, Nunes C, Mota A, Dumas A, Dourado I, et al. [Sociodemographic, epidemiological and behavioral profile of women infected with HTLV-1 in Salvador, Bahia, an endemic area for HTLV]. *Rev Soc Bras Med Trop*;40(1):37–41.

Mueller NE, Blattner WA . Retroviruses—human T-cell lymphotropic virus. In: Evans AS Kaslow RA eds. *Viral infections of humans*. New York London: Plenum Medical 1997:785-814)

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

Newman AB, Arnold AM, Naydeck BL, Fried LP, Burke GL, Enright P, et al. “Successful aging”: effect of subclinical cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163(19):2315–22.

Nishiura Y, Nakamura T, Ichinose K, Shirabe S, Tsujino A, Goto H, Furuya T, Nagataki S. Increased production of inflammatory cytokines in cultured CD4+ cells from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Tohoku J Exp Med* 179:227-33, 1996

Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, et al. Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. *Arch Neuro* 2006 29];63(11):1560–6.

Oliveira RJB De, Santos APC Dos, Santos Junior LS, Vieira MS, Aras Junior R, Couto FD, et al. Cardiovascular risk in carotid disease: assessment of doppler sonography and biomarker results. *J Bras Patol e Med Lab*. 2013:18–24.

Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 20];1(8488):1031–2.

Osame M Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP Blattner W (Ed) Human Retrovirology HTLV New York, Raven Press 1990, 191-197)

Paciaroni M, Eliasziw M, Kappelle LJ, Finan JW, Ferguson GG, Barnett HJ. Medical complications associated with carotid endarterectomy. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET). Stroke [Internet]. 1999;30(9):1759–63.

Pedral-Sampaio DB., Martins Netto E, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, Harrington W. Co-infection of tuberculosis and HIV/HTLV retroviruses: frequency and prognosis among patients admitted in a Brazilian Hospital. Braz J Infect Dis 1997;1:31-5.

Pinheiro SR, Martins-Filho AO, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Proietti FA, Nemen-Lopes S, Brito-Melo GE, Carneiro-Proietti AB; GIPH (Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group). Immunologic markers, uveitis, and keratoconjunctivitis sicca associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. Am J Ophthalmol, 2006. 142(5): p. 811-15.

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. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980 Dec;77(12):7415–9.

Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. N Engl J Med 2011 Jul;365(3):213–21.

Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene . 2005;24(39):6058–68.

Rasheed S, Yan JS, Lau A, Chan AS. HIV replication enhances production of free fatty acids, low density lipoproteins and many key proteins involved in lipid metabolism: a proteomics study. PLoS One. 2008 Aug 20;3(8):e3003, 1 - 15

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. Rev Soc Bras Med Trop. 2009 Nov-Dec;42(6):633-7.

Ribas JGR, Melo GCN de. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). Rev Soc Bras Med Trop. SBMT; 2002;35(4):377–84.

Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. J Am Coll Cardiol 2007;49(21):2129–38.

Román GC, Osame M. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. Lancet 1988;1(8586):651.

Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* .2007 Feb 6 115(5):e69–171.

Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115–26.

Ross AC, Rizk N, O’Riordan MA, Dogra V, El-Bejjani D, Storer N, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1119–27.

Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK, and Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 2: 983–986, 1988.

Scirica BM, Morrow DA. Appropriate invasive and conservative treatment approaches for patients with non-ST-elevation MI. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006 Feb;8(1):13-21.

Setoguchi Y, Takahashi S, Nukiwa T, Kira S. Detection of human T-cell lymphotropic virus type interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1361-5. Shimoyama, 1991.

Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin*. 1996;14:17–29.

Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991 Nov;79(3):428-37

Silva Santos AC Jr, Lopes Crisostomo LM, Olavarria V, Brites C, Galvão-Castro B. Alterations in bone mineral metabolism in Brazilian HIV-infected patients. *AIDS*. 2003; 4;17(10):1578-80.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armaganijan D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diamant J, Guimarães JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lde A, Bricarello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malachias MV, Izar MC, Magalhães ME, Schmidt MI, Scartezini M, Nobre M, Foppa M, Forti NA, Berwanger O, Gebara OC, Coelho OR, Maranhão RC, dos Santos Filho RD, Costa RP, Barreto S, Kaiser S, Ihara S, Carvalho Td, Martinez TL, Relvas WG, Salgado W; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.

Stern S, Behar S, Gottlieb S. Cardiology patient pages. Aging and diseases of the heart. Aging and diseases of the heart. *Circulation*. 2003;108:99–101;

Slater CM, Ribeiro LC, Puccioni-Sohler M. Difficulties in HAM/TSP diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Sep;70(9):686-90.

Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999 Feb 24;281(8):727–35.

Stamler J, Wentworth D, and Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256: 2823–2828, 1986.

Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93–111;

Swirski FK, Pittet MJ, Kircher MF, Aikawa E, Jaffer FA, Libby P, et al. Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(27):10340–5.

Takahashi K, Takesaki T, Oki, T. Kawakami K, Yashiki S, Fujiyoshi T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother to child transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Int. J. Cancer* 1991; 49: 673-677.

Tedgui, A and Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev* 86: 515–581, 2006

Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, Yamashita I, Iwata K, Tsuji Y, Nagataki S, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet*. 1994 Oct 22;344(8930):1116-9

Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008 :62(8):1246–54.

Touboul P-J, Vicaud E, Labreuche J, Belliard J-P, Cohen S, Kownator S, et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: The Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis* 2007;192(2):363–9.

Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*;23(1):75–80.

Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, *B. Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290–6.

Torres FS, Moreira CM, Vianna FF, Gus M. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. 2007;14(3):167–71.

Umpleby AM, Das S, Stolinski M, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, et al. Low density lipoprotein apolipoprotein B metabolism in treatment-naive HIV patients and patients on antiretroviral therapy. *Antivir. Ther* 2005; 10: 663–670.

Umehara F, Osame M. Histological analysis of HAM/TSP pathogenesis. In: Sugamira K, Uchiyama T, Masao M, Kannagi M, eds. Two decades of adult T-cell leukaemia and HTLV-1 research. Tokyo, Japan:Scientific Societies Press, 2003:141–8.)

Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004; 109(9):1089–94.

Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007 Apr;7(4):266-81. Review.

von Sydow M, Sönnnerborg A, Gaines H, Strannegård O. Interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients in various stages of HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1991 Apr;7(4):375-80.

Wang D, Yang H, Quiñones MJ, Bulnes-Enriquez I, Jimenez X, De La Rosa R, et al. A genome-wide scan for carotid artery intima-media thickness: the Mexican-American Coronary Artery Disease family study. *Stroke* . 2005;36(3):540–5.

Wolfe N, Heneine W, Carr JK, Garcia A, Shanmugam V, Tamoufe U, Torimiro J, Prosser A, LeBreton M, Mpoudi-Ngole E, Mccutchan F, Birx DL, Folks T, Burke DS, Switzer WM. Emergence of unique primate of T-lymphotropic viruses among central Africa bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2005; 102: 7994-9

Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1982;79:2031-35.

Yoshida M. Molecular approach to human leukemia: isolation and characterization of the first human retrovirus HTLV-1 and its impact on tumorigenesis in adult T-cell leukemia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86(2):117-30.

ANEXO 1

Questionário:

Ficha nº: _____

Data da coleta: _____

Ficha de Coleta de Dados

1. Identificação do Voluntário

Nome:

Endereço:

Telefone: _____

Telefone Celular: _____

2. Dados Demográficos

Data de Nascimento: ____/____/____ Cidade de Nascimento: _____

Gênero: Masculino () Feminino ()

Estado Civil:

Casado ou equivalente () Solteiro () Divorciado () Viúvo ()

Número de Filhos: _____

Raça autodeclarada:

Branco () Pardo () Negro () Amarelo () Vermelho ()

Escolaridade:

Analfabeto () 1o grau incompleto () 1o grau completo ()

2o grau completo () 3o grau completo ()

Renda Familiar em salários mínimos:

Menor 1 () Entre 1 e 2 (....) Entre 2 e 3 (....)

Entre 3 e 4 (....) Maior 4 (....)

3. Fatores de Risco para Aterosclerose**Tabagismo**

Atual () - número de cigarros/dia: _____

Passado () - tempo de abstinência: _____ Nunca ()

HAS - Sim () Não ()

Uso de medicação – Sim () Não (): _____

DM - Sim () Não ()

Uso de medicação – Sim () Não (): _____

Dislipidemia – Sim () Não ()

Uso de medicação – Sim () Não (): _____

Atividade Física – Sim () Não ()

Frequência: _____

HF de aterosclerose precoce (parente 1 grau – Homem < 55 anos, mulher < 65 anos)**Sim () Não ()**: _____**4. Antecedentes Cardiovasculares (diagnósticos prévios)****Sim () Não () - IAM () Angina () AVC () Doença arterial periférica ()**

Descreva: _____

Uso de medicação: _____

5. HTLV

Diagnóstico:

Possível ()**Provável ()****Definido ()**

Tempo de diagnóstico (em anos): _____

Carga proviral: _____

6. Condições Inflamatórias

Infecções agudas: p.e., gripe, infecção urinária, diarreia aguda (): _____

Infecções crônicas: p.e., hepatite crônica, HIV: _____

Doenças autoimunes: p.e., artrite reumatóide, LES (): _____

Problema dentário (): _____

Corrimento genital (): _____

Problemas de pele (): _____

Parasitose intestinal () _____

Ingesta alcoólica () - Frequência: _____ Qualidade: _____

Quantidade: _____

7. Exame Físico

PA: _____ / _____ mmHg

Fc: _____ bpm

Peso: _____ Kg

Altura: _____ cm

8. Laboratório

Exame	Resultado
Colesterol Total	
HDL Colesterol	
LDL Colesterol	
Triglicérides	
Glicemia de Jejum	
Creatinina	
PCR de alta sensibilidade	

ANEXO 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Você está sendo convidado para participar do estudo: Avaliação da Associação entre HTLV 1 e Aterosclerose Subclínica.

Trata-se de um estudo para avaliar doenças do aparelho circulatório (artéria e veias). Você foi escolhido e sua participação não é obrigatória.

Sua participação é livre e espontânea, seus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais serão publicados em revistas científicas e apresentados em eventos da mesma natureza, porém sem a sua identificação.

O pesquisador responsável pela pesquisa lhe fará perguntas sobre sua saúde, condição social, data de nascimento, a cidade onde você nasceu, estado civil, dentro outras.

Você será submetido ao exame de Duplex scan das carótidas e vertebrais (ultrassonografia do pescoço que avalia as artérias que levam sangue para o cérebro). Este exame é feito de rotina na prática clínica é indolor e não lhe trará nenhum risco. O resultado deste exame é importante para avaliar se existe doença ou não nas artérias do pescoço.

Você não será identificado pelas informações fornecidas. Os dados serão divulgados em revistas científicas, porém sem a sua identificação.

Caso você não concorde em participar ou se a qualquer momento desistir de participar da pesquisa nenhuma penalidade ocorrerá e você continuará a ser normalmente atendido pela equipe do Centro de HTLV-1.

Caso haja necessidade se comunicar com Dr. Glauco Moniz de Aragão Doria, CRM nº 13.184, pesquisador principal do projeto, basta entrar em contato nos telefones nº 71-32768281 ou 8889-2288.

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação Bahiana para o

Desenvolvimento das Ciências. Avenida D. João VI, 274 - Brotas, Salvador - Ba -
CEP: 40290-000.

Tel.: 3276-8200.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na
pesquisa e concordo em participar.

Salvador ____ de _____ de _____.

ANEXO 3

Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FBDC

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Ofício n.º. 206/2011

Salvador, 25 de agosto de 2011.

Referente ao prot. de pesquisa nO115/2011

Pesquisador Responsável: Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

Título: "Avaliação da associação entre HTLV I e aterosclerose subclínica".

Objetivos:

Primário: Testar a hipótese de que a presença de infecção por HTLV I possui associação independente com aterosclerose subclínica.

Secundário: Testar hipótese de um gradiente dose-resposta entre carga viral e carga aterosclerótica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da

Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, após análise do ponto de vista

bioético do Protocolo acima citado, considera que o Protocolo atende aos princípios éticos em pesquisa em seres humanos, segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP-CNS-MS). Diante do exposto julga o protocolo supracitado APROVADO.

Lembramos a necessidade do envio de relatório anual do andamento da pesquisa, dentro do cronograma citado no mesmo protocolo.

Prof. Cristiane Maria Carvalho Costa Dias

Vice-coordenadora do CEP/EBMSP/FBDC

Ilmo. Sr. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

Av. Princesa Leopoldina 19/402, CEP:. 40.150-080 - Barra

Av. D. João VI, 275 - Brotas I CEP 40.290-000 - Salvador-BA

Fones: (071) 3276-8200 - Email: cep-ebmsp@bahiana.edu.br - www.bahiana.edu.br