

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE  
HTLV-2 ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO NÚCLEO DE MEDICINA  
TROPICAL – UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ**

ANA CLARA GARRET BARBOSA YAMADA  
TALLY VIEIRA ARANHA

BELÉM-PARÁ  
2008

ANA CLARA GARRET BARBOSA YAMADA  
TALLY VIEIRA ARANHA

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE HTLV-2  
ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL –  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado para obtenção de grau  
em medicina pela Universidade  
Federal do Pará. **Orientador:** Dr<sup>a</sup>.  
Rita Catarina Medeiros Sousa

Belém-Pará  
2008

ANA CLARA GARRET BARBOSA YAMADA  
TALLY VIEIRA ARANHA

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE HTLV-2  
ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL - UFPA

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado para obtenção de grau  
em medicina pela Universidade  
Federal do Pará.  
**Orientador:** Dr<sup>a</sup>. Rita Catarina  
Medeiros Sousa

BANCA EXAMINADORA

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Julgado em: ...../...../.....

Conceito:.....

À meu Deus Jeová por sempre abençoar meus esforços. À meus pais, irmãos Brunna e Bruno, meu marido Rafael pelo incentivo, compreensão e amor que sempre demonstraram. À Tally pela companhia e pelas palavras de incentivo.

Ana Clara Garret Barbosa Yamada

À Deus, por sempre iluminar meu caminho e manter meu equilíbrio. Aos meus pais, avós, irmãos e tio, pelo apoio, dedicação e amor, fundamentais nessa jornada. À minha amiga Ana Clara, pelo companheirismo, bondade e compreensão sempre presentes enquanto precisei.

Tally Vieira Aranha

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Pará;

À nossa orientadora, Dr<sup>a</sup>. Rita Catarina Medeiros Sousa, pela dedicação, orientações científicas;

Ao CNPq pela bolsa de iniciação científica;

Ao MS/DST/ Aids pelo apoio financeiro fornecido ao projeto;

Ao Núcleo de Medicina Tropical da UFPA;

Ao Laboratório de Virologia do Centro de Ciências Biológicas da UFPA, que nos ajudou nos exames laboratoriais e sorológicos;

Ao Dr. Hideraldo Cabeça, neurologista, pela participação na realização desse trabalho;

Ao Dr. Juarez Quaresma, pela atenção e colaboração;

À Ana Flávia Nunes pela colaboração e apoio;

Aos nossos pacientes, sempre colaborativos e confiantes na importância e prosseguimento desse estudo;

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

“O botão desaparece na flor que desabrocha, como se ela o negasse; da mesma forma, o fruto coloca-se em lugar dela como se a existência da flor fosse falsa. Essas formas não apenas diferem, mas rejeitam-se como incompatíveis. Porém não só não se contradizem, como uma tão necessária quanto a outra, e significa a vida do todo.”

Hegel

## RESUMO

Os vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo 1 e 2 (HTLV 1/2), apresentam forma de transmissão sangüínea, sexual e vertical. HTLV-1 e 2 são endêmicos na região Amazônica. O HTLV-1 está associado à paraparesia espástica tropical/mielopatia (PET/HAM), à leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA), uveíte e dermatite infecciosa. Este trabalho visa descrever as doenças possivelmente associadas ao HTLV-2 em pacientes com manifestação neurológica, hematológica e/ou dermatológica, numa população atendida no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará. A infecção pelo HTLV-2 ainda não está claramente associada a qualquer doença, mas estudos recentes mostram que este retrovírus pode estar associado à doença neurológica semelhante a PET/MAH e polineuropatia periférica. Trata-se de um estudo transversal e descritivo, evidenciando aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes portadores do HTLV-2 e descrição dos dois casos que apresentaram diagnóstico de doença provavelmente associada ao vírus: um com doença neurológica – polineuropatia periférica e outro com dermatológica – dermatite infecciosa. Os achados clínicos da polineuropatia periférica foram: parestesia, hipoestesia e força muscular distal reduzida. Na dermatite infecciosa, observou-se quadro clínico característico, com lesões eritemato-descamativas, infectadas e crostosas, envolvendo couro cabeludo, regiões perinasal, retroauricular e pavilhão auricular, associada a presença de blefaro-conjuntivite. Este é o primeiro caso descrito na literatura associando HTLV-2 ao aparecimento de dermatite infecciosa. A alta morbidade das doenças possivelmente causadas pelo HTLV-2 justifica estudos que visem uma melhor compreensão da mesma, o que permitirá a adoção de estratégias mais adequadas para o manejo clínico, tratamento e prevenção da infecção por estes vírus e das doenças associadas.

Palavras-chaves: HTLV-2

Polineuropatia periférica

Dermatite infecciosa

## ABSTRACT

The human T-cell lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV 1/2) that present modes of transmission sexual, blood transfusion and perinatal. HTLV-1 and 2 are endemic in Amazon region of Brazil. The HTLV-1 are associated with tropical spastic paraparesis/HTLV associated myelopathy (TSP/HAM), adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), uveitis and infective dermatitis. This paper aims to describe the illnesses possibly linked to the HTLV-2 in patients presenting neurological, hematological and / or dermatological manifestation, in population served in the Núcleo de Medicina Tropical of Universidade Federal do Pará. The HTLV-2 infection has not yet been clearly associated with any disease, but recent studies shows that this retrovirus may be associated with neurological disease similar to TSP/HAM and peripheral neuropathy onsets. This is a transversal and describe study about clinical and epidemiological aspects from cases infected by HTLV-2 and description of two cases that presented probable diagnosis of disease associated to the virus: one with neurological disease – peripheral polyneuropathy and other with dermatological disease – infective dermatitis. The clinical findings on peripheral polyneuropathy were: paresthesia, hypoaesthesia and distal muscle strength reduced. In infective dermatitis, there was characteristic clinical case, with erythematous, infected and crusted injuries, involving scalp, perinasal regions, retroauricular and ear, coupled with the presence of blefaro-conjunctivitis. This is the first infective dermatitis case associated with HTLV-2 discribed in the literature. The high morbidity of the diseases possibly caused by HTLV 2 justifies studies aimed on better understanding of it, which will turn into possible the adoption of strategies more appropriate for the clinical management, treatment and prevention of these viruses infection and related diseases.

Key-Words: HTLV-2

Peripheral polyneuropathy

Infective dermatitis

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
2.1	GERAL.....	17
2.2	ESPECÍFICO.....	17
<b>3.</b>	<b>VÍRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T HUMANAS.....</b>	<b>18</b>
3.1	ESTRUTURA VIRAL.....	18
3.2	REPLICAÇÃO VIRAL.....	19
3.3	PATOGENIA.....	20
<b>4.</b>	<b>ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....</b>	<b>23</b>
4.1	VIAS DE TRANSMISSÃO DO HTLV.....	23
4.2	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	25
4.3	MEDIDAS DE PREVENÇÃO.....	27
<b>5.</b>	<b>DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV.....</b>	<b>28</b>
5.1	DOENÇAS NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV.....	28
5.1.1	PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL (PET/MAH).....	30
5.2	LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (LLcTA).....	36
5.3	DERMATITE INFECCIOSA ASSOCIADA AO HTLV.....	39
5.4	UVEÍTE ASSOCIADA AO HTLV.....	43
5.5	OUTRAS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV.....	45

5.6	HTLV-2 E DOENÇA.....	45
<b>6.</b>	<b>DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>47</b>
6.1	DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO.....	47
6.2	DIAGNÓSTICO MOLECULAR.....	49
<b>7.</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>51</b>
7.1	PLANO DE COLETA DE DADOS.....	52
7.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	52
7.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	53
7.4	RISCOS E BENEFÍCIOS.....	53
7.5	ASPECTOS ÉTICOS.....	53
<b>8.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>54</b>
8.1	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	54
8.2	FORMAS DE TRANSMISSÃO.....	55
8.3	ASPECTOS CLÍNICOS.....	55
8.3.1	DESCRIÇÃO DE CASOS.....	57
<b>9.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>10.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>66</b>

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **APÊNDICES**

## **ANEXOS**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Estrutura do vírus HTLV1/2.....	18
FIGURA 2: Organização Genômica do HTLV1/2.....	19
FIGURA 3: Representação esquemática do ciclo viral do HTLV.....	20
FIGURA 4: Distribuição geográfica dos subtipos de HTLV-1 no globo terrestre.....	26
FIGURA 5: Distribuição geográfica dos subtipos de HTLV-2 no globo terrestre.....	27
FIGURA 6: Ressonância magnética (T1 pós-contraste) de coluna torácica de paciente com PET/MAH com evolução subaguda.....	34
FIGURA 7: Depósitos granulares branco-acinzentados em vasos retinianos levemente dilatados.....	44
FIGURA 8: Lesões eritemato-escamosas região malar e palpebral (A), em axila (B) e conduto auditivo externo (C) .....	58
FIGURA 9: Fotomicrografia do paciente B revelando Dermatite Crônica Espongiótica aumento de 40X).....	59

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1:</b> Complexo neurológico associado ao HTLV.....	29
<b>QUADRO 2:</b> Níveis de averiguação para critérios diagnósticos da PET/MAH.....	33
<b>QUADRO 3:</b> Critérios estabelecidos para diagnóstico de LLcTA.....	38
<b>QUADRO 4:</b> Critérios diagnósticos para dermatite infecciosa.....	41
<b>QUADRO 5:</b> Pacientes soropositivos para HTLV-2 matriculados no Ambulatório do NMT/UFPA, com doença possivelmente associada ao vírus.....	54
<b>QUADRO 6:</b> Ano do diagnóstico da infecção pelo HTLV-2, sintomas e a presença ou não de doença associada ao vírus em pacientes soropositivos para HTLV-2 matriculados no Ambulatório do NMT/UFPA.....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS

CD4+: linfócito T *helper*  
CD8+: linfócito T citotóxico  
DHL: desidrogenase láctica  
DNA: ácido desoxirribonucléico  
DST: doenças sexualmente transmissíveis  
ELISA: *enzyme lynked immunosorbent assay*  
*Env*: envelope  
*Gag*: antígeno grupo específico  
GM-CSF: fator estimulante de colônias de macrófago-granulócito  
HEMOPA: hemocentro do Pará  
HIV: vírus da imunodeficiência adquirida  
HTLV: vírus linfotrópico de células humanas  
ICAM-1: molécula de adesão intercelular 1  
ICAM-2: moléculas de adesão intercelular 2  
IFI: reação de imunofluorescência indireta  
IFN- $\alpha$ : interferon alpha  
IFN- $\gamma$ : interferon gama  
IgG: imunoglobulina G  
IgM: imunoglobulina M  
IL-1: interleucina 1  
IL-2: interleucina 2  
IL-2R: receptores de interleucina 2  
IL-3: interleucina 3  
IL-6: interleucina 6  
IL-8: interleucina 8  
IL-10: interleucina 10  
IL-15: interleucina 15  
LCR: líquido cefalorraquidiano  
LLcTA: linfoma/leucemia de células T do adulto  
MHC I: complexo principal de histocompatibilidade de classe I

MHC II: complexo principal de histocompatibilidade de classe II  
NMT: núcleo de medicina tropical  
PBMC: células mononucleares do sangue periférico  
PCR: proteína C reativa  
PET/MAH: paraparesia espástica tropical/ mielopatia associada ao HTLV  
*Pol*: polimerase/integrase  
PTHrP: proteína relacionada ao hormônio da paratireóide  
RIPA/PAGE: radioimunoensaio em gel de poliacrilamida  
RNA: ácido ribonucléico  
*Rex*: *regulator of expression*  
STLV-3: *Sfrican T cell Lymphotropic Virus – type 3*  
*Tax*: *translator*  
TGF- $\beta$ : fator de crescimento tumoral beta  
TNF- $\beta$ : fator de necrose tumoral beta  
UAH: uveíte associada ao HTLV-1  
WB: Western blot ou imunoblot

## 1 – INTRODUÇÃO

Os vírus linfotrópicos humanos de células T tipos 1 (HTLV-1) e 2 (HTLV-2) têm sido objeto de pesquisa exaustiva nas últimas décadas, principalmente por estar relacionado com o aparecimento de neoplasias e doenças neurológicas em seres humanos (Catalan-Soares et al., 2000).

Os vírus HTLV-1 e HTLV-2 são retrovírus que apresentam aspectos estruturais e biológicos semelhantes. O HTLV-1 foi isolado de linfócitos de um paciente com linfoma de células T em 1980 por Poiesz, sendo o primeiro retrovírus isolado e associado à neoplasia humana. Dois anos depois foi isolado o HTLV-2 a partir de células esplênicas de paciente com uma variante de leucemia de células cabeludas (Segurado, 2005).

Recentemente foram descritos os HTLV-3 e o HTLV-4 na África Central. O HTLV-3 está relacionado geneticamente com vírus de símios STLV-3 (*Simian T cell Lymphotropic Virus – type 3*). O HTLV-4 não foi identificado como equivalente ao STLV, sendo diferente filogeneticamente dos HTLVs conhecidos (Callatini et al., 2005). Até o momento, não há estudos mostrando a distribuição geográfica assim como a associação destes dois vírus com doença (Carneiro-Proietti et al., 2006).

As áreas de alta endemicidade para o HTLV-1 estão no sudoeste do Japão, ilhas do Caribe (Jamaica e Trinidad Tobago), América do Sul e África equatorial. Enquanto que o HTLV-2 é mais prevalente entre usuários de drogas nos Estados Unidos e na Europa, sendo endêmico entre vários grupos indígenas nas Américas (Catalan-Soares et al., 2000). Assim, tanto o HTLV-1 quanto o 2 são endêmicos na região Amazônica (Ishak et al., 1995, 1998, 2002).

Os HTLV 1 e 2 são retrovírus que infectam cerca de 15 a 20 milhões de pessoas em todo o mundo (Proietti et al., 2006). Apesar da maioria dos infectados (cerca de 96-98%), permanecer assintomático ao longo da vida, sabe-se que esses vírus são responsáveis por algumas síndromes clínicas neoplásicas (leucemia/linfoma de célula T do adulto - LLcTA), neurológicas (paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV – PET/MAH),

inflamatórias ou degenerativas. Ainda são desconhecidas as razões pelas quais apenas uma pequena parcela de portadores da infecção desenvolve as doenças a ela associadas (Segundo et al., 2004).

As doenças hematológicas e neurológicas têm sido frequentemente associadas ao HTLV-1, enquanto que a infecção pelo HTLV-2 ainda não está claramente associada a qualquer doença. Entretanto, trabalhos recentes mostram que este retrovírus, em raras ocasiões, pode estar relacionado com o aparecimento de doença neurológica semelhante a PET/MAH e neuropatias periféricas (Araújo e Wall, 2004) e também parece predispor seus portadores a infecções bacterianas. Além disso, *in vitro*, o HTLV-2 é capaz de produzir transformação celular, como o HTLV-1 (Catalan-Soares et al., 2000).

As implicações incertas quanto ao prognóstico para as pessoas infectadas pelo vírus linfotrópicos humanos (HTLV 1/2) e sua eficiente transmissão por via sexual, parenteral e vertical, aliado ao relativo desconhecimento dos profissionais de saúde, constituem um relevante problema de saúde pública, principalmente em áreas consideradas de elevada endemicidade para esse vírus, como a região Amazônica (Catalan-Soares et al., 2000). Desta forma, percebe-se a importância da realização de um estudo sobre as manifestações clínicas em pacientes infectados pelo HTLV, em especial pelo HTLV-2, uma vez que ainda permanece desconhecido o papel patogênico deste tipo específico (Santos e Lima, 2005).

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 – GERAL**

Descrever doenças que possam estar associadas ao HTLV-2 em pacientes com manifestação neurológica, hematológica e/ou dermatológica, acompanhados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

### **2.2 – ESPECÍFICOS**

- Verificar níveis de CD4, CD8, relação CD4/CD8 e carga proviral para o HTLV-2, comparando com os resultados de indivíduos portadores assintomáticos do mesmo vírus.
- Descrever os dados epidemiológicos no que concerne sexo, idade e possível fonte de infecção.
- Descrever as manifestações clínicas dos pacientes com infecção pelo HTLV-2.

### 3 – VÍRUS LINFOTRÓFICOS DE CÉLULAS T HUMANAS

#### 3.1 – ESTRUTURA VIRAL

Os HTLV-1 e 2 (figura 1) estão inseridos na família *Retroviridae*, subfamília *Oncovirinae*, gênero *Deltaretrovirus*. São vírus envelopados, com diâmetro de aproximadamente 80 a 100 nanômetros, compostos de um core central que contém o genoma viral, constituído por duas fitas simples de RNA, além das enzimas transcriptase reversa, integrase, protease e proteínas gag (p19, p24 e p15) que compõem o nucleocapsídeo viral, estrutura que envolve o genoma viral. O envoltório externo bilipídico apresenta as glicoproteínas transmembrana gp21 e glicoproteína de superfície gp 46 (Verdonck et al, 2007).

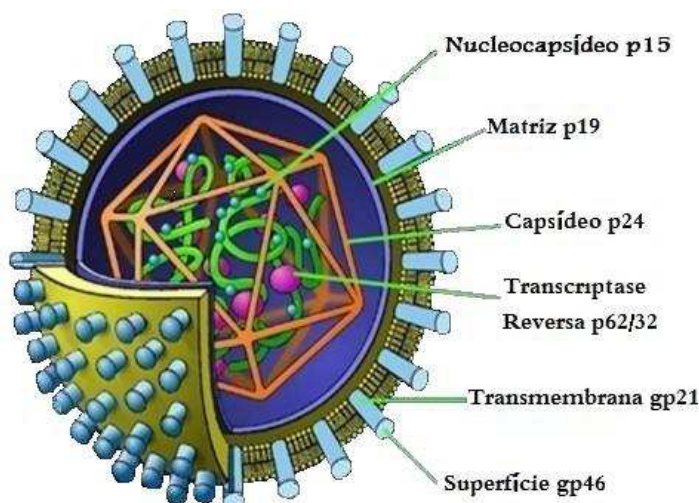


Figura 1: Estrutura do vírus HTLV 1/2 (Fonte: Adaptada de <http://researchnews.osu.edu/archive/HTLV-1>).

O vírus HTLV apresenta estrutura genética (figura 2) semelhante aos outros retrovírus, possuindo genes *gag* (antígeno grupo-específico), *pol* (polimerase/integrase), *env* (envelope), uma região *pX* que inclui os genes regulatórios *tax* (do inglês *translator*) e *rex* (do inglês *regulator of expression*), uma região LTR em 3' e 5', onde se detecta o maior número de variações genéticas sendo preterida para caracterização dos subtipos virais. O HTLV-1 e o HTLV-2 se diferenciam principalmente no gene *pX*, sendo contudo homólogos em cerca de

60% da sua seqüência de nucleotídeos (Bangham, 2000; Santos e Lima, 2005; Segurado, 2005).

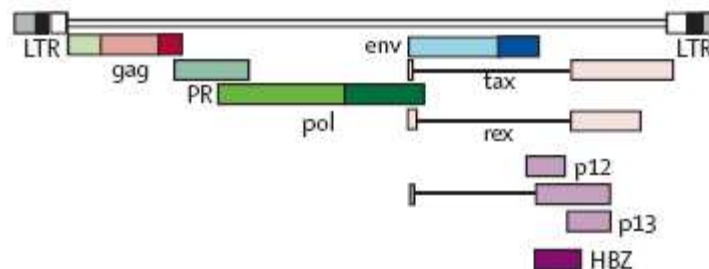


Figura 2: Organização Genômica do HTLV1/2 (Fonte: Verdonck et al, 2007).

### 3.2 – REPLICAÇÃO VIRAL

A replicação viral do HTLV (figura 3) ocorre da mesma forma que os demais retrovírus. Após a ligação da partícula viral à superfície celular e penetração na célula, o RNA viral é liberado e retrotranscrito em DNA complementar de fita dupla, através da transcriptase reversa. A dupla fita de DNA linear migra até o núcleo e incorpora-se ao genoma da célula hospedeira por ação da enzima integrase, passando a ser denominado DNA proviral. Uma vez integrado, o provírus promove a transcrição do RNA genômico (Santos e Lima, 2005).

O RNA viral sintetizado é processado inicialmente para gerar moléculas de RNA mensageiro, o qual será traduzido em proteínas reguladoras da replicação viral (p40*tax*, p23*rex*). Estas proteínas permitirão a formação de outros RNA mensageiros codificadores das proteínas estruturais que constituirão o core e o envelope, a fim de formar novas partículas virais, que por brotamento, emergem da superfície celular. Até o momento estudos sugerem que o HTLV é um vírus pouco replicativo e que sua replicação viral deve-se mais à expansão clonal das células infectadas, através da mitose, do que através da ativação/replicação do DNA proviral (Santos e Lima, 2005; Segundo et al., 2004).

Apesar de ainda se desconhecer o mecanismo exato da penetração celular, os alvos principais da infecção pelo HTLV-1 incluem vários tipos de células T, particularmente os linfócitos TCD4+, enquanto o HTLV-2 infecta, preferencialmente, os linfócitos TCD8+. Tal

diferença de tropismo celular talvez influencie nas diferenças clínicas e na evolução das infecções associadas a estes vírus (Estes, 2003; Veronesi, 2004).

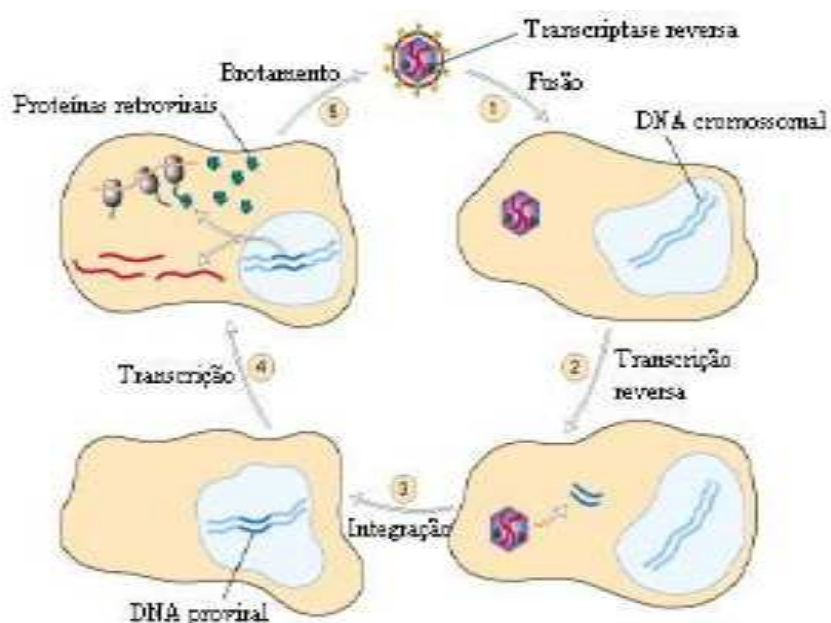


Figura 3: Representação esquemática do ciclo viral do HTLV (Fonte: Santos e Lima, 2005).

O HTLV provoca infecção crônica, com período de latência longo de 10 a 60 anos. A infecção viral pode tanto ativar os linfócitos T como também pode apresentar-se de forma latente em várias células T, ficando indetectável ao sistema imune (Gilli e Saad, 1997; Figueiró-Filho et al., 2005; Segundo et al., 2004).

A transmissão viral ocorre predominantemente de célula a célula, a partir de células infectadas, pois não se detectam partículas virais livres em fluidos biológicos dos portadores da infecção (Segurado, 2000).

### 3.3 - PATOGENIA

As proteínas regulatórias virais, *tax* e *rex*, codificadas na região *pX* do HTLV, possuem papel importante na patogênese das doenças associadas ao HTLV. A proteína *tax* ativa vários genes celulares, como os codificadores de citocinas e protooncogenes e é o alvo

antigênico de linfócitos T citotóxicos em resposta à infecção viral. Estudos mostraram que a *tax* induziu aumento da expressão de genes relacionados com crescimento celular – protooncogenes *c-fas*, *c-myc* e *erg*, fatores de crescimento ou seus receptores, como interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, cadeia  $\alpha$  do receptor para IL-2 (IL-R $\alpha$ ), fator de crescimento derivado de plaquetas, fator estimulante de colônias de macrófagos, fator de crescimento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP), vimetina (proteína do citoesqueleto), complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC I), fator de necrose tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ). A proteína *rex* controla o processamento do RNA mensageiro viral e favorece o acúmulo de proteínas estruturais em detrimento de proteínas regulatórias. Desta forma, a expressão e atividade de *tax* e *rex* podem determinar o estado de replicação das células infectadas, interferindo nas funções da célula hospedeira, afetando a transcrição e tradução de vários genes celulares (Bangham, 2000; Porto et al., 2002; Santos e Lima, 2005).

Os linfócitos T, ao serem infectados pelo vírus HTLV 1/2, sofrem alterações na expressão gênica e no crescimento celular, tendo como consequência alta expressão de IL-2R. IL-2 e IL-15, provocando a inibição da apoptose de células T infectadas, favorecendo uma infecção permanente. A IL-2 e seus receptores causam ativação e diferenciação de linfócitos T, principalmente de TCD4 (Porto et al., 2002; Segundo et al., 2004).

Os vírus HTLV 1/2 podem também infectar outras células. Em relação ao HTLV-1 isto ainda não está esclarecido, pois alguns autores afirmam que doenças a ele associadas surgem devido a infecção de células no sistema nervoso central, como as células da glia. Outros dizem que a patogênese das doenças é resultante de liberação de citocinas, como fator de necrose tumoral alfa, por linfócitos infectados. O HTLV-2 pode infectar outros tipos de células humanas além de linfócitos T, como monócitos e macrófagos (Zehender et al., 1998).

A carga proviral do HTLV-1 está geralmente elevada quando comparada com outras retrovíroses. Um portador assintomático do HTLV-1 carrega o provírus em aproximadamente 0,1 a 1% das células mononucleares periféricas do sangue (*peripheral blood mononuclear cells*- PBMC). Na maioria dos indivíduos, a carga proviral permanece estável durante muitos anos e o seu aumento pode estar relacionado com aparecimento de doença. A carga proviral

mostra-se estável durante muitos anos na maioria dos indivíduos. Sabe-se que pacientes com doença neurológica e com leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA) exibem uma carga proviral maior do que os portadores assintomáticos (Bangham, 2000).

A patogênese da PET/MAH e os possíveis mecanismos desencadeadores a partir da infecção pelo HTLV-1 ainda não são totalmente conhecidos. Foi proposto que a doença pelo HTLV-1 pode resultar da expressão de uma única seqüência chamada pX, dentro do genoma proviral. O pX codifica um ativador transcricional viral conhecido como proteína *tax*, a qual induz uma variedade de citocinas celulares do hospedeiro, incluindo IL-2 e seus receptores *in vivo*. A resposta do linfócito T citotóxico CD8 contra *tax*, o principal antígeno viral, parece ter papel fundamental na patogenia da infecção pelo HTLV-I. Os acontecimentos subseqüentes levam a danos inflamatórios no sistema nervoso, ocasionando PET/MAH, ou transformação maligna (LcLTA) (Bangham, 2000; Casseb, 2000; Jeffery et al., 2000; Muniz et al., 2006).

O vírus HTLV-1 é linfocitotrópico e interfere no funcionamento da imunidade celular. Aproximadamente 10-15% dos linfócitos T do sangue periférico de pacientes com PET/MAH estão infectados pelo vírus (Bangham, 2000).

Atualmente, a teoria mais aceita é a desmielinizante e vírus-induzida. Os linfócitos são ativados na paraparesia espástica tropical, atravessam a barreira hemato-encefálica, iniciando assim o processo inflamatório no sistema nervoso central que resulta em lesão celular (Carneiro-Proeitti et al., 2006; Cartier et al, 1997). Nas fases mais tardias da mielopatia, evidenciam-se níveis elevados de células expressando TCD8. A desmielinização e a degeneração axonal são conseqüentes da lise da bainha de mielina e do axônio, provocados pelo linfócito T citotóxico (Ribas, 2002).

Estudos imunológicos mostram que portadores do vírus que possuem o gene MHC I (complexo principal de histocompatibilidade de classe I), alelo A02 têm menor carga proviral e menores chances de desenvolver PET/MAH. Acredita-se que esse gene consegue controlar a replicação viral e reduzir a produção de citocinas pelos linfócitos T infectados. Enquanto que pacientes infectados pelo vírus e que têm o gene MHC II DRB1 possuem risco maior de

apresentarem PET/MAH, talvez por provocar maior ativação de células T e elevar a carga proviral nesses indivíduos (Bangham, 2000; Jeffery et al., 1999, 2000).

A LLcTA parece ser decorrente de uma transformação maligna de linfócitos TCD4. Estudos têm concluído que a proteína *tax* pode ter um importante papel no processo desta transformação e na tumorigênese, ao ativar vários genes celulares e virais relacionados ao crescimento e proliferação de células T, como oncogene *c-fas*; fatores de crescimento como IL-2, IL-3, IL-6, fator de necrose tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ), fator estimulante de colônias de macrófago-granulócito (GM-CSF) e proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP) (Araújo, 2004; Edlich et al., 1999; Hall, 1994; Santos e Lima, 2005; Takatsuki et al., 1996).

Outros fatores podem estar envolvidos na patogênese desta neoplasia hematológica, como infecções intercorrentes por vírus, bactérias ou parasitas, que ao reduzirem a imunocompetência, aceleram o desenvolvimento da doença neoplásica (Segurado, 2004 apud VERONESI & FOCACCIA, 2004).

## **4 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

### **4.1 – VIAS DE TRANSMISSÃO DO HTLV**

HTLV-1 e o 2 compartilham as mesmas formas de transmissão: através do contato sexual, transfusão de sangue, verticalmente (da mãe para o filho), compartilhamento de seringas contaminadas entre usuários de drogas injetáveis.

A transmissão sexual ocorre principalmente do homem para mulher (60,8) e rara da mulher para o homem, que é de 0,4% (Bittencourt et al., 2006; Figueiró-Filho et al., 2005; Vásquez, 2003).

Transfusão de componentes celulares está associada à transmissão do HTLV. É uma forma eficiente de transmissão, sendo que a probabilidade de conversão é de 40 a 60%, em um tempo médio de 51 dias (Araújo e Silva, 2005; Edlich et al., 1999). Sangue total ou concentrados celulares apresentam menor potencial de infectividade se armazenados por

longos períodos, possivelmente devido à perda da viabilidade leucocitária. A carga proviral elevada parece não estar associada a um maior risco de transmissão (Lanhorn, 2004 apud VERONESI & FOCACCIA, 2004). No Brasil, a triagem para HTLV-1 e 2 tornou-se obrigatória em bancos de sangue desde 19 de novembro de 1993 pela portaria nº 1376 do Ministério da Saúde. Cerca de 0.5% dos doadores de sangue do país apresentam sorologia positiva, predominando o HTLV-1 (Catalan-Soares et al., 2004).

A transmissão por transplante de órgãos foi recentemente relatada, inclusive com desenvolvimento de doença neurológica em todos os transplantados, possivelmente devido à grande quantidade de vírus inoculado aliado à imunossupressão a que os pacientes foram submetidos (Araújo e Silva, 2005).

A infecção pode ocorrer também através da transmissão vertical, seja por aleitamento materno, por via transplacentária ou hematogênica ou ainda por contaminação do feto no canal do parto. A principal forma de transmissão vertical é pela amamentação natural. De fato o aleitamento materno por um período superior a 6 meses está associado a um risco de transmissão de 10,5 a 39,6% (Araújo e Silva, 2005; Fahim et al., 2006). Em áreas endêmicas para o vírus, 7 a 42% das crianças alimentadas com leite materno adquirem infecção. O risco de infecção via transplacentária ou por contaminação no canal de parto é de 3,3 a 13,8% independentemente do aleitamento materno (Bittencourt et al., 2006).

Altos títulos de anticorpos maternos, elevado número de células mononucleares infectadas presentes no leite materno e alta carga proviral constituem os principais fatores de risco materno para transmissão do vírus (Araújo e Silva, 2005; Fahim et al., 2006; Hisada et al., 2002). Teste sorológico positivo antes dos seis meses de idade pode não corresponder à infecção e ser apenas resultante da passagem de anticorpos maternos através da placenta (Bittencourt et al., 2006). A idade recomendável para o diagnóstico da infecção vertical é aos 18 meses de vida, visto que a maioria das crianças apresenta soroconversão aos 12 meses (Figueiró-Filho et al., 2005).

O uso de drogas injetáveis, principalmente através do compartilhamento de seringas contaminadas com linfócitos infectados, constitui um importante meio de transmissão do

HTLV, em especial do HTLV-2. Nos Estados Unidos e Europa, HTLV-2 representa a maioria das infecções entre usuários de drogas intravenosas (Bittencourt, 1998).

Estudos em áreas endêmicas para o vírus revelam aumento da soroprevalência com a idade, sendo mais elevada nas mulheres, em especial após os 40 anos idade. A prevalência em crianças é baixa, aumenta a partir da adolescência e início da idade adulta (Carneiro-Proetti et al., 2002; Catalan-Soares et al., 2000; Figueiró-Filho et al., 2005).

#### **4.2 – DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DO HTLV**

As infecções por HTLV já foram descritas em todas as regiões do mundo. Porém, apresentam uma tendência a agrupamento, em áreas geográficas diferentes pelo mundo. Assim, a prevalência viral varia de forma significativa com a região geográfica, grupo étnico e/ou racial e a subpopulação de risco. (Catalan-Soares et al., 2000; Langhorn, 2004 apud VERONESI & FOCACCIA, 2004).

Algumas pesquisas sugerem que o HTLV-1 se originou na África, por transmissão interespecíes, a partir de macacos, sendo levado ao novo mundo (às ilhas do Caribe, Estados Unidos e América do Sul) pelo tráfico de escravos, e ao Japão através da tripulação africana de navios portugueses nos séculos XVI e XVII ou por diversas migrações em épocas muito remotas (Santos e Lima, 2005).

Quanto ao HTLV-2, este teve origem possivelmente na África ou na Ásia, tendo chegado ao continente americano através de migrações humanas, que deram origem aos povos ameríndios. Os achados de infecção na Mongólia, destino de parte dos ancestrais das populações indígenas das Américas, reforçam a hipótese de uma origem asiática do HTLV-2 (Vallinoto, 2000).

O HTLV-1 divide-se em seis subtipos, caracterizados segundo a origem geográfica: HTLV-1a (Subtipo Cosmopolita); HTLV-1b (Subtipo África Central); HTLV-1c (Subtipo Australo-Melanésio); HTLV-1d (Novo Subtipo África Central); HTLV-1e (Gabão) e HTLV-1f (Congo) (Van-Dooren et al., 2001).

O HTLV-2 divide-se em quatro subtipos: HTLV-2a, HTLV-2b, HTLV-2c e HTLV-2d, presentes nos continentes americano, europeu e africano (Hall et al., 1992; Ishak et al., 1995, 2003; Vandamme et al., 1998). A presença do HTLV-2c foi descrita em populações urbanas e indígenas brasileiras (Ishak et al, 1995; Vallinoto et al, 2002).

As áreas do mundo de maior prevalência para HTLV-1 incluem sudoeste do Japão (Kyusshu, Shikoku e as ilhas da cadeia de Ryukyu); países da África (Nigéria, Zaire, Kenia e Tazânia); Melanésia (Papua Nova Guiné, Austrália e Ilhas Salomão); Ilhas do Caribe (Jamaica, Trinidad Tobago, Martinica, Guadalupe, Barbados e Haiti); América do Norte (sudoeste dos Estados Unidos da América); América Central (Panamá e Costa Rica) e Sul (Brasil, Colômbia, Equador, Venezuela, Guianas e Argentina) (Carneiro-Proetti et al., 2006) (figura 4).

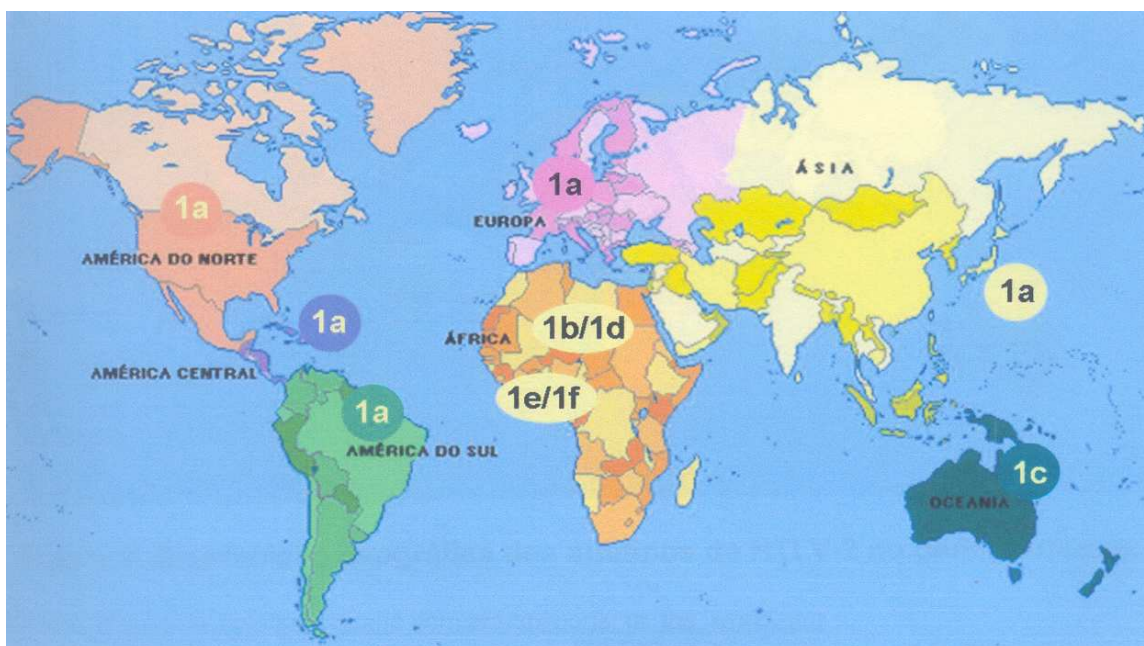


Figura 4: Distribuição geográfica dos subtipos de HTLV-1 no globo terrestre.

Fonte: <http://www.boletimportuario.com.br/html/portsoftheworld.htm>

Enquanto que o HTLV-1 é endêmico em diversas partes do mundo, o HTLV-2 apresenta maior prevalência entre os usuários de drogas injetáveis da América do Norte e Sul, da Europa e Sudeste da Ásia, e entre a população nativa de índios americanos (ameríndios e índios brasileiros) (figura 5). Na região Amazônica, as infecções por HTLV-1 e HTLV-2 são

encontradas tanto na população urbana e quanto na rural com relevante endemicidade (Carneiro-Proietti et al., 2002; Ishak et al., 1998, 2002, 2003; Souza et al., 2006; Vallinoto et al., 1998, 2000).

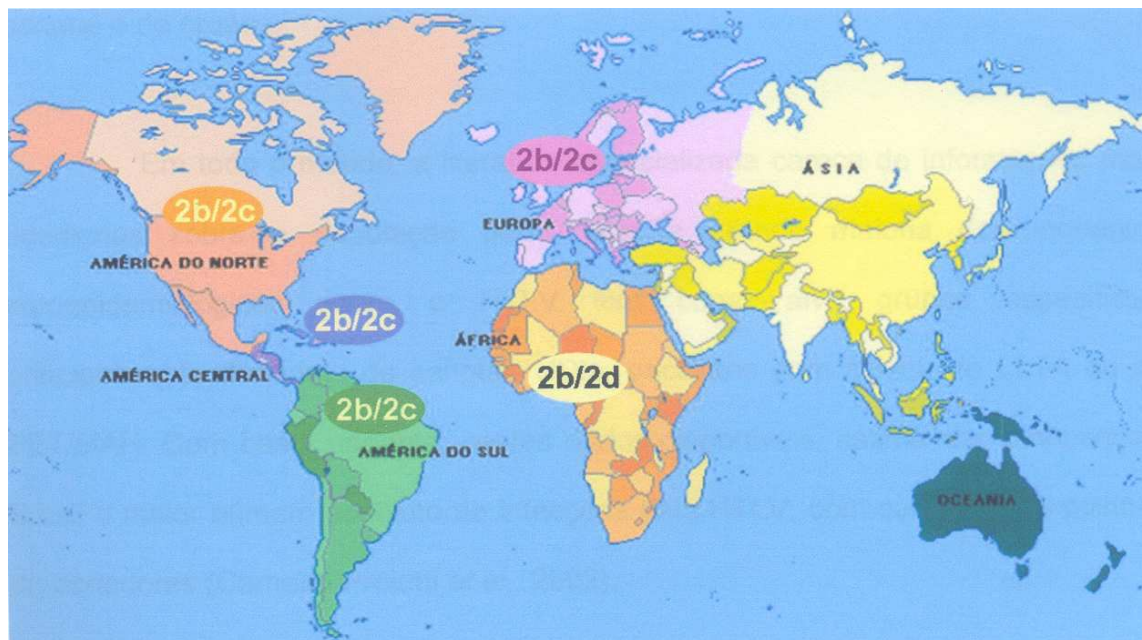


Figura 5: Distribuição geográfica dos subtipos de HTLV-2 no globo terrestre.

Fonte: <http://www.boletimportuario.com.br/html/portsoftheworld.htm>

A infecção pelo HTLV 1/2 está presente em todas as regiões brasileiras, mas as prevalências variam de um estado para outro, sendo mais elevadas na Bahia, Pernambuco e Pará. As estimativas indicam que o Brasil possui o maior número absoluto de indivíduos infectados no mundo (Carneiro-Proietti et al., 2002, 2006; Proetti, 2006).

#### 4.3 – MEDIDAS DE PREVENÇÃO

É vital orientar doadores soropositivos, mães infectadas e usuários de drogas intravenosas. Visto que linfócitos infectados encontram-se no sangue, nas secreções sexuais e no leite materno, o portador de HTLV 1/2 deve ser orientado a não doar sangue, sêmen ou órgãos; não compartilhar seringas ou agulhas; não amamentar ou inativar o vírus existente no leite materno por pasteurização ou fervura; usar preservativos nas relações sexuais (Carneiro-Proietti, 2002).

Deve ser esclarecido aos portadores tanto assintomáticos como aos que apresentam doença que eles podem transmitir o vírus caso não adotem as medidas preventivas. Além disso, é necessário que comuniquem ao parceiro sexual o resultado do teste, para que também possam ser testados para HTLV 1/2. Filhos de mulheres portadoras do vírus, que foram ou não amamentados com leite materno, devem ser testados (Carneiro-Proietti, 2002; Santos e Lima, 2005).

## **5 – DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV**

Já está estabelecido que o vírus HTLV 1 provoca doença no ser humano. Apesar da maioria dos infectados permanecer assintomático ao longo da vida, sabe-se que o HTLV-1 causa diversas desordens clínicas como a leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA), paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (PET/MAH), uveíte associada ao HTLV (UAH), anormalidades dermatológicas (dermatite infecciosa) e imunológicas (síndrome de Sjögren), além de outras condições clínicas como artropatias, polimiosites (Colin, 2003; Hall, 1994; Santos e Lima, 2005).

Apesar do HTLV-2 ter sido inicialmente isolado de dois pacientes com leucemia de células pilosas (tricoleucemia), doença linfoproliferativa crônica rara, a associação entre infecção e doença não foi confirmada posteriormente. Embora a patogenicidade do HTLV-2 ainda não tenha sido elucidada, existem casos esporádicos de pacientes infectados por HTLV-2 que apresentam sintomatologia de doença neurológica similar à PET/MAH. (Catalan-Soares et al., 2000; Souza et al., 2006; Zehender et al., 1998).

### **5.1 – DOENÇAS NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV**

Indivíduos infectados pelo HTLV-1 podem apresentar diversas manifestações neurológicas, sendo a mais comum a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH). Em um número expressivo de casos, observa-se a associação de diferentes formas de apresentação – além da paraparesia espástica tropical propriamente dita – em um mesmo paciente. Devido a estes achados, surgiu o termo complexo neurológico

associado ao HTLV-1 (Carneiro-Proietti et al, 2002). O quadro abaixo resume os principais componentes desse complexo sindrômico.

Quadro 1: Complexo neurológico associado ao HTLV-1

SÍNDROMES	QUADRO CLÍNICO
Paraparesia espástica tropical	Fraqueza progressiva e crônica nos membros inferiores, distúrbios esfínterianos e sensitivos
Miopatias	Fraqueza muscular proximal, mialgias, reflexos profundos e sensibilidades normais
Doença do neurônio motor	Fraqueza muscular, amiotrofias, síndrome piramidal, miofasciculações, sensibilidade normal
Neuropatia periférica	Fraqueza muscular distal, hipoestesia em luvas e/ou em meias, hipo ou arreflexia profunda
Disautonomia	Hipotensão ortostática, disfunção esfínteriana, disfunção erétil, urgência e incontinência urinária, constipação intestinal
Ataxia cerebelar	Tremor de ação, dismetria, assinergia de tronco, nistagmo
Disfunção cognitiva	Alentecimento psicomotor, distúrbios de memória, hipoatenção

Fonte: Adaptado de Castro-Costa et al, 2005.

Alguns autores afirmam que o vírus HTLV-2, assim como o HTLV-1, também pode provocar doença neurológica em humanos, visto que há alguns casos publicados associando o HTLV-2 à síndromes neurológicas, similar a paraparesia espástica tropical e neuropatias periféricas. (Araújo e Silva, 2005; Hall, 1994; Murphy et al., 1997; Peters et al., 1999).

### **5.1.1 – PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL/MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1 (PET/MAH)**

A paraparesia espástica tropical (PET)/mielopatia associada ao HTLV-1 (MAH) é uma mielopatia crônica e progressiva, que cursa com paraparesia espástica de predomínio crural, usualmente de início insidioso, e associado a um grau variável de disfunções esfíncterianas e sensitivas. Caracteriza-se por ser uma enfermidade crônica desmielizante que afeta principalmente a medula espinhal e a substância branca do sistema nervoso central. A infecção por HTLV-1 confere um risco aproximado de 2% a 3% para o desenvolvimento da doença ao longo da vida. (Araújo e Silva, 2005; Mena-Barreto et al., 2004; Vásquez; 2003).

A doença predomina em regiões tropicais e subtropicais, e onde a prevalência de infecção pelo vírus HTLV-1 e HTLV-2 costuma ser mais significativa (ilhas do Caribe, regiões subequatoriais da África, Índia, América Latina e ilhas do Sul do Japão); há discreta preponderância do sexo feminino sobre o masculino (relação mulher/homem de 2:1) e maior acometimento na faixa etária entre 30 e 50 anos, sendo infreqüente antes dos 20 e após os 70 anos (Mena-Barreto et al., 2004; Ribas, 2002; Segurado, 2004 apud VERONESI & FOCACCIA, 2004).

No Brasil, o primeiro caso de PET/MAH foi descrito em 1989. Posteriormente, foram realizados estudos clínicos e soroepidemiológicos que mostraram casos de paraparesia espástica tropical em pacientes anti-HTLV-1 positivos, em Recife, Salvador, Mato Grosso, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre (Ishak et al, 2002). Em Belém, Ishak et al. em 2002, descreveram os primeiros casos de mielopatia crônica em indivíduos portadores de HTLV-1.

O início dos sintomas numa idade inferior a 20 anos sugere evolução mais rápida da doença. O período de incubação entre a infecção e o início da mielopatia é significativamente mais curto em pacientes infectados através da via transfusional, em comparação com a transmissão sexual ou vertical (Mena-Barreto et al., 2004; Segurado, 2004 apud VERONESI & FOCACCIA, 2004).

Os tratos córtico-espinhais (vias piramidais) são os mais acometidos pela doença. O Eles originam-se no córtex cerebral e conduzem impulsos nervosos aos neurônios motores da coluna anterior da medula espinhal, constituindo-se nos principais feixes de fibras responsáveis pela motricidade voluntária no homem. Há também acometimento dos tratos espino-cerebelar (responsável pelo propriocepção inconsciente) e espino-talâmico (dor e sensação térmica) (Ribas, 2002).

As características histopatológicas correspondem a um processo inflamatório progressivo crônico com marcante exsudação parenquimatosa de linfócitos e monócitos nas substâncias cinzenta e branca da medula, perpetuando-se por mais de três anos após o início dos sintomas neurológicos, resultando em severa degeneração da substância branca acompanhada por marcantes reações tissulares gliomesenquimais, sendo essa reação mais acentuada na medula torácica inferior. As colunas laterais estão sempre e mais severamente comprometidas (Mena-Barreto et al., 2004).

Nos nervos periféricos há infiltrado linfocítico perivascular ao redor do epineuro e menos intenso no endoneuro, correspondendo a uma neuropatia periférica com sinais de desmielinização e degeneração axonal (Mena-Barreto et al., 2004).

Os principais sintomas de apresentação da doença são distúrbios motores, com limitação funcional assimétrica, distúrbios da marcha, a fraqueza e enrijecimento dos membros inferiores e o comprometimento do equilíbrio dinâmico. Também aparece sintomas de disfunção autonômica, como constipação intestinal, disfunção erétil e redução do libido, retenção e incontinência urinária. Associam-se alterações sensoriais caracterizadas por sensações disestésicas e parestesias ao longo dos membros inferiores e predominantemente distais. Em 43-68% dos pacientes pode haver sinais de neuropatia periférica, com diminuição ou abolição de reflexos, como o aquileu e parestesia (Ribas, 2002; Mena-Barreto et al., 2004).

O comprometimento das vias piramidais resulta em paraparesia espástica, reflexos tendinosos profundos acentuados, principalmente nos membros inferiores, podendo encontrar clônus aquileu e patelar. Os reflexos cutâneo-abdominais estão abolidos e o cutâneo plantar é extensor (sinal de Babinski). Frequentemente há diminuição na sensibilidade vibratória e

alterações cinestésicas. Embora o acometimento da medula cervical não seja o habitual, é possível encontrar hiperreflexia tendinosa em membros superiores, associada ao sinal de Hoffman – adução do polegar em resposta a flexão da falange distal do terceiro dedo, que é um reflexo anormal do membro superior causado pela lesão das fibras corticais descendentes (Mena-Barreto, 2004; Ribas, 2002).

A investigação de um caso suspeito de acometimento neurológico pelo HTLV deve basear-se na história, exame neurológico e exames complementares. Sendo os últimos baseados no quadro clínico apresentado pelo paciente (Castro-Costa et al., 2005):

- Síndrome medular, caracterizada por diminuição de força, tono muscular e reflexos profundos aumentados, clono, sinal de Babinski, disfunção esfíncteriana e diminuição de sensibilidade profunda, deve ser solicitado ressonância magnética ou mielografia de todo o canal medular, exame do líquido cefalorraquiano (LCR) com, no mínimo, testagem para a presença de anticorpos anti-HTLV, celularidade global e específica, dosagem de proteínas totais;
- Síndrome neuropática periférica com características de diminuição de força distal das extremidades, reflexos profundos e tono muscular diminuídos, distúrbio de sensibilidade nas porções distais das extremidade. É solicitado eletroneuromiografia dos membros superiores e inferiores;
- Síndrome muscular, em que há diminuição de força proximal dos membros, tono muscular diminuído, sensibilidade normal e reflexos profundos usualmente normais. O paciente deve realizar eletroneuromiografia dos membros superiores e inferiores; dosagem de creatinofosfoquinase – CPK;
- Síndrome autonômica, em que ocorre disfunção esfíncteriana e erétil, hipotensão postural e distúrbios da sudorese. É vital nestes casos realizar a pesquisa de hipotensão postural com manobras desarmadas ou teste da mesa de inclinação (*tilt-table-test*), ultrassonografia de vias urinárias e estudo urodinâmico.

Em 2006, neurologistas e estudiosos de vários países reavaliaram os critérios diagnósticos para doença neurológica causada pela infecção viral (quadro 2), e propuseram um modelo para diagnosticar PET/MAH baseado em níveis de averiguação, conforme existe para outras doenças neurológicas crônicas (Castro-Costa et al, 2006).

Quadro 2: Níveis de averiguação para critérios diagnósticos da PET/MAH (Fonte: Castro-Costa et al., 2006)

<b>Definitivo</b>
<p>1- Paraparesia espástica progressiva não remissiva com suficientemente marcha prejudicada percebida pelo paciente. Sinais e sintomas sensoriais podem ou não estar presentes. Quando presentes permanecem sutis e sem um nível sensório definido. Sinais e sintomas esfinteriano urinário e anal podem ou não estar presente.</p> <p>2- Presença de anticorpos contra o HTLV-1 em soro e fluido cérebro-espinhal (LCR) confirmado por Western Blot e/ou um PCR positivo para HTLV-1 em sangue e/ou LCR.</p> <p>3- Exclusão de outras doenças que lembrem PET/MAH. *</p>
<p><b>Provável</b></p> <p>1- Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia em membros inferiores ou sinal de Babinski isoladamente com ou sem sinais e sintomas sensórios sutis, ou bexiga neurogênica somente confirmada por teste urodinâmico.</p> <p>2- Presença de anticorpos contra o HTLV-1 em soro e/ou fluido cérebro-espinhal (LCR) confirmado por Western blot e/ou um PCR positivo para HTLV-1 em sangue e/ou LCR.</p> <p>3- Exclusão de outras doenças que lembrem PET/MAH. *</p>
<p><b>Possível</b></p> <p>1- Apresentação clínica completa ou incompleta.</p> <p>2- Presença de anticorpos do HTLV-1 em soro e/ou fluido cérebro-espinhal(LCR) confirmado por Western blot e/ou um PCR positivo para HTLV-1 em sangue e/ou LCR.</p> <p>3- Doenças que lembram PET/MAH sem serem excluídas. *</p>
<p>* Para minimizar o diagnóstico errôneo com doenças que lembrem PET/MAH, as seguintes condições podem ser excluídas por avaliação clínica e laboratorial apropriada: meningite carcinomatosa; paraparesia espástica familiar; mielite transversa; esclerose lateral primária; síndromes paraneoplásicas; siringomielia; doença de Lyme; deficiência de folato e vitamina B 12; doença de Behçet; neurosífilis; neurotuberculose; sarcoidose; mielopatia do HIV; mielopatia autoimune e regionais endêmicas; esclerose lateral amiotrófica; mielopatia tóxica ou fungal; compressão da medula.</p>

As alterações mais comuns no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) são hiperproteinorraquia leve a moderada, pleocitose linfocitária moderada, presença de células em forma de flores (*flower cells*) e de anticorpos anti-HTLV. Em pacientes com PET/MAH células em flor também podem ser encontradas no sangue periférico, assim como VDRL falso-positivo e vários auto-anticorpos, como o fator reumatóide (Castro-Costa, 2006; Mena-Barreto, 2004).

Pacientes com PET/MAH de evolução aguda ou subaguda podem apresentar edema e captação aumentada de contraste na ressonância nuclear magnética de coluna dorsal. Nos casos crônicos, lesões na substância branca cerebral e atrofia da medula torácica podem ser visualizadas no exame de ressonância nuclear magnética (figura 6) (Araújo e Silva, 2005; Cervilha et al., 2006).

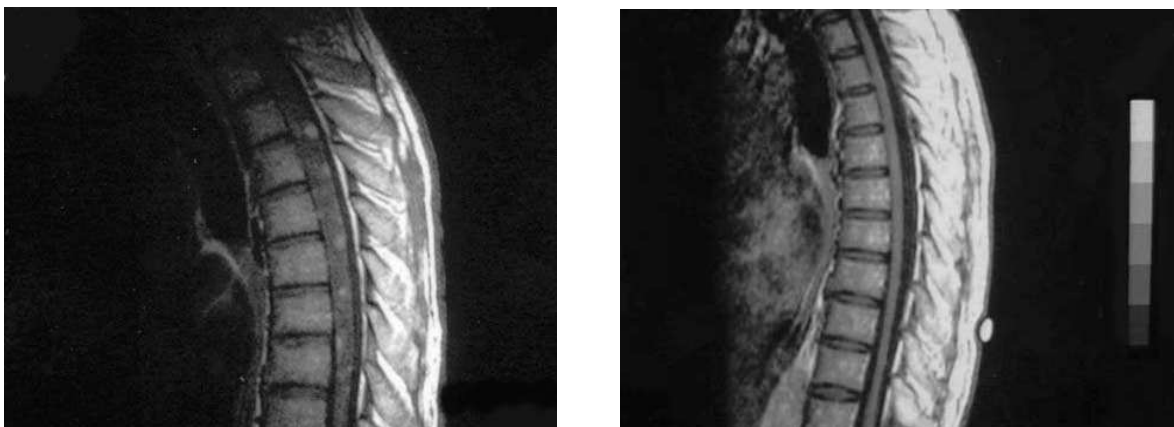


Figura 6: Ressonância magnética (T1 pós-contraste) de coluna torácica de paciente com PET/MAH com evolução subaguda. À esquerda: edema medular com áreas nodulares de captação de contraste (quatro meses após início dos sintomas). À direita: nove meses após início dos sintomas nota-se atrofia medular e desaparecimento das áreas de captação de contraste. (Fonte: Araújo e Silva, 2005).

Os estudos de neurofisiologia alteram-se de acordo com o estágio evolutivo da doença. O potencial evocado motor diagnostica danos ao trato córtico-espinhal, indicando a região medular mais acometida. O potencial evocado somato-sensitivo revela comprometimento do funículo posterior. A eletro-neuromiografia avalia o envolvimento do sistema nervoso periférico, identificando os padrões axonal e/ou desmielinizante (Ribas, 2002).

As principais doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da mielopatia do HTLV-1 são: mielopatias inflamatórias (lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, idiopáticas), tumorais (tumores primários e metastáticos), nutricionais (deficiência de vitamina B12), degenerativas (compressão medular por discopatias, fraturas e traumas), vasculares (mal-formações artério-venosas, isquemia, infarto), infecciosas (tuberculose, fungos, sífilis), parasitárias (esquistossomose, cisticercose, toxoplasmose), virais (HIV, citomegalovirus, herpes), congênitas (mal formação de Arnold-Chiari), outras (atrofia espinhal primária, paraplegia familiar espástica) (Ribas, 2002).

Não existe um esquema de tratamento plenamente satisfatório das doenças neurológicas associadas ao HTLV 1/2, entretanto, existem medidas capazes de minimizar os efeitos progressivos da mielopatia, sendo extremamente importante a medicação sintomática. É preconizado o uso do baclofeno, derivado do GABA, que inibe a ação mono e polissináptica dos neurônios motores. Derivados benzodiazepínicos podem ser usados a fim de potencializar os efeitos do GABA. Outras medidas são utilizadas como a pulsoterapia com prednisona, interferon-alfa, azatioprina, plasmaférese, gamaglobulinas, danazol, pentoxifilina, vitamina C e heparina. A utilização de agentes antiretrovirais ainda está em observação. Os anticonvulsivantes, como a carbamazepina, e, mais recentemente, a gabapentina, representam boa alternativa nos casos em que os outros medicamentos não reduziram a dor (Linhares, 2003; Ribas, 2002).

Na bexiga neurogênica, o tratamento inclui cateterização vesical intermitente, oxibutinina ou imipramina e profilaxia das infecções urinárias com nitrofurantoína. Quando os sintomas são decorrentes de obstipação intestinal, o tratamento inclui avaliação nutricional, mucilóide psyllium ou óleo mineral (Castro-Costa et al., 2005).

Associar o tratamento medicamentoso com o fisioterápico é essencial visando melhorar a qualidade de vida do paciente, educá-lo sobre a convivência diante de suas limitações, e prevenir progressivas incapacidades. A hidroterapia tem-se mostrado bastante efetiva (Moura et al., 1996).

A fisioterapia melhora a força, mantendo a musculatura ativa, evitando assim atrofias e contraturas. É realizado fortalecimento dos membros superiores e do tronco, treinamento de equilíbrio estático e dinâmico, melhora da amplitude articular, manobras de relaxamento muscular e treino de marcha; utilização de órteses, quando necessário; e em cadeirantes, a terapia ocupacional também será indicada (Castro-Costa et al., 2005).

## **5.2 – LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (LLcTA)**

A leucemia/linfoma de células T do adulto constitui a primeira neoplasia humana associada a retrovírus. Foi descrita há três décadas no Japão como uma agressiva proliferação linfóide associada à presença de HTLV-1 provirus nas células T (Borducchi, 1999; Heraud et al., 2006). A LLcTA foi descrita no Brasil em 1990 e a partir desta data, vários estudos foram realizados na tentativa de se definir o padrão epidemiológico em nosso país (Borducchi, 1999). Até o momento, ainda não foi descrito na literatura casos relacionando esta neoplasia hematológica à infecção pelo HTLV-2.

Esta doença acomete mais adultos entre 40 e 70 anos de idade, do sexo masculino (razão 1,4:1). Cinco por cento dos infectados na infância, antes dos 20 anos de idade desenvolverão a doença (Bangham, 2000; Carneiro-Proietti et al., 2002). As características clínicas da LLcTA podem simular linfomas de células T cutâneas, leucemias graves ou linfomas restritos a áreas ganglionares. Os achados mais encontrados no exame físico, quando do início da doença são: adenomegalia (60%); hepatomegalia (26%); esplenomegalia (22%) e lesões cutâneas (39%), representados por nódulos, eritemas, pápulas, placas infiltradas e tumores. Sintomas de dor abdominal, diarreia, derrame pleural, ascite, tosse e expectoração, febre e emagrecimento também podem estar presentes (Borducchi, 1999).

Shimoyama e membros do grupo de linfoma em 1991 estabeleceram critérios diagnósticos, baseados em critérios clínicos e laboratoriais, que classificaram a LLcTA em quatro subtipos:

Forma latente: 5% ou mais de linfócitos T anormais em sangue periférico, contagem de linfócitos normal, ausência de hipercalcemia, desidrogenase láctica (DHL) até 1,5 vezes o

valor máximo normal, porém não excedendo cinco vezes o valor normal, ausência de adenomegalia. Lesões cutâneas e pulmonares podem estar presentes, mas não são observados derrame pleural ou ascite. Em pacientes com menos de 5% de linfócitos T anormais em sangue periférico deve haver, pelo menos, lesão pulmonar ou cutânea confirmada por exame histopatológico;

Forma crônica: linfocitose absoluta ( $>4 \times 10^9/L$ ) com linfocitose T. presença de 5% ou mais de linfócitos atípicos no sangue periférico, inclusive do tipo *flower cell* (linfócitos TCD4 infectados que sofreram transformação maligna pelo vírus), DHL até duas vezes o valor normal, ausência de hipercalcemia, sem acometimento ósseo, de sistema nervoso central e trato gastrintestinal, além da ausência de ascite ou de derrame pleural. Linfadenomegalia e envolvimento de fígado, baço, pele e pulmão pode estar presente;

Forma linfomatosa: sem linfocitose, 1% ou menos de linfócitos T anormais, linfadenopatia confirmada por histopatológico, com ou sem lesão extranodal;

Forma aguda: corresponde à forma mais comum e mais agressiva com linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e lesões cutâneas (pápulas, eritemas e nodulações), e com características que excluem os outros subtipos, apresentando infiltração na pleura, peritônio, do sistema nervoso central, ossos e medula óssea. São observadas hipercalcemia, leucocitose, a desidrogenase láctica (DHL) elevada, indicando a agressividade da doença. A hiperbilirrubinemia pode ser observada nos casos de infiltração hepática; a hipergamaglobulinemia é rara. Dentre outros marcadores de atividade da doença destacam-se os níveis séricos de beta 2 microglobulina e receptor de cadeia alfa de interleucina-2, que é expresso em quantidade elevada nas membranas das células da LLcTA (Borducchi, 1999; Takatsuki, 2005; Uchiyama, 1997).

O diagnóstico da LLcTA baseia-se em vários aspectos: quadro clínico e laboratorial; morfologia atípica de linfócitos; imunofenotipagem CD4, CD8, CD25; achados histopatológicos de linfoma não-Hodgkin; detecção de anticorpos anti-HTLV-1 e integração monoclonal do HTLV-1 proviral no DNA de células neoplásicas (Takatsuki, 2005).

Recentemente, foram estabelecidos vários critérios para diagnóstico de LLcTA, sendo mais utilizado o que foi estabelecido por Levine et al. em 1994 (quadro 3).

Quadro 3 - Critérios estabelecidos para diagnóstico de LLcTA (Adaptado de Levine et al., 1994).

Critérios clínicos e de rotina laboratorial	
Hipercalcemia	1 ponto
* Lesões Cutâneas	1 ponto
** Forma Leucêmica	1 ponto
Critérios de pesquisa laboratorial	
Linfoma ou leucemia de células T	2 pontos
Anticorpo para HTLV-1	2 pontos
Receptor para IL-2	1 ponto
Células tumorais positivas para HTLV-1	2 pontos
Classificação do LLcTA	
Clássica	≥ 7 pontos
Provável	5 ou 6 pontos
Possível	3 ou 4 pontos
Inconsistente com LLcTA	< 3 pontos
Exclusão do LLcTA	
Células positivas para B, linfoma nodular ou folicular, linfoma linfoblástico ou linfocítico de pequenas células.	
* Documentação morfológica	
** Mais de 2% de linfócitos anormais.	

O tratamento quimioterápico combinado, utilizado no tratamento de linfomas/leucemias, não obteve sucesso na terapia de LLcTA. As formas agudas e linfomatosas são tratadas desta forma, com quimioterapia. A forma crônica é tratada quando ocorre aumento de desidrogenase láctica (DHL) e/ou da uréia ou hipoalbuminemia.

Atualmente tem-se obtido melhores resultados terapêuticos com a associação alfa-interferon e o antiretroviral zidovudina (Boyd, 2004; Heraud et al., 2006; Segurado, 2005; Valle et al., 2001). Estes dois medicamentos podem interferir na replicação viral, bloqueando-a, ou agir como citotóxicos, levando a remissão a doença e prolongando a sobrevida de seis meses a dois anos (Bangham, 2000). Trabalhos recentes mostram que transplante alogênico de medula óssea parece ser até o momento a terapia mais promissora (Vásquez, 2003).

A quimioterapia agressiva ao provocar uma deficiência do sistema imunológico, acarreta no aparecimento de infecções oportunistas graves, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, meningite por *Cryptococcus sp*, strongiloidíase em regiões tropicais, disseminação por herpes zoster, infecção por citomegalovírus, aspergilose e candidíase. Uso profilático de cotrimazol, aciclovir oral e antifúngico oral são recomendados junto com os quimioterápicos (Carneiro-Proietti, 2002; Edlich et al., 1999; Heraud et al., 2006; Proietti et al., 2005; Uchiyama, 1997; Vásquez, 2003).

Níveis elevados de DHL, hipercalcemia, estado leucêmico avançado e comprometimento do estado geral, estão relacionados a uma baixa resposta ao tratamento e uma sobrevida diminuída nos pacientes com LLcTA (Carneiro-Proietti, 2006). A média de sobrevida é de aproximadamente um ano, com cinco anos de sobrevida em pelo menos 5% dos casos (Ratner, 2005; Uchiyama, 1997).

### **5.3 – DERMATITE INFECCIOSA ASSOCIADA AO HTLV**

Swett, em 1966, na Jamaica, descreveu uma forma grave de eczema infantil infectado e recidivante que denominou dermatite infecciosa. No ano seguinte, Walshe estudou mais casos de crianças com esta doença e demonstrou a presença de infecção bacteriana na pele e mucosas dos pacientes com este tipo de eczema. Em 1990, La Grenade e cols., associaram pela primeira vez a dermatite infecciosa com a infecção pelo HTLV-1. Não há, até o momento, descrição de casos na literatura de pacientes que apresentem dermatite infecciosa e infecção pelo HTLV-2.

O maior número de casos de dermatite infecciosa foi relatado na Jamaica, correspondendo a 10% dos casos de eczema infantil neste país. Relatos foram descritos no Brasil (Bahia e Rio de Janeiro), em Trinidad e Tobago, no Peru, em Senegal, na Colômbia, em Barbados, na República Dominicana e entre haitianos residentes em Miami. No Japão, área de elevada prevalência da infecção viral, há referência de apenas dois casos de dermatite infecciosa, que evoluíram para LLcTA na vida adulta (Bittencourt e Oliveira, 2001; Bittencourt et al., 2006).

A doença aparece geralmente após 18 meses de idade e raramente perdura até a vida adulta. A maioria das crianças com dermatite infecciosa foram infectadas pelo HTLV por via vertical, principalmente através do aleitamento materno. É mais freqüente no sexo feminino (60 a 65%) (Bittencourt et al., 2006).

Pacientes portadores de dermatite infecciosa apresentam sintomas iniciais de rinite e aumento da secreção nasal, prurido cutâneo de intensidade leve a moderada, descamação do couro cabeludo, pavilhão auricular, narinas, pescoço, axila, umbigo, períneo e alguns casos de blefaroconjuntivite. Caracteriza-se por lesões eritematodescamativas, frequentemente crostosas, pústulas, pápulas eritematodescamantes, pápulas foliculares e fissuras retroauriculares. Posteriormente surge dermatite exsudativa grave, formação de crostas nas narinas, coriza aquosa e intensificação das lesões dermatológicas citadas. A cultura da secreção nasal e de pele é positiva para *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus* beta-hemolítico (Nobre et al., 2005; Bittencourt e Oliveira, 2001). La Grenade et al. em 1998 estabeleceram critérios para esta dermatose, dividindo-os em critérios maiores e menores (quadro 4).

O estudo histopatológico não é diagnóstico para dermatite infecciosa. Mostra hiperqueratose ou paraceratose, com crostas e acantose de graus variados. É pouco freqüente a presença de linfócitos T (CD3, CD4, CD8) na epiderme e na derme. Espongiose pode estar presente em 50% dos casos. Em alguns casos é difícil diferenciar pelo aspecto histológico, da psoríase, quando há acantose psoriasiforme e paraceratose (Bittencourt e Oliveira, 2001).

Quadro 4 - Critérios diagnósticos para dermatite infecciosa (La Grenade et al., 1998).

Critérios Maiores
1 – Eczema do couro cabeludo, axilas, virilhas, conduto auditivo externo, regiões retroauriculares, pálpebras, pele paranasal e/ou pescoço.
2 – Rinorréia crônica e/ou lesões crostosas no vestíbulo nasal.
3 – Dermatite crônica recidivante com resposta imediata à antibioticoterapia e com
recidiva após suspensão do tratamento
4 – Início precoce na infância
5 – Soropositividade para HTLV-1
Critérios Menores
1 – Cultura positiva para <i>Staphylococcus aureus</i> ou <i>Streptococcus</i> beta hemolítico
2 – Rash fino papuloso generalizado
3 – Linfadenopatia generalizada com linfadenite dermatopática
4 – Anemia
5 – Aumento da velocidade de sedimentação
6 – Hipergamaglobulinemia (IgD e IgE)
7 – Aumento da contagem de CD4, CD8 e da relação CD4/CD8
Define diagnóstico a presença de pelo menos 4 dos 5 critérios maiores, sendo obrigatória a inclusão dos itens 1, 2 e 5 dos critérios maiores e o envolvimento
de pelo menos duas áreas para preencher o critério 1.

Ainda permanece desconhecido o motivo pelo qual apenas algumas crianças infectadas pelo HTLV desenvolverem a dermatite infecciosa. Provavelmente fatores genéticos desempenham papel importante na patogênese desta doença. A presença do MHC II (complexo principal de histocompatibilidade de classe II) DRB1 e MHC II DQB1 está associado a uma resposta imune exacerbada ao HTLV-1 em pacientes com paraparesia espástica tropical e com dermatite infecciosa (Bangham, 2000; Bittencourt e Oliveira, 2001; Bittencourt et al., 2006; Le Grenade et al., 1996, 1998). Além disso, estudos parecem indicar

que a carga proviral dos pacientes com dermatite infecciosa seja maior do que a das crianças portadoras assintomáticas do HTLV (Bittencourt e Oliveira, 2001).

O quadro acentuado de inflamação cutânea existente na dermatite infecciosa é justificado pela ação de citocinas. A proteína *tax* do vírus HTLV, ativa genes de diversas citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1), interleucina (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Essas citocinas amplificam e mantêm a reação inflamatória cutânea, justificando o caráter recidivante desta dermatose. Talvez isto também explique os outros processos inflamatórios não infecciosos presentes na pele de portadores de HTLV (Bittencourt e Oliveira, 2001).

O tratamento antimicrobiano controla a dermatite, porém, observa-se piora rápida após interrupção do mesmo. É necessário manter a antibioticoterapia via oral por tempo prolongado, geralmente até a puberdade, época que começa a remissão dos sintomas. São indicados também corticoesteróides tópicos de leve potência, anti-histamínicos orais e xampus ceratolíticos para couro cabeludo. Antiretrovirais ou imunomoduladores não são utilizados para tratamento da dermatite infecciosa (Carneiro-Proietti, 2002; Nobre et al., 2005).

Em 35% dos pacientes com dermatite infecciosa pode ocorrer complicações como opacidades corneanas, escabiose norueguesa, bronquiectasias, infecções helmínticas, principalmente estrogiloidíase, pneumonite intersticial linfocítica, histiocitose e a glomerulonefrite (Nobre et al., 2005).

Foi proposto que a dermatite infecciosa é um pródrômo da LLcTA, sendo uma manifestação pré-leucêmica. A presença de antígenos virais e superantígenos bacterianos estimula a proliferação de linfócitos, aumentando a quantidade de células alvo da infecção pelo HTLV. Em contrapartida, o vírus provoca uma expansão das células T infectadas, produzindo sinais para ativação e fatores de crescimento para células T não infectadas. Expansões clonais sucessivas de linfócitos T infectados contribuem para transformação e leucemogênese (Bittencourt e Oliveira, 2001; Carneiro-Proietti, 2002).

Pacientes com dermatite infecciosa devem ser acompanhados por tempo prolongado, pois existem relatos sobre a evolução de dermatite infecciosa para leucemia/linfoma de células T do adulto e para paraparesia espástica tropical (Bittencourt e Oliveira, 2001; La Grenade et al., 1998).

#### **5.4 – UVEÍTE ASSOCIADA AO HTLV**

A uveíte, processo inflamatório intra-ocular comprometendo a úvea e estruturas vizinhas, constitui 5 a 20% das causas de cegueira na América do Norte. Em nosso meio, a uveíte é o principal diagnóstico encontrado em indivíduos que freqüentam instituições para reabilitação visual e é responsável por 4% dos atendimentos em serviço de urgência. Sua incidência varia de 14 a 28 em 100 mil (Gouveia et al., 2004).

A uveíte associada ao HTLV (UAH) é reconhecida como uma entidade clínica distinta que afeta predominantemente a úvea anterior e é, naturalmente, mais prevalente em áreas endêmicas do retrovírus (Nakao et al, 1999). Estudos japoneses mostram que, em áreas endêmicas no Sudoeste do Japão, a prevalência da HAU varia de 35,4 a 44,8% dentre os infectados. A freqüência desta associação no Brasil ainda é pouco conhecida, e apesar das amostras estudadas serem pequenas, parece que na cidade de Belo Horizonte e São Paulo, regiões de média endemicidade, onde foram realizados os estudos, há baixa prevalência de uveíte associada ao HTLV-I, quando comparada com a literatura japonesa (Carneiro-Proietti et al, 2002).

Nakao e Ohba (1996) publicaram o aspecto oftalmológico dessa patologia, sendo caracterizada como depósitos granulares branco-acinzentados localizados nos vasos retinianos ou na interface vítreo-retiniana da área faveolar, não associada a conteúdo hemorrágico, diferentemente do observado em demais vasculites retinianas, como ocorre na sarcoidose e na toxoplasmose (figura 7).

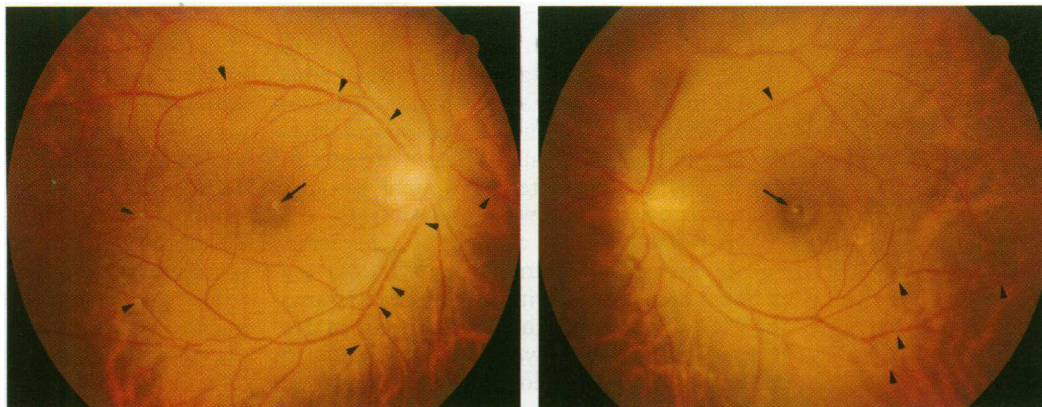


Figura 7: Depósitos granulares branco-acinzentados em vasos retinianos levemente dilatados. Grânulos são observados também na área faveolar (Fonte: Nakao e Ohba, 1996).

A UAH pode ocorrer de forma isolada, ou associada à PET/MAH. Demonstrou-se em estudo semiquantitativo de PCR que, a quantidade de células mononucleares infectadas no sangue periférico de pacientes com uveíte associada ao HTLV-1 encontra-se significativamente aumentada, assim como ocorre no sangue periférico de pacientes com paraparesia espástica tropical, havendo importante diferença percentual na maioria dos pacientes assintomáticos. Sendo assim, acredita-se que o incremento no número de células T infectadas pelo HTLV-1 pode causar distúrbios da imunidade, resultando em patologias inflamatórias, como a uveíte e a mielopatia associada ao HTLV (Ono et al, 1995).

Aparentemente, a UAH é causada por uma resposta imunológica intra-ocular; células T infectadas pelo HTLV-1 intra-oculares contribuem para o lançamento de citocinas no ambiente, causando inflamação (Nakao et al., 1998; Sagawa et al., 1995). Sagawa (1995) mostrou a existência de células T infectadas expandidas *in vitro* do fluido intra-ocular de pacientes com UAH e revela a produção de citocinas IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ .

Estudo publicado por Nakao et al. (1999), demonstrou que o curso da HAU é geralmente benigno e solucionável em semanas, em resposta aos corticoesteróides tópicos e/ou sistêmicos. Pode haver recorrência dos episódios inflamatórios, sem que a acuidade visual seja afetada na grande maioria das vezes. A evidência de complicações inflamatórias oculares ocorreu, excepcionalmente, em alguns casos.

## 5.5 – OUTRAS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV

Outras doenças que também estão associadas ao HTLV-1 são a alveolite linfocitária; artropatias; polimiosite; linfadenopatias (Borducchi et al., 1999; Proietti et al., 2005; Uchiyama, 1997).

Alguns autores afirmam que em indivíduos infectados pelo HTLV-1, há maior frequência de processos infecciosos na pele, como micoses superficiais, sarna norueguesa, molusco contagioso e outras doenças como estrogiloidíase, tuberculose, síndrome de Sjögren, polimiosite, tireoidite de Hashimoto, artrite reumatóide, além de doenças oportunistas pulmonares, resultantes da imunodepressão causada pelo HTLV. É difícil, no entanto, admitir o estado de imunossupressão nesses portadores, que possuem uma proliferação excessiva de linfócitos TCD4, ativação de linfócitos e níveis aumentados de interferon gama e interleucina 2 (Bittencourt, 1998; Bittencourt e Oliveira, 2001; Edlich, 1999).

A artrite pode ser uma manifestação da LLcTA, caracterizado por poliartrite em punhos, joelhos, tornozelos e interfalangeanas proximais, dor osteoarticular e erosões ósseas, decorrente provavelmente da produção de células leucêmicas, de fatores ativadores de osteoclastos ou peptídeo similar ao paratormônio; ou pode ser secundária à infecção pelo HTLV-1, caracterizado por oligoartrite crônica de grandes articulações, com presença de anticorpos anti- HTLV-1 no líquido sinovial (Santiago et al., 2001).

## 5.6 – HTLV-2 E DOENÇA

Tem sido motivo de grande discussão a associação do HTLV-2 com doença em humanos. Apesar da patogenicidade do HTLV-2 ainda não estar elucidada, sabe-se que é um vírus que pode estar associado ao aparecimento de doença neurológica semelhante à paraparesia espástica tropical e de neuropatias periféricas. Existe a hipótese de que o HTLV-2 invade e causa danos no sistema nervoso periférico infectando monócitos e macrófagos ou através da proteína viral *tax*, que provoca transformação de células T, especialmente TCD8. Porém a análise histológica do tecido nervoso periférico de pacientes portadores de

polineuropatia periférica e de infecção por HTLV-2, não mostrou a presença de infiltrado de células mononucleares. A carga proviral e anticorpos anti-HTLV-2 destes pacientes estava elevada quando comparado com a dos indivíduos infectados pelo HTLV-2 assintomáticos. (Bittencourt, 1998; Peter et al., 1999; Zehender et al., 1998).

Relatos de casos têm descritos, mostrando o surgimento de doenças neurológicas degenerativas crônicas, polineuropatias de predomínio sensitivo e miopatia inflamatória em pacientes infectados pelo HTLV-2 (Estes, 2003; Hjelle, 1992; Murphy et al., 1997; Segurado, 2000).

Recentemente, foram relatados 3 casos de doença neurológica, caracterizada por espasticidade, paraparesia e ataxia, associada a infecção por HTLV-2, sugerindo que este tipo de HTLV, assim como o tipo 1, também pode ser causador de doença (Macêdo et al., 2004). Parece que este vírus, devido ao comprometimento imunológico e por provocar reações inflamatórias e autoimunes, pode predispor ao aparecimento de infecções bacterianas, infecções urinárias, síndromes respiratórias (como pneumonia, bronquite aguda e asma), artrite e dermatofitose (Catalan-Soares et al., 2000; Hall et al., 1996; Murphy, 1996; Murphy et al., 2004; Posada-Vergara et al., 2006).

## 6 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo vírus linfotrópico humano requer tanto a habilidade de detectá-lo como a capacidade de diferenciar os dois tipos. A estratégia para identificação, confirmação e diferenciação da infecção pelo HTLV tem evoluído de acordo com a disponibilidade de novas técnicas sorológicas, biológicas e moleculares (Catalan-Soares et al, 2001).

### 6.1 – DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO

De acordo com o poder de resolução diagnóstica, os métodos sorológicos podem ser classificados em duas categorias (Catalan-Soares et al, 2001):

1. Testes de triagem sorológica: aglutinação de partículas de látex ou de gelatina e ELISA ou EIA (*enzyme linked immunosorbent assay*);
2. Testes confirmatórios: IFI (imunofluorescência indireta), RIPA/PAGE (radioimunoensaio em gel de poliacrilamida) e WB (Western blot ou imunoblot).

Os ensaios de triagem rotineiros detectam anticorpos contra o HTLV-1 e o HTLV-2, porém não apresentam capacidade discriminatória entre essas infecções, fazendo-se necessária a confirmação do resultado por ensaios com alta especificidade e capazes de distinguir a infecção causada pelo HTLV-1 daquela causada pelo HTLV-2 (Brasil, 2004).

A reação de aglutinação de partículas utiliza uma técnica de aglutinação indireta, na qual os antígenos virais obtidos a partir de cultura de células são adsorvidos à partículas de gelatina ou látex e os anticorpos anti-HTLV-1 contidos na amostra a ser testada, reagem com estes antígenos, provocando aglutinação das partículas (Carvalho et al, 2002). Os testes de aglutinação têm sido utilizados em inquéritos epidemiológicos e, em alguns países, como testes de triagem sorológica. Apresentam alta sensibilidade e são de rápida e fácil execução (Brasil, 2004).

O principal teste utilizado na triagem sorológica é o ensaio imunoenzimático (EIA), como o teste ELISA, que utiliza como antígeno o lisado viral e proteínas virais obtida por tecnologia recombinante ou por síntese de peptídeos (Catalan-Soares et al., 2001; Sáez-Alquézar, 2002). O algoritmo empregado para detecção sorológica inicial preconiza a utilização de testes imunoenzimáticos com amostras de soro em duplicata. Essa técnica possui a vantagem de ser simples, apresentar alta sensibilidade e ainda poder ser automatizada para testagem simultânea de grande número de soros (Santos e Lima, 2005).

Tem-se dado preferência a reações imunoenzimáticas, que utilizam como substrato antigênico lisados virais de HTLV-1 acrescidos de antígenos de HTLV-2, já que os lisados virais de HTLV-1 isoladamente apresentam menor sensibilidade para identificação de portadores de HTLV-2 (Santos e Lima, 2005). A sensibilidade da reação de ELISA para detectar anticorpos contra o HTLV-1 varia de 97,3 a 100% e a especificidade entre 99,8 e 99,9% (Gessain et al, 1985), porém para o HTLV-2 a sensibilidade dos testes ELISA ou aglutinação de partículas é torno de 55% a 91% (Hjelle, 1992).

O resultado positivo (“soro reagente”) indica a presença de anticorpos contra o HTLV 1/2, o resultado negativo (“soro não reagente”) indica a ausência desses anticorpos. Resultados inconclusivos podem ser indicativos da presença de anticorpos em baixos níveis, necessitando de investigação complementar (Brasil, 2004). Da mesma forma, amostras que apresentam resultados repetidamente reagentes aos testes imunoenzimáticos necessitam sempre ser submetidas a testes confirmatórios (Santos e Lima, 2005).

Segundo Wendel et al. (2000), a reação de imunofluorescência indireta (IFI) possui alta sensibilidade e especificidade, porém há necessidade de extrema atenção para distinguir a positividade de intercorrências. Esta reação não identifica anticorpos contra antígenos específicos, pois uma reação positiva indica apenas presença de anticorpos contra HTLV.

A metodologia de radioimunoprecipitação (RIPA) é também utilizada para a confirmação sorológica da infecção pelo HTLV I/II que permite identificar anticorpos contra proteínas de alto peso molecular que nem sempre são encontradas no Western Blot (Wendel et al, 2000). Apresenta melhor sensibilidade, especificidade e capacidade de distinção entre

HTLV-1 e HTLV-2 que o apresentado pelo Western Blot, porém é pouco difundido e aplicado, pois há necessidade de materiais radioativos (Van Den Berg, 2003).

O teste de Western blot é a reação confirmatória mais utilizada, possibilitando a diferenciação entre os tipos 1 e 2 (Catalan-Soares et al., 2001). Esse teste permite reconhecer a presença de anticorpos para diferentes antígenos virais, separados eletroforicamente, segundo seu peso molecular e carga elétrica (Brasil, 2004).

Indivíduos soropositivos são aqueles em que se detectam anticorpos contra antígenos do *core* (anti-p24), juntamente com anticorpos contra glicoproteínas do envelope (r21-e, gp46 ou gp61/68) nos testes confirmatórios. Os indivíduos indeterminados são aqueles que apresentam anticorpos séricos que reagem com antígenos de HTLV-1/2, porém com padrão de reatividade diferente do acima descrito para soropositivos. Os negativos são aqueles cujos soros não reagem com antígenos de HTLV (Santos e Lima, 2005).

Dentre as causas de sorologia indeterminada para o HTLV são citadas: cepas divergentes do vírus linfotrópico, outros HTLV/STLV, outras retrovirose, malária, outras condições biológicas. É possível que alguns indivíduos infectados não sejam identificados (janela imunológica) devido à variabilidade na resposta sorológica para a infecção e a títulos relativamente baixos de anticorpos. Outra complicação da pesquisa de anticorpos é o aumento da soropositividade em função da idade, o que pode indicar que certos indivíduos apresentariam períodos de soroconversão de longa duração, exigindo cautela na interpretação dos resultados (Catalan-Soares et al., 2001).

## **6.2 – DIAGNÓSTICO MOLECULAR**

O diagnóstico molecular de infecção por HTLV-1 ou HTLV-2 é indicado para o esclarecimento de casos inconclusivos aos testes sorológicos, quer seja por apresentarem resultados indeterminados ao teste de Western blot, ou mesmo quando a reação de Western blot, embora positiva, seja incapaz de distinguir a infecção causada por HTLV-1 daquela causada por HTLV-2 (Santos e Lima, 2005).

As técnicas de biologia molecular, para diagnóstico confirmatório e diferencial da infecção pelos HTLV-1 e HTLV-2, fundamentam-se primariamente na detecção do ácido nucléico viral na forma de DNA proviral. A característica do HTLV não apresentar viremia plasmática significativa, faz da procura do DNA proviral, obtido de células mononucleares de sangue periférico, o método de escolha mais adequado para o diagnóstico molecular do HTLV (Brasil, 2004).

O isolamento do DNA é feito por métodos que se baseiam na lise dos glóbulos vermelhos e posterior isolamento do DNA do *pellet* de leucócitos. Este DNA isolado é submetido à reação de PCR, que geralmente utiliza *primers* que amplificam uma região genérica do DNA dos HTLV 1 e 2, e fazendo-se a diferenciação utilizando hibridização com sondas específicas ou digestão com enzimas de restrição que produzem fragmentos tipo específicos (Borducchi et al., 1999; Carneiro-Proietti, 2002). Nessa técnica não há dependência da presença de anticorpos e a identificação do vírus pode ser precoce, apresentando maior sensibilidade e especificidade que os métodos anteriores (Catalan-Soares, et al., 2001).

Desta forma, o diagnóstico molecular da infecção pelo HTLV tem contribuição nas seguintes situações:

- a) Resolução dos padrões indeterminados do Western blot;
- b) Discriminação entre as infecções e co-infecções pelo HTLV-1 e HTLV-2;
- c) Diagnóstico precoce da transmissão vertical e da janela imunológica.

## 7 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, de avaliação clínica e epidemiológica de 13 pacientes portadores de infecção pelo HTLV-2.

Foi realizada uma investigação clínico-epidemiológica através de um questionário padrão (apêndice 1) e exame físico direcionado de acordo com a doença apresentada pelo paciente, portador do HTLV-2. O diagnóstico da etiologia viral foi realizado pelo método ELISA e posterior confirmação pela Reação em Cadeia mediada pela Polimerase (PCR). O PCR foi efetuado em duas etapas (Nested PCR), para a amplificação de duas regiões genômicas pX e 5'LTR do HTLV, a partir do DNA extraído de células mononucleadas do sangue periférico (PBMC). Após a PCR, os produtos amplificados da região pX (159 pb) foram submetidos à digestão por endonucleases de restrição com a enzima *TaqI*. Como *TaqI* foi positiva, confirmou-se a infecção pelo vírus HTLV-2.

A investigação clínico-epidemiológica abrangeu os seguintes dados: a idade do paciente, sexo, procedência, provável ou possível forma de infecção pelo HTLV, o tempo decorrido entre o diagnóstico de HTLV e o aparecimento dos sintomas das doenças que poderiam estar relacionados ao vírus. Na investigação clínica foram realizados os seguintes testes laboratoriais: hemograma, coagulograma, parasitoscopia das fezes, dosagem do cálcio sérico, pesquisa de células *flower*, contagem de linfócitos T CD4 e T CD8, carga proviral para o HTLV, bioquímica (glicorraquia e proteinorraquia) e citologia no LCR, sorologia (ELISA) e pesquisa do HTLV por técnicas de biologia molecular no LCR. Além da glicemia, VDRL e dosagem de vitamina B12 para afastar outras causas de neuropatia.

De acordo com a necessidade, os pacientes foram avaliados por outros especialistas como dermatologista, hematologista, oftalmologista e neurologista. A avaliação dermatológica incluiu a descrição do exame dermatológico, histopatologia a partir de biópsia de lesões cutâneas, além da documentação iconográfica das lesões dermatológicas e da histopatologia.

A avaliação neurológica foi composta dos seguintes dados: tônus muscular, marcha, reflexos, sensibilidade, coordenação e equilíbrio, incapacidade motora. Nesta avaliação foram utilizadas escalas para quantificar o grau na força muscular (anexo 2) e dos reflexos (anexo 3).

A avaliação hematológica incluiu o hemograma, pesquisa de células em flor (*flower*) e em alguns casos, para melhor elucidação diagnóstica, o mielograma foi solicitado. A avaliação oftalmológica foi composta do exame de acuidade visual, biomicroscopia do segmento anterior do olho com lâmpada de fenda, exame do segmento posterior do olho com oftalmoscópio, medida da pressão intra-ocular, fundoscopia e teste de campo visual.

Após esclarecimentos sobre os procedimentos e objetivos da pesquisa, foi solicitado aos participantes que assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 2). Os procedimentos incluíram: a) informações sobre doenças sexualmente transmissíveis através de uma abordagem educativa que minimize o estigma das DST; b) preenchimento de questionário contendo variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas; c) coleta de 10 ml de sangue periférico.

## **7.1 – COLETA DE DADOS GERAIS**

Foram coletados dados gerais do ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical: número total de paciente com HTLV cadastrados, com doença associada ou não, número total de pacientes que foram atendidos e examinados no período de Janeiro de 2007 à Abril de 2008.

## **7.2 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Todos os pacientes, crianças e adultos, de ambos os sexos, com sorologia positiva HTLV 1/2, com ou sem qualquer manifestação clínica sugestiva de estarem relacionadas ao HTLV.

### **7.3 – CRITÉRIO DE EXCLUSÃO**

Pacientes com sorologia positiva para HTLV 1/2 e sem confirmação para HTLV-2 pelo PCR ou que não aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 2).

### **7.4 – RISCOS E BENEFÍCIOS**

Todos os testes propostos neste estudo são rotineiramente realizados pelas unidades de saúde envolvidas (colheita de sangue, biópsia de pele, punção lombar), não havendo risco maior para a saúde do paciente, além daqueles inerentes ao próprio exame, como pequenos sangramentos, hematomas e cefaléia.

### **7.5 – ASPECTOS ÉTICOS**

Quanto aos aspectos éticos, o projeto seguiu todas as orientações contidas na resolução 196/ 1996 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical (anexo 1).

Os procedimentos clínico-laboratoriais envolvendo os pacientes foram realizados mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido de participação no projeto (apêndice 2), tendo como riscos apenas aqueles inerentes ao procedimento de coleta (dor local, hematoma).

## 8 – RESULTADOS

Os doadores de sangue do HEMOPA, com sorologia positiva para HTLV 1/2 são rotineiramente encaminhados ao ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Neste, foram cadastrados até Abril de 2008, 546 portadores do vírus, sendo que apenas 151 apresentavam confirmação laboratorial através de PCR. Destes, 112 são PCR positivo para HTLV-1 e 39 para HTLV-2.

No período de Janeiro de 2007 a Abril de 2008 foram avaliados clinicamente 86 pacientes infectados pelo HTLV-1/2 no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical. Destes, 73 (84,8%) eram infectados pelo HTLV-1 e 13 (15,2%) pelo HTLV-2.

### 8.1 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os dados deste trabalho foram obtidos a partir da análise clínica e laboratorial de 13 pacientes infectados pelo HTLV-2. Onze (84,6%) foram do sexo feminino, com idade entre 13 a 76 anos. A maioria (9 pacientes) era procedente da região metropolitana de Belém (quadro 5).

Quadro 5: Pacientes soropositivos para HTLV-2 matriculados no Ambulatório do NMT/UFPA, com doença possivelmente associada ao vírus.

Pacientes	Sexo	Idade	Estado Civil	Procedência	Provável Forma de Transmissão
Paciente A	Feminino	13 anos	Solteira	Belém	Aleitamento materno
Paciente B	Feminino	76 anos	Viúva	Belém	Transfusão sanguínea
Paciente C	Feminino	33 anos	Casada	Belém	Transfusão sanguínea
Paciente D	Masculino	60 anos	Casado	Maranhão	Via sexual
Paciente E	Feminino	36 anos	Casada	Igarapé-Mirim	Transfusão

					sanguínea
Paciente F	Feminino	62 anos	Casada	Belém	Transfusão sanguínea
Paciente G	Masculino	51 anos	Divorciado	Belém	Transfusão sanguínea
Paciente H	Feminino	66 anos	Viúva	Igarapé-Açu	Via sexual
Paciente I	Feminino	69 anos	Casada	Acará	Transfusão sanguínea
Paciente J	Feminino	39 anos	Divorciada	Belém	Transfusão sanguínea
Paciente L	Feminino	53 anos	Divorciada	Belém	Via sexual
Paciente M	Feminino	67 anos	Casada	Belém	Via sexual
Paciente N	Feminino	20 anos	Casada	Belém	Via sexual

Fonte: Ambulatório do NMT/UFPA. Belém – Pará

## 8.2 – FORMA DE TRANSMISSÃO

A paciente A provavelmente foi infectada por via vertical, uma vez que a sua mãe é portadora assintomática do HTLV-2. A menor foi amamentada por aproximadamente 18 meses. Além disso, a pesquisa anti-HTLV 1/2 (ELISA), em duas amostras, do pai e do irmão foram negativas. Os pacientes B, C, E, F, G, I e J foram submetidos a diversas transfusões sanguíneas, sendo esta a provável via de infecção. Os outros, D, H, L, M e N, infectaram-se provavelmente por via sexual (quadro 5).

## 8.3 – ASPECTOS CLÍNICOS

Dentre os infectados por HTLV-2, cinco (38,5%) tinham queixas clínicas tais como xerodermia, prurido cutâneo, dor e parestesia em membros inferiores; dois (15,3%)

apresentavam sintomatologia oftalmológica como prurido, ardência e dor ocular; seis(46,2%) eram assintomáticos (quadro 6).

O exame neurológico mostrou-se alterado em apenas uma paciente dentre os cinco pacientes com sintomatologia neurológica (dor e parestesia em membros inferiores). Após avaliação dermatológica daqueles com queixas clínicas cutâneas, foi diagnosticado doença em apenas uma paciente. O exame oftalmológico foi normal em todos os pacientes.

Quadro 6: Ano do diagnóstico da infecção pelo HTLV-2, sintomas e a presença ou não de doença associada ao vírus em pacientes soropositivos para HTLV-2 matriculados no Ambulatório do NMT/UFPA.

<b>PACIENTES</b>	<b>ANO DO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HTLV-2</b>	<b>SINTOMAS</b>	<b>DOENÇA ASSOCIADA AO HTLV-2</b>
Paciente A	2006	Prurido cutâneo e xerodermia	Provável
Paciente B	1997	Dor e parestesia em MMII	Provável
Paciente C	2005	Prurido cutâneo, xerodermia, dor e parestesia em MMII	Descartada
Paciente D	2000	Dor, ardência e prurido ocular, dor e parestesia em MMII	Descartada
Paciente E	2002	Prurido cutâneo, xerodermia, dor e parestesia no MMII	Descartada
Paciente F	2003	Prurido cutâneo, xerodermia, dor e parestesia no MMII	Descartada

Paciente G	2000	Prurido cutâneo, xerodermia, dor, ardência e prurido ocular	Descartada
Paciente H	2003	Assintomática	Descartada
Paciente I	2004	Assintomática	Descartada
Paciente J	2000	Assintomática	Descartada
Paciente L	2000	Assintomática	Descartada
Paciente M	2005	Assintomática	Descartada
Paciente N	2007	Assintomática	Descartada

Fonte: Ambulatório do NMT/UFPA. Belém – Pará

Assim, após avaliação clínica e laboratorial, apenas dois (15,3%) pacientes apresentaram doença que pode estar associada ao vírus, e somente estes dois casos serão descritos.

### 8.3.1 – DESCRIÇÃO DOS CASOS

**Paciente A:** L.M.P.Z, sexo feminino, branca, 13 anos, natural e residente em Belém, Pará, Brasil, com história de desde os 6 meses apresentar lesões descamativas, eritematosas, não pruriginosas localizadas predominantemente no couro cabeludo, regiões perinasal, retroauricular e pavilhão auricular. Associado ao quadro cutâneo, apresentava também blefaroconjuntivite e infecções repetidas das vias aéreas superiores, responsiva a antibióticos, e que recidivavam após interrupção do tratamento. No momento da avaliação no Núcleo de Medicina Tropical, apresentava lesões eritemato-escamosas (figura 8) na face, couro

cabeludo, região retro-auricular, dobras axilares e região peri-umbilical, tendo sido prescrito antibioticoterapia (azitromicina).

Diante desse quadro, foi solicitado a pesquisa de anti-HTLV 1/2 (ELISA), com resultado positivo. O PCR revelou infecção pelo HTLV-2.

O laudo histopatológico mostrou a epiderme com focos de espongiose, sobretudo da camada basal da pele, acompanhado de exocitose de leucócitos e exulceração. Na derme, observou-se infiltrado mononuclear arrumado superficialmente ao redor de vasos, de leve a moderada intensidade com áreas discretas de edema e congestão, além de fibrose leve. O diagnóstico histopatológico foi de dermatite crônica espongiótica (figura 9).

O perfil imunofenotípico por citometria de fluxo (CD4 e CD8) mostrou 1700 células TCD4/ mm<sup>3</sup> e 563 células TCD8/ mm<sup>3</sup>. Com relação CD4/CD8 de 3,01. A carga proviral foi de 0,06 cópias de DNA/mm<sup>3</sup>. O hemograma, DHL e dosagem de cálcio sérico estavam dentro dos padrões de normalidade. A pesquisa de células *flower* no sangue periférico foi negativa.

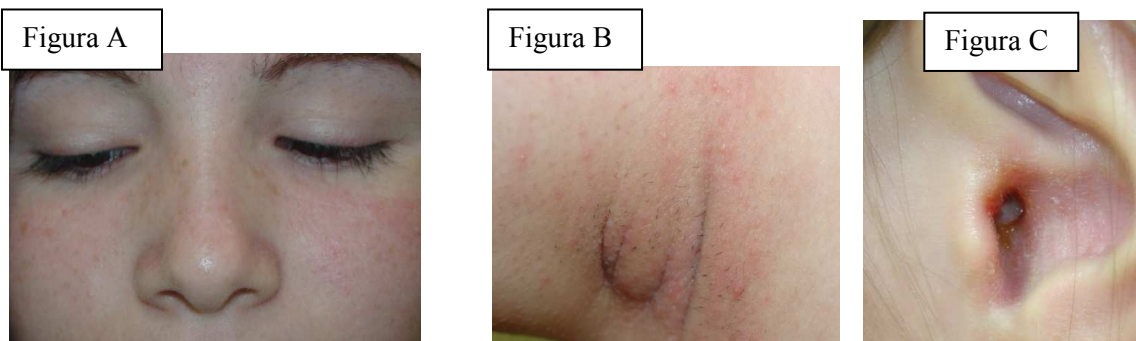


Figura 8: Lesões eritemato-escamosas região malar e palpebral (A), em axila (B) e conduto auditivo externo (C).

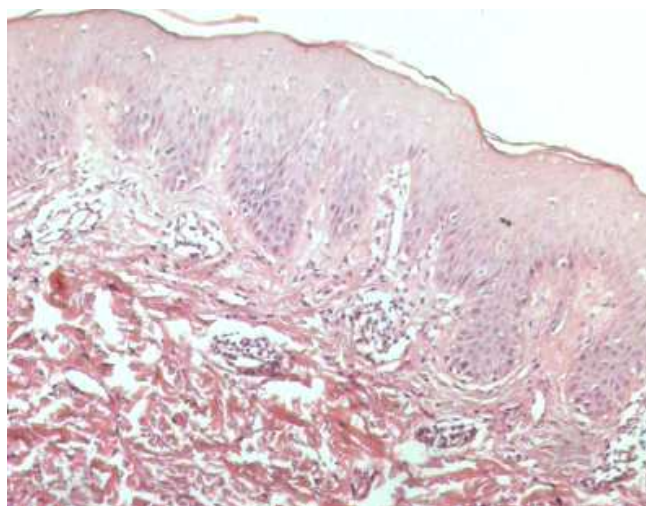


Figura 9: Fotomicrografia do paciente A revelando Dermatite Crônica Espongiótica (aumento de 40X).

**Paciente B:** R.S.M, sexo feminino, 76 anos, viúva. Em 1997, foi encaminhada ao hematologista por um clínico geral devido anemia crônica, o qual solicitou sorologia para HTLV 1/2, com resultado de ELISA positivo e posterior confirmação da infecção pelo HTLV-2 por PCR, sendo encaminhada ao serviço de infectologia do Núcleo de Medicina Tropical. Em 1998, foi descoberto que a paciente também era portadora do vírus da hepatite C.

A paciente referiu que desde 1997 apresentava fraqueza, dor e “formigamento” (parestesia) em membros inferiores. Negava urgência, incontinência urinária e/ou constipação intestinal. O exame neurológico mostrou-se alterado, com reflexos patelar, aquileu e sensibilidade tátil diminuídos. Hipoestesia de membros inferiores em “bota”. Prova de Romberg e tônus muscular normais. Foi constatada a redução da força muscular distal nos membros inferiores (Força muscular GRAU III nos membros inferiores).

O LCR colhido através da punção lombar revelou que a glicorraquia, proteinorraquia, citometria e citologia estavam dentro dos padrões de normalidade. A pesquisa de anti-HTLV 1/2 no LCR (ELISA) foi negativa. O perfil imunofenotípico por citometria de fluxo (CD4 e CD8) revelou 388 células TCD4/ mm<sup>3</sup> e 263 células TCD8/mm<sup>3</sup>, relação CD4/CD8 1,47. A carga proviral foi de 0.34 cópias de DNA/mm<sup>3</sup>. A ressonância magnética da coluna torácica e lombo-sacra demonstraram alterações degenerativas caracterizadas por osteófitos anteriores

aos corpos vertebrais e medula espinhal com topografia, dimensões e intensidade de sinal preservados. A dosagem sérica de vitamina B12 foi 96 pg/mL (normal: 112-524pg/mL); reação imunológica do VDRL no soro foi negativa. Vale ressaltar que a paciente realizou tratamento durante 2 anos com interferon-alfa e lamivudina, referindo melhora significativa do quadro. Entretanto, após a suspensão da terapêutica adotada, houve recidiva da sintomatologia.

## 9 - DISCUSSÃO

A demora para a suspeição da infecção pelo HTLV 1/2, demonstra a dificuldade para o diagnóstico por parte de clínicos e especialistas, mostrando o desconhecimento da maioria dos profissionais da área de saúde. Portanto é necessário discutir a cerca das doenças associadas a esses vírus, principalmente no Brasil e em especial na Amazônia, que é uma das áreas mais endêmicas no mundo para o HTVL 1/2, sendo a região norte que concentra maior número de infecções pelo HTLV-2.

Existem vários trabalhos científicos sobre as doenças causadas pela infecção; as mais estudadas são paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (PET/MAH), leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA), dermatite infecciosa e uveíte associada ao HTLV (HAU). Ainda não há consenso quanto ao mecanismo fisiopatológico deste vírus, existindo várias teorias que poderiam explicar o aparecimento de doença (Araújo e Silva, 2005; Bangham et al., 2000; Castro-Costa et al., 2006; Ishak et al., 2002; Macêdo et al., 2004; Osame et al., 1996, 2002).

A dermatite infecciosa é um eczema infantil, observado na faixa etária de 1,5 a 15 anos, com frequência elevada na Jamaica, tendo sido também descritos casos em países endêmicos para o HTLV-1, como Japão, Brasil e Colômbia. Observa-se frequência aumentada no sexo feminino (60-65%) (Bittencourt e Oliveira, 2001).

O relato de um caso de dermatite infecciosa, descrito nesta monografia, em uma paciente infectada pelo HTLV-2 é inédito. Até o momento, há apenas descrição desta dermatose grave, com grande potencial de evoluir para neoplasia hematológica ou para doença neurológica, especialmente PET/MAH, em pacientes portadores do HTLV-1 (Bittencourt e Oliveira, 2001; La Grenade et al., 1998).

Quanto à via de transmissão, vale ressaltar que a mãe da paciente A é portadora assintomática do vírus HTLV-2 e que a menor recebeu aleitamento materno até os 18 meses de idade, sendo esta a provável via de transmissão. A transmissão vertical do HTLV-1 está

mais relacionada ao risco de doenças associadas ao vírus do que as outras vias de transmissão (Bittencourt et al, 2006).

Não houve diferença a carga proviral entre os casos com doença e aqueles assintomáticos.

Estudos parecem indicar que a carga proviral, a contagem de linfócitos T CD4 e a relação CD4/CD8 em pacientes com dermatite infecciosa apresentam-se elevadas quando comparadas a pacientes portadores assintomáticos (Bittencourt e Oliveira, 2001; Maloney et al., 2003). A menor apresentou a contagem de linfócitos TCD4 ( $1700/\text{mm}^3$ ) e de TCD8 ( $563/\text{mm}^3$ ) no limite superior dos padrões de normalidade. A razão CD4/CD8 encontra-se normal, 3,01 (valores normais 0,8 a 6,10) e a carga proviral mostrou-se reduzida ( $0,06 \text{ DNA}/\text{mm}^3$ ) comparada com a dos seis pacientes infectados pelo HTLV-2 assintomáticos que também foram avaliados neste estudo e apresentaram carga proviral inferior a  $1,06 \text{ DNA}/\text{mm}^3$ . Tal achado foi curioso, uma vez que os estudos recentes têm demonstrado relação entre carga proviral elevada e doença determinada pelo HTLV-1 (Bangham, 2000).

De acordo com Nobre et al. (2005), os pacientes portadores de dermatite infecciosa possuem uma resposta inicial adequada à antibioticoterapia, porém percebe-se uma piora abrupta da sintomatologia após a suspensão do tratamento, conforme o ocorrido com a paciente A, necessitando de terapia antimicrobiana contínua.

Em indivíduos infectados com o HTLV-1, a dermatite infecciosa é considerada um pródromo da leucemia/linfoma de células T do adulto e existem relatos sobre a evolução também para paraparesia espástica tropical. (Bittencourt e Oliveira, 2001; La Grenade et al., 1998). Sendo assim, a investigação e o acompanhamento rigoroso se fazem necessários por tempo prolongado.

A paciente de 76 anos com sintomatologia neurológica é do sexo feminino, e provavelmente foi infectada em 1957, após sucessivas transfusões sanguíneas; começou a apresentar fraqueza, dor e parestesia em membros inferiores aproximadamente 40 anos após adquirir a infecção. O período de latência longo, de 10 a 60 anos, é compatível com o descrito

na literatura para HTLV-1, uma vez que o vírus pode permanecer de forma latente em vários linfócitos T, ficando comprometida a sua detecção pelo sistema imunológico (Figueiró-Filho et al., 2005; Gilli e Saad, 1997; Segundo et al., 2004).

Transfusão de componentes celulares sanguíneos infectados é uma importante via de transmissão do HTLV, sendo a forma mais eficiente de transmissão, haja vista que a probabilidade de conversão viral é de 40 a 60%, (Araújo e Silva, 2005; Edlich et al., 1999).

O vírus HTLV pode provocar o aparecimento de outras síndromes neurológicas e não apenas paraparesia espástica tropical. Exemplos dessas são a doença do neurônio motor, neuropatia periférica, disautonomia, ataxia cerebelar e disfunção cognitiva. Ativação do sistema imune pode estar relacionada ao aparecimento de polineuropatia periférica (Leite et al., 2003)

Mena-Barreto et al. (2004) mostraram que pacientes portadores do HTLV 1/2 podem mostrar sinais de neuropatia periférica, como abolição ou diminuição do reflexo aquileu e queixas parestésicas. De acordo com Castro-Costa et al. (2005) a síndrome neuropática periférica é caracterizada, no exame neurológico, pela diminuição de força distal das extremidades, reflexos profundos e tono muscular diminuídos e distúrbio de sensibilidade nas porções distais das extremidade.

O exame neurológico da paciente B foi compatível com o diagnóstico de polineuropatia periférica, tendo apresentado reflexos patelar, aquileu e sensibilidade tátil diminuídos, reflexo cutâneo-plantar indiferente, hipoestesia de membros inferiores em “bota” e redução da força muscular distal nos membros inferiores. Tal manifestação pode estar relacionada ao vírus, entretanto, a paciente também apresenta infecção pelo vírus da hepatite C e deficiência de vitamina B12, ambas com potencial de provocar doença neurológica. Assim, torna-se difícil afirmar que a causa da polineuropatia periférica foi a infecção pelo HTLV-2.

A deficiência de vitamina B12 estaria associada a sua má absorção, conseqüente da gastrectomia a que a paciente foi submetida em 1957. A mucosa gástrica é responsável pela

produção do fator intrínseco, que é fundamental para absorção de vitamina B12 no íleo terminal. Além disso, a reconstrução do trânsito pode também contribuir para esta deficiência, pois a anastomose com o jejuno, e a alça cega, formada pelo duodeno, pode favorecer a síndrome de proliferação bacteriana, contribuindo desta forma, para a diminuição de absorção de vitamina B12 (Papini-Berto e Burini, 2001; Papini-Berto et al., 2002).

Segundo Best et al. (2006), parece que somente a carga proviral está associada de forma significativa com a doença neurológica, principalmente PET/MAH. Bangham (2003) mostrou que a patogênese da PET/MAH poderia ser dirigida pelo excesso da ativação de células T, devido ação da proteína *tax*. Assim a dosagem desta proteína viral seria um melhor preditor do estágio da doença do que a carga proviral. No entanto, como a expressão de *Tax* está diretamente ligada a carga proviral, esta poderia ser um marcador substituto da expressão de *tax*.

Elevada carga proviral, relação CD4/CD8 aumentada e altos números de células TCD4 são indicativos de maior ativação do sistema imune, conseqüentemente, maior inflamação no sistema nervoso central e periférico (Casseb, 2000; Heraud et al., 2006; Yamano et al., 2002). Em contraposição à literatura, a paciente com polineuropatia apresentou perfil imunofenotípico por citometria de fluxo (CD4, CD8) e relação CD4/CD8 dentro da normalidade. Também não apresentou carga proviral maior do que os seis portadores assintomáticos de HTLV-2 analisados neste estudo, que apresentaram carga proviral inferior a 1,06 DNA/mm<sup>3</sup>. Esse achado pode estar relacionado ao fato da paciente ter feito interferon alfa e antiretroviral (lamivudina) durante 2 anos, o que pode ter contribuído para os níveis baixos da carga proviral.

Não há consenso na literatura a cerca de um tratamento específico para as doenças neurológicas associadas ao HTLV 1/2, entretanto, existem medidas para diminuir a probabilidade de progressão da doença, sendo também importante a medicação sintomática. É preconizado o uso do baclofeno para os que apresentam espasticidade, pulsoterapia com prednisona, interferon-alfa, danazol, pentoxifilina, vitamina C e antiretrovirais (Linhares, 2003; Ribas, 2002). Existe a hipótese de que o interferon pode reduzir a carga proviral. Como

ocorre a redução da carga proviral e regulação da resposta imune com o uso desta medicação, é provável que este seja o tratamento mais apropriado para a doença (Izumo et al., 1996).

As alterações mais comuns no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), em pacientes com PET/MAH são hiperproteinorraquia leve a moderada, pleocitose linfocitária moderada, presença células em forma de flores (*flower cells*) e de anticorpos anti-HTLV (Castro-Costa, 2006; Mena-Barreto, 2004). As análises bioquímicas, a citologia e a eletroforese de proteínas do LCR da paciente B, não demonstraram anormalidades. Além disso, a pesquisa de anti-HTLV 1/2 no LCR (ELISA) foi negativa.

A presença de anticorpos anti-HTLV no LCR é um dos critérios para diagnóstico de neuropatia causada pelo HTLV-1. Outros estudos que descreveram doença neurológica associada ao HTLV-2 não contemplam a realização desse exame. Desta forma, a ausência de anti-HTLV no LCR da paciente enfraquece a afirmação de que a infecção viral estaria relacionada a doença neurológica

Estudos descritos na literatura mostram que, embora raro, pacientes portadores do HTLV-2 podem apresentar doenças neurológicas degenerativas crônicas, similar a PET/MAH e polineuropatias de predomínio sensitivo e miopatia inflamatória (Estes, 2003; Hjelle, 1992; Murphy et al., 1997; Segurado, 2000; Souza et al., 2006; Zehender et al., 1998). Desta forma, a descrição de um caso de polineuropatia periférica em uma paciente HTLV-2 positiva é evidência que este tipo de HTLV pode também ser capaz de provocar doença neurológica.

## 10 – CONCLUSÃO

- Foi descrito, pela primeira vez na literatura, um caso de dermatite infecciosa relacionada ao HTLV-2; foi relatado, ainda, um caso de polineuropatia periférica.
- Os dois casos com sintomatologia compatível de ser determinada pelo HTLV-2 ocorreram em mulheres.
- Houve aumento significativo dos níveis de linfócitos TCD4 na paciente com dermatite infecciosa. Porém não houve diferença na carga proviral dos casos sintomáticos com aqueles assintomáticos.
- No diagnóstico polineuropatia periférica da paciente do presente estudo pode ter sido causada pelo HTLV-2 ou pelo vírus da hepatite C ou pela carência da vitamina B12.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO A., HALL W.W. Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. **Annals of Neurology** 56: 10-19. Jul 2004.

ARAÚJO, A.Q.C.; SILVA, M.T.T. Vírus linfotrópico de células T humanas Tipo I e doenças associadas. In: COURA, JR. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 1891-1898.

ARAÚJO, A.Q.C.; SILVA, M.T.T. The HTLV-1 neurological complex. **Lancet Neurology**, v. 5, p. 1068-1076, 2006.

BANGHAM, C.R.M. HTLV-I infections. **Journal Clinic of Pathology**, v.53, p. 581-586, 2000.

BANGHAM, C.R.M. The immune control and cell-to-cell spread of human T lymphotropic virus types 1. **Journal of General Virology**, v. 84, p. 3177-3189, 2003.

BEST, I.; ADAUI, V.; VERDONCK, K.; GONZÁLEZ, E.; TIPISMANA, K.; CLARK, D.; GOTUZZO, E.; VANHAM, G. Proviral load and immune markers associated with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Peru. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 146, p. 226-233, 2006.

BITTENCOURT, A. L.; OLIVEIRA, M. F. Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-I- Revisão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 76(6): 723-732, 2001.

BITTENCOURT, A. L.; PRIMO, J.; OLIVEIRA, M. F. P. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. **Jornal de Pediatria**. 82(6): 411-20, 2006.

BITTENCOURT, A.L. Vertical transmission of HTLV-I/II: A review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 40(4):245-51, Jul/Aug 1998.

BORDUCCHI, D. M. M.; KERBAU, J. & OLIVEIRA, J. S. R. Linfoma. Leucemia de células T do adulto. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 1: 63-70,1999.

BOYD A.E.; EASTERBROOK P. J. HTLV associated Adult T Cell Leukaemia. **CDC Infection**. 4(3):83-86, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV**. Brasília: MS, 2004. p. 9-15 e 45.

CALLATINI, S.; CHEVALIER, A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.;FROMENT, A.; MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. Discovery of a new human T–cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, v. 2, n. 30, 2005.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. et al. HTLV in the Américas: challenges and perspectives. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, vol. 19, nº1. Washington Jan. 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.; RIBAS, J.G.; CATALAN-SOARES, B.C., MARTINS, M.L.; BRITO-MELO, G.E.; MARTINS-FILHO, O.A.; PINHEIRO, S.R.; ARAÚJO, A.Q.C.; GALVÃO-CASTRO, B.; POMBO DE OLIVEIRA, M.S.; GUEDES, A.C.; PROIETTI, F.A. Infecção e doença pelos virus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 499-508, Set/Out, 2002.

CARVALHO E. M.; PORTO A.F. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. **Parasite Immunology**, 26:487-497, 2002.

CASTRO-COSTA, C. M.; ARAÚJO, A. Q. C.; MENNA BARRETO, M.; PENALVA-DE-OLIVEIRA, A. C.; MEMBROS DA EQUIPE TÉCNICA DO PROGRAMA NACIONAL DE DST e Aids DO MINISTÉRIO DA FAZENDA. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n.2-B, p. 548-551, 2005.

CASTRO-COSTA, C. M.; ARAÚJO, A. Q. C.; MENNA BARRETO, M.; TAKAYANAGUI, O. M.; SOHLER, M.; SILVA, E.L.; DE PAULA, S.; ISHAK, R.; RIBAS, J.; ROVIROSA, L.; CARTON, H.; GOTUZZO, E.; HALL, W. W.; MONTANO, S.; MURPHY, E. L.; OGER, J.; REMONDEGUI, C.; TAYLOR, G. P. Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1- Associated Myelopathy (TSP/HAM). **Aids Research and Human Retroviruses**, v. 22, n. 10, p. 931-935, 2006.

CASSEB, J.; PENALVA-DE-OLIVEIRA, A.C. The pathogenesis of tropical spastic paraparesis/human T-cell leukemia type I-associated myelopathy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 12, p. 1395-1401, 2000.

CERVILLA J.; CARTIER L.; GARCÍA L. Resonancia magnética de médula espinal y cerebro en el correlato clínico de la paraparesia espástica progresiva que se asocia al virus humano linfotrópico tipo-I (HTLV-I). **Revista Médica de Chile**, 134: 1010-1018, 2006.

CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Os vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) na última década (1990 – 2000) aspectos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia** 4(2): 8195-2001, 2001.

CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Vírus-T linfotrófico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.16, n.6, 2004.

COLIN D. D.; ALCÂNTARA L. C. J.; SANTOS F. L. N.; UCHÔA R.; TAVARES-NETO J. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrófico humano de células T e fatores de risco associados à soropositividade em doadores de sangue de Rio Bras. AC, Brasil (1998-2001). **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, 36(6): 677-683, Nov-Dez, 2003.

EDLICH, R.F.; ARNETTE, J.A.; WILLIAMV, F.M. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus types I (HTLV-I). **The Journal of Emergency Medicine**, v.18, p. 109-119, 2000.

ESTES, A., SEVALL, J. S. Multiplex PCR using real time PCR amplification for the rapid detection and quantitation of HTLV-I or II. **Molecular and cellular Probes**, v. 17, p. 59-68, 2003.

FAHIM S.; PROKOPETZ R.; JACKSON R. et al. Human T-cell lymphotropic vírus type-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma in the Inuit people of Nunavut. **Canadian Medical Association Journal**, 175:579, 2006.

FALCÃO R., et al. Tricoleucemia (Leucemia de Células Pilosas). In: ZAGO M., FALCÃO R., PASQUINI R. **Hematologia: Fundamentos e Prática**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 583.

FAUCI A., LONGO D. Os retrovírus humanos. In: BRAUNWALD, E., et al. **Tratado de Medicina Interna**. Volume 1. 15ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill Interamericana do Brasil Ltda, 2001. p.1201-1203.

FIGUEIRÓ-FILHO E. A.; LOPES A. H.; SENEFONE F. R. A.; JÚNIOR V. G. S.; BOTELHO C. A.; DUARTE G. Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas e transmissão vertical em gestantes de estado da Região Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 27(12):719-25, 2005.

GESSAIN, A.; VERNANT, J.C.; MAURS, L.; BARIN, F.; GOUT, O.; CALENDER, A.; DE THÉ, G. Antibodies to human T- lymphotropic virus type – I in patients with tropical spastic paraparesis. **The Lancet**, v. 24, p. 407-409, Aug. 1985.

GILLI, S.C. ; SAAD, S.T.O. Mecanismo de ativação do linfócito T e indução da leucemia/linfoma T do adulto pelo HTLV-I. **Revista Brasileira de Clínica e Terapia**, v. 5, p. 185-189, set. 1997.

GOUVEIA E. B.; YAMAMOTO J. H.; ABDALLA M.; HIRATA C. E.; KUBO P.; OLIVALVES E. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, 67:139-45, 2004.

GRZESIUK A. K. ; MARTINS P. M. Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1. Relato de dois casos em Cuiabá, Mato Grosso. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, 57 (3-B) : 870-872, 1999.

HALL, W. W.; TAKAHASHI, H.; LIU, C.; KAPLAN, M.; SCHEEWIND, O.; IJICHI, S.; NAGASHIMA, K.; GALLO, R. Multiple isolates and characteristics of human T-cell lymphotropic virus types II. **Journal of virology**, v. 66, p. 2456-63, 1992.

HALL, W. W. et al. Human T Lymphotropic Virus Type II (HTLV-II): epidemiology, molecular properties, and clinical features of infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, 13 (Suppl 1): S 204-S2014, 1996..

HALL, W. W. et al. Human T Lymphotropic Virus Type I AND Cutaneous T Cell Leukemia/lymphoma. **Journal Experimental Medicine**, v. 180, p. 1581-1585, 1994.

HERAUL J. M.; MORTREUX F.; MERIEN F.; CONTAMIN H.; MAHIEUX R.; POULIQUEN J. F.; WATTEL E.; GESSAIN A.; THÉ H.; BAZARBACHI A.; HERMINE O.; KAZANJI M. The efficacy of combined therapy of arsenic trioxide and alpha interferon in human T-cell leukemia virus type-1-infected squirrel monkeys. **Antiviral Research**. Elsevier B. V. 70: 132-139, 2006.

HISADA, M.; MALONEY, E. M.; SAWADA, T.; MILEY, W. J.; PALMER, P.; HANCHARD, B.; GOEDERT, J. J.; MANNS, A. Virus markers associated with vertical transmission of human T lymphotropic virus type I in Jamaica. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, p. 1551-1557, June 2002.

HJELLE B.; APPENZELLER O.; MILLS R.; ALEXANDER S.; TORREZ-MARTINEZ N.; JAHNKE R.; ROSS G. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. **The Lancet**, 339: 645-46, 1992.

ISHAK, R. et al. HTLV em populações indígenas no Brasil. In: **VERONESI, R. & FOCCACIA, R. Retrovíroses humanas doenças associadas ao HTLV**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu. 2004. p. 55-63.

ISHAK, R. HARRING, W.J., AZEVEDO, V. N. et al. Identification of human T-cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kaiapo, in indigenous population of Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, 11 (7), 813-821, 1995.

ISHAK, R.; ISHAK, M.O.G.; AZEVEDO V.N.; SANTOS, D.E.M.; VALLINOTO, A.C.R.; SARAIVA, J.C.P.; CRESCENTE, J.A; HALL,W.W. Detecção de HTLV-IIa em doadores de sangue em uma área urbana da Amazônia Brasileira (Belém, PA). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Belém, n. 31 (2), p. 193-197, 1998.

ISHAK, R.; CAVALCANTE, F.; VALLINOTO, A.C.; AZEVEDO, V. N.; ISHAK, M. O. G. HTLV-1 associated myelopathy in the northern region of Brazil (Belém-Pará): Serological and features of three cases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, p. 243-246, 2002.

ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C.R.;AZEVEDO, V. N.; ISHAK, M. O. G. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV ) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol. 19 (4 ), July/ Aug. 2003.

IZUMO, S.; GOTO, I.; ITOYAMA, T.; OKAJIMA, T.; WATANABE, S.; KURODA, Y.; ARAKI, S.; MORI, M.; NAGATAKI, S.; MATSUKURA, S.; AKAMINE, T.; NAKAGAWA, M.;YMAMOTO, I.; OSAME, M. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. **Neurology**, v. 46, n. 4, p. 1016-1021, 1996.

JEFFERY, K. J.; USUKU K.; HALL S. E.; TAYLOR W. M.; PROCTER J.; BUNCE M.; OGG G.S.; WEBWE J. N.; LLOYD A.L.; NOWAK M. A.; KODAMA M.; IZUMO S.; OSAME, M.; BANGHAM, C.R. HLA alleles determine Human T Cell Lymphotropic Virus Type I load and the risk of HTLV-1-associated a myelopathy. **The Journal of Immunology**, v. 96, p. 3848-3853, 1999.

JEFFERY, K. J.; SIDDIQUI, A. A.; BUNCE, M.; LLOYD, A.; VINE, A.M.; WITKOVER, A.D.; IZUMO, S.; USUKU, K.; WELSH, K.I.; OSAME, M.; BANGHAM, C.R. The Influence of HLA Class I Alleles and Heterozygosity on the Outcome of Human T Cell Lymphotropic Virus Type I Infection. **The Journal of Immunology**, v. 165, p. 7278-7284, 2000.

LA GRENADE, L. et al. Clinical, Pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. **Archives of Dermatology** 134: 439-444, 1998.

LA GRENADE, L. et al. Infective dermatitis in Jamaica children: a marker for HTLV-I infection. **The Lancet** 336: 1345-7, 1990.

LA GRENADE, L. et al. HLA DRB1, DQB1 haplotype in HTLV-1-associated familial infective dermatitis may predict development of HTLV-1 associated myelopath/tropical spastic paraparesis. **American Journal of Medical Genetics** 61: 37-41, 1996.

LANGHORN, F. R. Epidemiologia. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**, 2 ed. São Paulo : Atheneu, 2004 p. 424-428.

LEITE, A.C.; MENDONÇA, G.A.; ANDRADA SERPA, M.J.; NASCIMENTO, O.J.; ARAÚJO, A.Q. Neurological manifestations in HTLV-I-infected blood donors. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 219, May. 2003.

LEVINE, P.H.; CLEGHORN, F.; MANNS, A. *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma: A working point-score classification for epidemiologic studies. **International Journal of Cancer**, 59, 419-493, 1994.

LIMA, T. V. R. Caracterização sorológica e detecção molecular do HTLV em pacientes com distúrbios neurológicos em Belém, Pará, Brasil (1996-2005). **Dissertação de Mestrado**. Belém: Universidade Federal do Pará, 2006.

LINHARES A. Vírus Linfotrópicos Humanos de Células T, Tipos I e II, em Pacientes com Doença Neurológica em Belém, Pará, Brasil. Período de 1996-2001. **Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina**. Belém: Universidade Federal do Pará, 2003.

MACÊDO, O., LIMA, T. V. R., LINHARES, A. O., GOMES, M. L. C., LINHARES, A. C. Human T – cell lymphotropic vírus types I and II in a cohort of patients with neurological disorders in Belém, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 46: 13-17, 2004.

MALONEY, E.M.; CLEGHORN, F.R.; MORGAN, O.; RODGERS-JOHNSON, P.; CRANSTON, B.; JACK, N.; BLATTNER, F.R.; BARTHOLOMEW, C.; MANNS, A. Incidence of HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad: Epidemiology. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 17, n. 2, p. 167-170, Fev. 1998.

MENNA-BARRETO, M. et al. Paraparesia Espástica Tropical (HAM). In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. **Retrovíroses Humanas Doenças Associadas ao HTLV**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 71-88.

MOURA, G.; WANDERLEY, G.; MACEDO, T. Tratamento fisioterápico através da hidroterapia em pacientes portadores de MAH/PET. Clínica Hydro, departamento de fisioterapia- UFPE. In: **IV Simpósio Internacional sobre HTLV- I/II no Brasil**. Anais. 1996 [MEDLINE].

MUNIZ, A.L.; RODRIGUES, W.; SANTOS, S. B.; JESUS, A. R.; PORTO, A. F.; CASTRO, N.; OLIVEIRA-FILHO, J.;ALMEIDA,J. P.; MORENO-CARVALHO, O.; CARVALHO,E. M. Association of cytokines, neurological disability, and disease duration in HAM/TSP patients. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 64, n. 2a, p. 217-221, Jun. 2006.

MURPHY, E.L.; FRIDEY, J.; SMITH, J.W.; ENGSTROM, M.D.; SACHER, M.D.; MILLER, K.; GIBBLE, J.; STEVENS, J.; THOMSON, R.; HANSAMA, D.; KAPLAN, J.; KHABBAZ,

R.; NEMO, G.; REDS INVESTIGATORS. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II – Infected blood donors. **Neurology**, v. 48, p. 315-320, 1997.

MURPHY, G. F.; MIHM, M. C. J. A Pele. In: COTRAN, R.; KUMAR, V. & COLLINS, T. **Robbins Patologia Estrutural e Funcional**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 1065-1067.

MURPHY, E.L.; WANG, B.; SACHER R. A.; FRIDEY J.; SMITH J. W.; NASS C. C.; NEWMAN B.; OWNBY, H. E.; GARRATTY G.; HUTCHING S. T.; SCHREIBER G. B. Respiratory and Urinary Tract Infections, Arthritis, and Asthma Associated with HTLV-I and HTLV-II Infection. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, nº 01, January 2004.

NAKAO K.; OHBA N. Clinical features of HTLV-I associated uveitis. **British Journal of Ophthalmology** 1993; 77: 274-279.

NAKAO K.; OHBA N. HTLV-I associated uveitis revisited: characteristic grey-white, granular deposits on retinal vessels. **British Journal of Ophthalmology**, 80:719-722, 1996.

NAKAO K.; OHBA N; OSAME M. Clinical Course of HTLV-I–Associated Uveitis. **Japanese Journal of Ophthalmology**, 43:404–409, 1999.

NOBRE, A.C.M.G. *et al.* Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 38(1): 43-52, Jan-Fev. 2005.

NUNES, A. F. E. Doença neurológica associada ao vírus linfotrópico de células T humanas-HTLV: achados clínicos-funcionais e virológicos de pacientes do Núcleo de Medicina Tropical-UFPA. **Dissertação de Mestrado**. Belém: Universidade Federal do Pará, 2008.

ONO A.; MOCHISUKI M.; YAMAGUCHI K.; IYATA N.; WATANABE T. Increased number of circulating HTLV- 1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of

HTLV- 1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. **British Journal of Ophthalmology**, 79: 270-276, 1995.

OSAME, M.; IJICHI, S.; ARIMURA, K.; NAKAGAWA, M.; HIGUCHI, I.; UMEHARA, F.; IZUMO, S. HTLV-I-associated Myelopathy (HAM/TSP). In: HÖLLSBERG, P., HAFLER, D.A. **Human T-cell Lymphotropic Virus type I**, Japan: John Wiley & Sons Ltd, 1996. p.197-211.

OSAME, M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). **Journal of Neurovirology**, v. 8, p. 359-364, 2002.

PAPINI-BERTO S. J. e BURINI R.C. Causas da desnutrição pós-gastrectomia. **Arquivos de Gastroenterologia**. v. 38, nº 4, Out/Dez. 2001.

PAPINI-BERTO S. J. et al. Desnutrição protéico-energética no paciente gastrectomizado. **Arquivos de Gastroenterologia**. v. 39, nº 1, Jan/Mar. 2002.

PETERS A. A.; OGER J. J. F.; COULTHART M. B.; WATERS D. J.; CUMMINGS H. J.; DEKABAN G. A. An apparent case of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) – associated neurological disease: a clinical, molecular, and pylogenetic characterization. **Journal of Clinical Virology**. Elsevier Science B, v. 14, p. 37-50, 1999.

POIESZ B. J., RUSCETTI F. W et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **PNAS – Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, 77:7415-7419, 1980.

PORTO M. A. F.; MUNIZ A.; JÚNIOR J. O.; CARVALHO E. M. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre HTLV-1 e a estrogiloidíase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35 n.6, Uberaba, 2002.

POSADA-VERGARA M. P.; MONTANHEIRO P.; FUKUMORI F.; DUARTE A. J. S.; PENALVA DE OLIVEIRA A. C.; CASSEB J. Clinical and epidemiological aspects of HTLV-II in São Paulo, Brazil: Presence of tropical spastic paraparesis/HTLV-associated

myelopathy (TSP/HAM) símile diagnosis in HIV-co-infected subjects. **Revista Medicina Tropical**, 48 (4): 207-210, São Paulo, 2006.

PROIETTI, F.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; CATALAN-SOARES, B.; MURPHY, E. L. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. **Oncogene**, v. 24, p. 6058-6068, 2005.

PROIETTI, F.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. HTLV in the Américas. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 19, n. 1, p. 7-8, 2006.

RATNER L. Human T cell lymphotropic virus-associated leukemia/lymphoma. **Current Opinion in Oncology**. 17:469-473, 2005.

RIBAS J., MELO G. Mielopatia associada ao vírus linfotrófico humano de células T do adulto tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 35, nº 4. Uberaba, Julho/Agosto 2002.

SAGAWA K.; MOCHISUKI M.; MASUOKA M.; KATAGIRI K.; KATAYAMA T.; MAEDA T.; TANIMOTO A.; SUGITA S.; WATANABE T.; ITOH K. Immunopathological Mechanisms of Human T Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Uveitis. Detection of HTLV-I-infected T Cells in the Eye and Their Constitutive Cytokine Production. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, p. 852-858, 1995.

SANTIAGO, M.; CRUSOÉ, E. Q.; MATOS A. V. Manifestações reumatológicas associadas à infecção pelo HTLV-1. **Rev Bras Reumatol**. Vol 42, n. 05, Set/Out 2002.

SANTOS F.; LIMA F. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-1. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**, v. 41, nº 2. Bahia, p. 105-16. Abril 2005.

SEGUNDO C. et.al. Estudo de Pacientes Infectados pelos vírus HTLV I/II que Evoluíram com Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV. **Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina**. Belém: Universidade Federal do Pará, 2004.

SEGURADO, A.A.C. Infecção pelos vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) e 2 (HTLV-2). In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Veronesi: Tratado de Infectologia**, 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 567-573.

SHIMOYAMA, M. AND MEMBERS OF THE LYMPHOMA STUDY GROUP. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia/ lymphoma. **Brasilian Journal Haematology**, v. 79, p. 428-439, 1991.

SILVA, A. G.; MUFARREJ, L. D. Aspectos Clínicos e histopatológicos de lesões cutâneas em pacientes portadores de HTLV com quadro sugestivo ou conclusivo de linfoma/leucemia de células T do adulto atendidos no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical. **Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina**. Belém: Universidade Federal do Pará, 2005.

SOUZA, L.; LOPES, I.; MAIA, E.L.; AZEVEDO, V.N.; MACHADO, L.F.; ISHAK, M.O.; ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C. Caracterização molecular do HTLV-1 em pacientes com paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 em Belém, Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 5, Set-Out. 2006.

SWEET R. D. A pattern of eczema in Jamaica. **British Journal of Dermatology** 78: 93-100; 1966.

TAKATSUKI, K.; MATSUOKA, M.; YAMAGUCHI, K. Mini Review: Adult T-cell leukemia in Japan. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v.13, p. 515-519, 1996.

TAKATSUKI, K. Discovery of adult T-cell leukemia. **Retrovirology**, v.2, v.16, march. 2005.

UCHIYAMA, T. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I). **Annual Reviews Immunology**, v. 15, p. 15-37, 1997.

VALLE, A. C. F. et al. Adult T- cell leukemia / lymphoma associated with HTLV-I infection in a brasilian adolescent. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 43: 283-286, 2001.

VALLINOTO, A. C. R. Caracterização molecular, filogenia e origem do vírus linfotrópico de células T humana, tipo II (HTLV II), populações humanas na Amazônia Brasileira. **Tese de Doutorado**. Belém: Universidade Federal do Pará 2000.

VALLINOTO, A.C.R.; ISHAK, M. O. G.; AZEVEDO, V. N.; VICENTE, A. C.; OTSUKI, K.; HALL, W. W.; ISHAK, R. Molecular epidemiology of human T-lymphotropic virus type II infection in Amerindian and urban populations of the Amazon region of Brazil. **Human Biology**, v. 74, p. 633-44, 2002.

VALLINOTO, A.C.R.; AZEVEDO, V. N.; SANTOS, D.E.; CANICEIRO, S.; MESQUITA, F.C.; HALL, W.W.; ISHAK, M.O.G.; ISHAK, R. Serological Evidence of HTLV-1 and HTLV-2 Coinfectados in HIV-1 positive patients in Belém, state of Pará, Brazil, **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 93, n. 3, p.407-409, May/Jun. 1998.

VANDAMME, A.M.; SALEMI, M.; BRUSSEL, M.; LIU, H.; LAETHEM, K.; RANST, M.; MICHELS, L.; DESMYTER, J.; GOUBAU, P. African origin of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. **Journal of Virology**, v. 72, p. 4327-4340, 1998.

VAN DEN BERG, A. V. Investigação da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas em doenças linfoproliferativas da infância. **Dissertação de Mestrado**. Belém: Universidade Federal do Pará, 2003.

VAN-DOOREN, S.; SALEMI, M.; VANDAMME, A. M. Dating the origem of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) subtypes. **Molecular Biology and Evolution**, v. 18, p. 661-671, 2001.

VÁSQUEZ, P. T. HTLV-I ( Human T – cell lymphotropic vírus ), algo que decir? **Revista Chilena de Infectologia** 20 ( Supl 1 ) p. 30-37, 2003.

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 Infectious Diseases**, v. 7, p. 266-281, April. 2007.

VERONESI, R. Introdução. In: VERONESI, R. & FOCCACIA, R. **Retroviroses Humanas Doenças Associadas ao HTLV**. 2ª. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 422-423.

YAMAMOTO J.H.; SEGURADO A.A.; HIRATA C.E.; SAMPAIO M.W.; SOUZA E.C.; NUKUI Y.; CLIQUET M.; SAÉZ-ALQUÉZAR A.; OLIVALVES E.; MOCHISUKI M. Human T-cell lymphotropic vírus type I infection and ocular manifestations in São Paulo, Brazil. **Archives of Ophthalmology**, 117:513-7, 1999.

YAMANO, Y.; NAGAI, M.; BRENNAN, M.; MORA, C.; SOLDAN, S.; TOMARU, U.; TAKENOUCHI, N.; IZUMO, S.; OSAME, M.; JACOBSON, S. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral load, virus-specific CD8+T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Blood**, v. 99, n. 1, Jan. 2002.

WALSHE M. M.; Infective Dermatitis in Jamaica children. **British Journal of Dermatology** 79: 229-36, 1967.

WENDEL, S.; FACHINI, R. & LEVI, J. E. Diagnóstico Laboratorial da infecção pelo HTLV. In: VERONESI, R. & FOCCACIA, R. **Retroviroses Humanas Doenças associadas ao HTLV**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 93-97.

ZEHENDER G. et al. Human T-Lymphotropic Virus Type 2 (HTLV-2) Provirus in Circulating Cells of the Monocyte/Macrophage Lineage in Patients Dually Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1 and HTLV-2 and Having Predominantly Sensory Polyneuropathy. **Journal of Virology**, p. 7664-7668, vol. 72, n° 9. September 1998.

## APÊNDICE 1

### QUESTIONÁRIO PARA HTLV

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA CLÍNICA:

Início da sintomatologia: \_\_\_\_\_ Qual? \_\_\_\_\_

Uso de drogas endovenosas antes? ( )Não ( )Sim Compartilhada? ( )Não ( )Sim

Transfusão de sangue ou hemocomponentes celular? ( )Não ( )Sim Data \_\_\_\_\_

Cirurgias ( )Não ( )Sim Qual(is)? \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Tatuagem? ( )Não ( )Sim Quando? \_\_\_\_\_

Já teve/tem alguma DST? ( )Não ( )Sim Qual? \_\_\_\_\_

Usa preservativo nas relações sexuais? ( )Não ( )Sim ( )As vezes

Acidente durante relação com preservativo? ( )Não ( )Sim

Relacionamento: ( )Estável ( )Promiscuo n° de parceiros sexuais nos últimos 6 meses:

Homossexual? ( )Não ( )Sim Bissexual? ( )Não ( )Sim

#### ASPECTOS CLÍNICOS :

Força muscular diminuída? ( )Não ( )Sim Dor lombar? ( )Não ( )Sim

Dor nas pernas? ( )Não ( )Sim Parestesia / Formigamento? ( )Não ( )Sim

Distúrbios Miccional? ( )Retenção ( )Incontinência ( )Urgência ( )ausentes

Constipação Intestinal? ( )Não ( )Sim Incontinência fecal? ( )Não ( )Sim

Diminuição sexual do libido? ( )Não ( )Sim

Disfunção erétil? ( )Não ( )Sim

Apresenta problemas oftálmicos?( )Uveíte ( )Xeroftalmia ( )outros \_\_\_\_\_

#### INSPEÇÃO GERAL:

Pele:

Dermatites?( )Infecciosa ( )Escabiose ( )Outras ( )Ausentes

Lesões maculo papulares? ( )Não ( )Sim

Nódulos? ( )Não ( )Sim

Eritrodermia generalizada? ( )Não ( )Sim

Palpação:

Gânglios:Linfadenopatias? ( )Não ( )Sim

Abomem:Hepatomegalia? ( )Não ( )Sim

Esplenectomia? ( )Não ( )Sim

DADOS RELATIVOS AOS COMUNICANTES:

Nº de gestações \_\_\_\_\_ Nº de partos \_\_\_\_\_ Nº de Abortos \_\_\_\_\_  
Amamentou? ( ) Não ( ) Sim Quanto tempo? \_\_\_\_\_  
Tem pais vivos? ( ) Mãe viva ( ) Mãe Falecida Motivo? \_\_\_\_\_  
( ) Pai vivo ( ) Pai Falecido Motivo? \_\_\_\_\_  
Nº de irmãos \_\_\_\_\_ Tem alguma patologia?  
Tem história de câncer na família? ( ) Não ( ) Sim Qual \_\_\_\_\_  
Utiliza Objetos(tesourinha, alicates de unha, gilete, escova dental) em comum? ( ) Não ( ) Sim  
Qual? \_\_\_\_\_  
Já fez /faz uso de barbeador, navalha em Salão de Beleza? ( ) Não ( ) Sim

RESULTADO DE EXAMES:

Hemograma:

Anemia(Hb↓10)	( ) Não ( ) Sim	Valor: _____
Flows cells	( ) Não ( ) Sim	Valor: _____
Leucocitose (↑ 10 000)	( ) Não ( ) Sim	Valor: _____
Leucopenia (↓ 5.000)	( ) Não ( ) Sim	Valor: _____
Plaquetopenia ( ↓ 140 000)	( ) Não ( ) Sim	Valor: _____
Linfócitos atípicos?	( ) Não ( ) Sim	Valor: _____

EXAMES DIRECIONADOS AO HTLV:

Teste sorológico anti-HTLV(Elisa)

Resultado Positivo→ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_

Resultado Negativo→ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_

**Teste de Western Blot**

Resultado positivo→ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_

Resultado Negativo→ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_

PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)

Resultado positivo→ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_

Resultado Negativo→ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_

EXAME DA MOTRICIDADE:

1. Atitude ( ) Normal ( ) Alterada

2. Equilíbrio:

Estático: Prova de Humberg

( ) Negativo ( ) positivo -Labirintico  
-Cerebelar  
-Sensitiva (tabética)

Dinâmico: ( )Marcha normal ( )Marcha alterada

3.Coordenação Motora:

Dedo/ Nariz ( )Sim ( )Não

Calcânhar/ Joelho ( )Sim ( )Não

4.Tônus muscular

( )Normal ( )Hipotonia ( )Hipertonia ( )Espasticidade ( )Rigidez

5.Reflexos:

Superficial:

Cutâneo Plantar (Babinski) ( )positivo ( )negativo

Cutâneo abdominal ( )Presente ( )Abolido Parcial

( )Abolido Total

Profundo

Membros superiores:

Tricipital ( )Exaltado ( )Abolido ( )Normal

Bicipital ( )Exaltado ( )Abolido ( )Normal

Estilo-radial ( )Exaltado ( )Abolido ( )Normal

Cúbito-pronador ( )Exaltado ( )Abolido ( )Normal

Membros inferiores:

Patelar ( )Exaltado ( )Abolido ( )Normal

Aquileu ( )Exaltado ( )Abolido ( )Normal

6.Exame da Sensibilidade:

Superficial:

Tátil,térmica,dolorosa ( )Presente ( )Ausente Todas

( ) Ausente Dissociadas

Profundo:

Posição dos seguimentos ( )Normal ( )Alterada

## APÊNDICE 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: **ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DO HTLV I E II EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS, PORTADORES DE PET/MAH E/OU DE LLcTA NO ESTADO DO-PARÁ.**

Instituições Envolvidas: Núcleo de Medicina Tropical (UFPA), Hospital Universitário João de Barros Barreto (UFPA), Instituto Evandro Chagas (IEC), Fundação HEMOPA.

#### Esclarecimento da Pesquisa

A pesquisa sobre HTLV visa um melhor conhecimento sobre a ocorrência de doenças associadas a este vírus em nossa região. Tais doenças podem comprometer o sistema nervoso, levando a uma paralisia das pernas, ou o sistema hematológico, provocando um câncer relacionado aos linfócitos. Caso o paciente seja portador do vírus HIV, a co-infecção pelo vírus HTLV poderá modificar o perfil de células CD4, importantes combatentes contra vários agentes infecciosos, levando a falsas interpretações do mesmo. Dependendo das manifestações clínicas do paciente, poderão ser realizados diversos exames para esclarecimento diagnóstico (aspirado de medula óssea, biópsia de pele, eletromiografia, além de exames de sangue de rotina). Parte do sangue colhido será estocado em congeladores para análises posteriores, caso necessitemos de mais informações para responder aos objetivos deste projeto. Se houver indicação, será oferecido um tratamento antiviral que consiste na utilização de interferon alfa e zidovudina (AZT). O paciente será acompanhado no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, por professores e especialistas de diversas áreas (infecçologia, dermatologia, hematologia e neurologia).

---

Rita Catarina Medeiros Sousa

Pesquisadora Responsável

Endereço: Av. Rodolfo Chermont 632, ap. 304, Belém  
Registro no CRM-PA: 5303

#### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre o projeto de pesquisa “ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DO HTLV I E II EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS, PORTADORES DE PET/MAH E/OU DE LLcTA NO ESTADO DO-PARÁ”, e que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo do mesmo, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame, além de fornecer informações sobre minha pessoa que constarão em uma ficha clínico-epidemiológica, as quais só poderão ser utilizadas em relatórios e publicações científicas. Belém,     /     /

---

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável

## ANEXO 2

### ESCALA PARA GRADUAÇÃO DE FORÇA MUSCULAR

- 0 – Nenhum movimento.
- 1 – Discreta contração muscular.
- 2 – Movimento completo sem a força da gravidade.
- 3 – Movimento contra a força da gravidade.
- 4 – Movimento completo contra a força da gravidade e contra certa resistência pelo examinador.
- 5 – Força normal.

## **ANEXO 3**

### **ESCALA DE REFLEXOS TENDINOSOS (MEYTHALER, 1999)**

- 0 – Ausente;
- 1 – Hiporreflexia;
- 2 – Normal;
- 3 – Hiperreflexia;
- 4 – Clônus esgotável (3 a 4 repetições);
- 5 – Clônus inesgotável.