
HTLV

GUIA DE MANEJO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HTLV

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais



GUIA DE MANEJO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HTLV

Brasília - 2013

© 2014 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é de responsabilidade da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

SAF Sul Trecho 2, Bloco F, Torre 1, Edifício Premium

CEP: 70070-600, Brasília – DF

E-mail: aids@aids.gov.br

Home Page: www.aids.gov.br

Organização:

Beatriz Bergamini Sossai

Fernanda Remígio Nunes

Marcelo Araújo de Freitas

Rodrigo Zilli Haanwinckel

Grupo Técnico Consultor sobre a Infecção pelo HTLV:

Adele Caterino de Araújo

Aluisio Augusto Cotrim Segurado

Bernardo Galvão Castro Filho

Denise Utsch

Ester Cerdeira

Jorge Simão do Rosário Casseb

Marcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro

Maria do Socorro Pombo de Oliveira

Paula Loureiro

Paula Magalhães

Ricardo Ishak

Sandra de Castro do Vale

Manoel Cabral da Silva Filho

Colaboradores:

Abelardo Queiroz-Campos Araújo

Ana Verena Galvão

Antônio Carlos Guedes

Edgard Marcelino de Carvalho

Fernando Augusto Proietti

Marcelo Grossi Araújo

Marcus Tullius T. Silva

Maria Fernanda Rios Grassi

Mittermayer Barreto Santiago

Regina Helena Rathsam-Pinheiro

Ilustrações/fotografias:

Edição:

Revisão ortográfica: Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico, capa e diagramação: Wellington B. de Mello

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	07
1.1 HISTÓRICO DOS RETROVÍRUS	07
1.2 DESCRIÇÃO E SITUAÇÃO TAXONÔMICA DO HTLV	09
2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E PREVENÇÃO NA INFECÇÃO PELO HTLV-1	13
2.1 TRANSMISSÃO	13
2.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	14
2.3 PREVENÇÃO	15
3. ASPECTOS CLÍNICOS DA INFECÇÃO PELO HTLV-1	19
4. LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO	21
4.1 QUANDO SUSPEITAR DE LLcTA?	21
4.2 COMO CARACTERIZAR CLINICAMENTE A LLcTA?	23
4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LLcTA	25
4.4 TRATAMENTO	26
5. ASPECTOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HTLV-1	27
5.1 PATOGENIA	27
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	27
5.3 DIAGNÓSTICO	30
5.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	31
5.5 TRATAMENTO	32
5.6 COMPLICAÇÕES	33
5.7 PREVENÇÃO	33
6. ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1	35
6.1 DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS MAIS COMUNS ASSOCIADAS AO HTLV-1 ...	35
6.2 QUANDO ENCAMINHAR AO OFTALMOLOGISTA UM PACIENTE COM HTLV-1	36
6.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1	36
6.4 TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS	36
7. MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS	39
7.1 CLASSIFICAÇÃO E PATOGÊNESE	39
7.2 LESÕES DERMATOLÓGICAS EM SOROPOSITIVOS ASSINTOMÁTICOS	39
7.2.1 ICTIOSE ADQUIRIDA	40
7.2.2 DERMATOFITOSSES	41
7.2.3 ESCABIOSE	41
7.2.4 DERMATITE SEBORREICA E DERMATITE ATÓPICA	41

7.3	DERMATITE INFECCIOSA ASSOCIADA AO HTLV-1	42
7.4	LESÕES DERMATOLÓGICAS NA PET/MAH	44
7.5	LESÕES DERMATOLÓGICAS NA LLCTA	44
8.	ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS/PSICOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1	49
8.1	DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS/PSICOLÓGICOS ASSOCIADOS AO HTLV-1	49
8.2	QUANDO SUSPEITAR DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS/ PSICOLÓGICOS EM UM PORTADOR DE HTLV-1	50
8.3	COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR	50
9.	MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM HTLV-1	53
9.1	DOENÇAS REUMATOLÓGICAS MAIS COMUNS ASSOCIADAS AO HTLV-1 ...	53
9.2	QUANDO ENCAMINHAR AO REUMATOLOGISTA UM PACIENTE COM HTLV-1	53
9.3	DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1	54
9.4	TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1	54
10.	COINFEÇÕES COM O HTLV-1	57
10.1	HELMINTOS E HTLV-1	57
10.1.1.	DIAGNÓSTICO DE HELMINTÍASE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1	58
10.1.2	TRATAMENTO DA ESTRONGILOIDÍASE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1	58
10.2	TUBERCULOSE E HTLV-1	60
10.2.1	QUANDO ENCAMINHAR AO PNEUMOLOGISTA UM PACIENTE COM HTLV-1	60
10.2.2	DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HTLV-1	61
10.2.3	TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HTLV-1	61
10.3	HIV E HTLV	63
10.3.1	INFLUÊNCIA DO HIV NA HISTÓRIA NATURAL DO HTLV	63
10.3.2	DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA	64
11.	TRANSMISSÃO VERTICAL DO HTLV	67
11.1	FATORES DE RISCO PARA TRANSMISSÃO VERTICAL	67
11.1.1	FATORES ASSOCIADOS À AMAMENTAÇÃO	67
11.1.2	FATORES OBSTÉTRICOS	68
11.1.3	FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HTLV-1 NA MÃE	69
11.1.4	OUTROS FATORES	70
12.	HTLV: INCAPACIDADES E REABILITAÇÃO	75

1. INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO DOS RETROVÍRUS

A história dos retrovírus mostra que o interesse médico pelos agentes infecciosos causadores de tumores teve início com a descrição da possível transmissibilidade do chamado sarcoma de Rous em aves, em 1911. A seguir, observou-se a associação de processos neoplásicos em diversos animais com os então recém-descritos agentes virais, o que gerou na comunidade científica uma grande expectativa de que algumas neoplasias humanas também pudessem estar associadas a infecções por esses agentes.

Os vírus e sua relação com o desenvolvimento de tumores passaram então a receber maior atenção e esforço de pesquisa, o que levou ao isolamento de inúmeros vírus animais oncogênicos, da família *Retroviridae* em particular. Estes permitiram o aprendizado de novos conceitos de interações entre um vírus e o hospedeiro, incluindo o avanço evolutivo representado pela integração dos ácidos nucleicos viral e celular, a transmissão vertical do vírus para a progênie do hospedeiro, a persistência viral e o processo de latência. Com os retrovírus foi possível também realizar descrições dos oncogenes (sequências de ácido nucleico que geram produtos capazes de induzir o aparecimento de neoplasias).

Em 1970, foi descrita a atividade de uma enzima que apresentava uma função (até então desconhecida na biologia celular) de leitura de um molde de RNA viral, intermediando a partir daí a síntese de uma molécula de DNA. Em decorrência dessa função, essa enzima (DNA polimerase dependente de RNA) recebeu a denominação genérica de transcriptase reversa (TR) e a sua presença em todos os seres desse grupo de agentes virais deu origem ao nome da família viral hoje conhecida como *Retroviridae*. A TR se forma nos vírions em brotamento a partir das células infectadas, de modo que recuperá-la a partir de um meio de células cultivadas implicaria a presença de infecção ativa por retrovírus.

Agentes virais da família *Retroviridae* foram sendo sucessivamente descritos a partir de isolados de peixes, répteis, aves e mamíferos (ainda que seu potencial patogênico tenha sido demonstrado, até então, de forma convincente apenas nas aves e mamíferos). O estudo de toda a variedade de neoplasias associadas aos retrovírus animais (linfomas, leucemias, sarcomas e, ocasionalmente, carcinomas) induziu ao desenvolvimento de uma metodologia de cultivo viral que foi de grande utilidade prática quando se buscou o isolamento do primeiro retrovírus humano.

Por volta da década de 70, a proposta de investigar a existência de retrovírus humanos havia se tornado impopular devido às inúmeras tentativas sem êxito de isolá-los, apesar do isolamento da transcriptase reversa em pacientes com casos raros de leucemia, o que sugeria fortemente a presença de retrovírus. Além da atmosfera de frustração, havia outros argumentos científicos, como a falta de

evidência de vírus associados à leucemia em primatas, a facilidade em isolar retrovírus de animais em contraste com a dificuldade que se experimentava com os possíveis retrovírus humanos e o fato de o soro humano ter a capacidade de lisar retrovírus animais na presença de complemento. Na tentativa de encontrar um vírus humano relacionado ao desenvolvimento de leucemia/linfoma, foram desenvolvidas técnicas para a detecção da transcriptase reversa, bem como para discriminá-la das DNA-polimerases celulares.

Um dos eventos decisivos para tornar possível o isolamento dos retrovírus em pacientes com leucemia e, posteriormente, com aids, juntamente com a capacidade de detectar a transcriptase reversa, foi a descoberta de um fator mitogênico das células T, depois chamado de interleucina-23.

A associação entre os retrovírus e neoplasias em seres humanos pôde ser feita com sucesso na década de 1980, nos Estados Unidos, quando se logrou isolar o primeiro retrovírus humano, o vírus linfotrópico de células T de humanos (*Human T lymphotropic virus*, HTLV), a partir de uma linhagem de células linfoblastoides, obtida de um paciente com linfoma cutâneo de células T nos EUA, e, a seguir, detectá-lo no soro de pacientes japoneses com quadros de leucemia/linfoma de células T de adultos, LLcTA (*adult T-cell leukemia/lymphoma*, ATcLL), em situações independentes. A LLcTA havia sido descrita como uma nova entidade clínica em Kyoto, Japão, em 1977.

No ano de 1982, foi isolado um segundo HTLV, a partir de um paciente com tricoleucemia. Métodos de cultivo *in vitro* e a caracterização biológica e molecular evidenciaram que se estava frente a dois agentes intimamente relacionados, porém distintos, que passaram a ser denominados HTLV-1 e HTLV-2, sendo este último bem menos patogênico que o primeiro. Posteriormente, foi definido o tropismo desses dois vírus para linfócitos T, CD4+ e CD8+, respectivamente.

A partir de estudos soropidemiológicos, foi possível mostrar o envolvimento do HTLV-1 com uma encefalomielopatia endêmica na região do Caribe, conhecida como Paraparesia Espástica Tropical, hoje referida como Mielopatia Associada ao HTLV-1, PET/MAH. Atualmente, o espectro de infecção, principalmente pelo HTLV-1, é traduzido sob a forma de doenças oculares, dermatológicas, urológicas, reumatológicas e psiquiátricas, além da interação com outros agentes infecciosos (de natureza viral e helmintos), causando quadros de doença mais grave em seres humanos. Além disso, mais recentemente, tem-se observado que outros sintomas neurológicos inespecíficos, como hiperreflexia, neuropatia periférica, disfunção erétil e bexiga hiperativa, ocorrem com mais frequência em indivíduos soropositivos para o HTLV.

Em 1983, foi isolado um retrovírus do linfonodo de um paciente com linfadenopatia generalizada persistente, condição que era reconhecidamente precursora da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids). A esse isolamento, seguiram-se experimentos demonstrando a transmissibilidade do novo vírus a células de pessoas saudáveis e diferenciando-o do HTLV. No ano seguinte, foi publicado um trabalho distinguindo esse agente tanto do HTLV-1 como do HTLV-2, ao qual se denominou HTLV-3. A seguir, foi demonstrada a sua relação causal com a aids e

apresentada a primeira geração de testes diagnósticos específicos para esse vírus, posteriormente denominado HIV (*Human Immunodeficiency Virus*).

Por apresentarem mecanismos de transmissão comuns, o HIV e o HTLV-1 e 2 podem, simultaneamente, infectar o mesmo hospedeiro, o que acontece com relativa frequência, em especial em populações específicas, como usuários de drogas intravenosas e profissionais do sexo. Alguns estudos mostram que a coinfeção HIV/HTLV-1 cursa com progressão mais rápida para aids, maior risco de desenvolvimento de complicações neurológicas, incluindo PET/MAH, leucemia e linfomas, e menor sobrevivência. No caso da coinfeção com HTLV-2, no entanto, não se evidenciou piora da progressão para aids, tendo sido relatado até mesmo algum efeito protetor, embora se tenha verificado que o HIV pode induzir o desenvolvimento de neuropatia e linfoma relacionados ao HTLV-2.

Estima-se que, atualmente, cerca de 20 milhões de pessoas estejam infectadas com o HTLV-1 no mundo, as quais se concentram em determinadas áreas da África, América Central e do Sul e Japão. Como aproximadamente 90% dos portadores são assintomáticos e suas complicações mais conhecidas e estudadas ocorrem em cerca de apenas 5% dos infectados, a infecção é tradicionalmente relacionada a uma baixa morbidade.

A patogênese da infecção tem sido associada a uma elevada carga viral e a uma exageração de resposta imune tipo I, conforme se pode constatar nos pacientes com PET/MAH e LLcTA, embora a história natural da doença ainda não tenha sido totalmente esclarecida.

1.2 DESCRIÇÃO E SITUAÇÃO TAXONÔMICA DO HTLV

Os HTLV-1/2 são agentes virais de tamanho médio (100-120 nm), pertencentes às espécies de vírus linfotrópicos de células T de primatas 1 e vírus linfotrópicos de células T de primatas 2 (*Primate T-lymphotropic virus 1 and Primate T-lymphotropic virus 2*), gênero *Deltaretrovirus*, família *Retroviridae*, e apresentam o seu genoma em duas moléculas de RNA de cadeia simples, iguais, com polaridade positiva. Como todos os retrovírus, o HTLV utiliza uma estratégia de replicação que o torna capaz de persistir no hospedeiro infectado e, conseqüentemente, permite a sua transmissão também pela via vertical, tal como ocorre com outros retrovírus de mamíferos.

O HTLV, juntamente com o STLV (*Simian T-cell Lymphotropic Virus*), é classificado como um deltarretrovírus. Estudos filogenéticos mostraram grande similaridade entre os dois vírus e a ampla distribuição geográfica do STLV contribuiu para a hipótese de que este último tenha sido introduzido em humanos em múltiplas ocasiões no passado.

Os retrovírus, de um modo geral, apresentam uma estrutura genômica com LTR-gag-pol-env-LTR ou LTR- δ gag-onc- δ env-LTR, enquanto que o HTLV apresenta uma estrutura genômica com LTR-gag-pol-env-pX-LTR. Além dos genes estruturais comuns aos retrovírus (gag, pro, env e pol), o HTLV possui uma região denominada de pX, possivelmente um gene transformador que seria responsável pela oncogênese, o qual exibe áreas de leitura (*open reading frames*, ORF) codificadoras de

proteínas como as reguladoras tax, rex e HBZ, além de outras com função ainda não totalmente definidas. O genoma viral ainda apresenta, em suas extremidades, duas regiões denominadas de LTR (*Long Terminal Repeats*), que constituem sequências repetitivas, sem função de codificação.

O conhecimento dos genes e suas expressões proteicas é importante para o entendimento da resposta imunológica do hospedeiro infectado, da patogênese e imunopatogênese das doenças associadas com a infecção pelo vírus e para a elaboração de testes de diagnóstico que detectem a infecção pelo HTLV. A estrutura diferenciada desse vírus, juntamente com suas propriedades transformadoras de células, distintas dos demais retrovírus, levaram à sua classificação em um novo grupo de retrovírus.

As regiões do genoma viral servem também para definir homologies entre os tipos e subtipos virais, os quais variam de acordo com a região analisada. A similaridade entre o HTLV-1 e o HTLV-2 é de 85% quanto à região do gene gag e de 65% quanto à região do gene env. A região LTR é comumente utilizada para a subtipagem dos dois tipos de HTLV. A heterogeneidade genética entre os dois vírus gera informações epidemiológicas úteis acerca da transmissão e da distribuição geográfica dos agentes.

Tabela 1. Alguns genes ativados pela proteína tax

Interleucinas 1, 2, 3 e 6 (IL1, IL2, IL3, IL6)
Fator de crescimento de colônia de macrófago/granulócito (GM-CSF)
Oncogenes c-fos, c-myc, c-sis
Vimentina
Proteína ligada ao paratormônio
Fator de crescimento tumoral – $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)
Antígeno de histocompatibilidade principal classe I (MHC <i>class I</i>)
Fator nuclear kB (NFkB)
Fator de crescimento neural (NGF)
Fator de necrose tumoral β (TNF- β)
Repetição terminal longa do HIV (HIV-LTR)

REFERÊNCIAS

- BASSANI, S.; LÓPEZ, M.; TORO, C. et al. Influence of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 2 coinfection on virological and immunological parameters in HIV Type 1-infected patients. **Clin. Infect Dis.**, [S.l.], v. 44, n. 1, p. 105-10, 2007.
- BEIKE, M. A. Retroviral coinfections: HIV and HTLV: Taking stock of more than a quarter century of research. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, [S.l.], v. 28, n. 2, p. 139-47, 2012.
- GALLO, R. C. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-I and HTLV-II. **Retrovirology**, [S.l.], v. 2, p. 17, 2005.
- JEANG, K. T. Retrovirology highlights a quarter century of HTLV research. **Retrovirology**, [S.l.], v. 2, p. 15, 2005.
- JOHNSON, J. M.; HARROD, R.; FRANCHINI, G. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukaemia/lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). **Int. J. Exp. Path.**, [S.l.], v. 82, p. 135-147, 2001.
- POETKER, S. K. W.; PORTO, A.; GIOZZA, S. P. et al. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV Type I infection. **J. Clin. Virol.**, [S.l.], v. 51, n. 1, p. 54-58, 2011.
- TAKATSUKI, K. Discovery of adult T-cell leukemia. **Retrovirology**, [S.l.], v. 2, p. 16, 2005.
- VAHLNE, A. A historical reflection on the discovery of human retroviruses. **Retrovirology**, [S.l.], v. 6, p. 40, 2009.
- YOSHIDA, M. Molecular approach to human leukemia: Isolation and characterization of the first human retrovirus HTLV-1 and its impact on tumorigenesis in Adult T-cell Leukemia. **Proc. Jpn. Acad.**, [S.l.], v. 86, n. 2, p. 117-30, 2010.

2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E PREVENÇÃO NA INFECÇÃO PELO HTLV-1

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) foi descrito em 1980, e, desde então, o conhecimento epidemiológico sobre ele tem evoluído. Sua distribuição geográfica está bem definida, embora não se tenha ainda esclarecido o motivo de existirem áreas de alta prevalência junto a regiões que apresentam baixa prevalência, às vezes no mesmo país. Os principais modos de transmissão foram descritos: sexo, sangue e transfusão de hemocomponentes infectados, embora ainda faltem melhor entendimento e conhecimentos mais detalhados sobre fatores promotores ou inibidores que parecem interferir em algumas vias de transmissão.

Está bem estabelecida a associação do HTLV-1 com a leucemia de células T do adulto (LLcTA), com a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (PET/MAH) e com a uveíte associada ao HTLV-1 (UAH). Entretanto, outras prováveis associações (doenças reumatológicas, pneumonia, disfunções do trato urinário, distúrbios psiquiátricos e aumento de susceptibilidade a doenças infecciosas) necessitam de mais e melhores estudos.

2.1 TRANSMISSÃO

Estima-se que cerca de 20 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HTLV-1. Dessas, aproximadamente 90% permanecerão assintomáticas ao longo de suas vidas. Esses indivíduos mantêm uma rede de transmissão silenciosa pela via sexual, sanguínea e vertical (da mãe para os filhos). Assim, O HTLV-1 pode ser transmitido por relações sexuais, agulhas ou seringas contaminadas, pelo leite materno e pela transfusão de sangue e seus derivados.

O aleitamento materno é a principal via de infecção vertical, ocorrendo em 20% a 30% dos lactentes amamentados por mães infectadas; o risco está associado com variáveis individuais, como, por exemplo, o tempo de amamentação. A transmissão intrauterina ou no período periparto ocorre em menos de 5% dos casos. A transmissão por meio do sexo é mais eficiente do homem para a mulher, de modo que a infecção revela-se mais elevada em mulheres.

A via de transmissão favorece o desenvolvimento de doenças específicas associadas ao HTLV-1. A leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA) correlaciona-se com o aleitamento materno, enquanto a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (PET/MAH) correlaciona-se com a transfusão de sangue. Casos de LLcTA pós-transfusão são excepcionais.

Outra característica dessa infecção é o aumento da soroprevalência com o avanço da idade. Possível explicação para esse fenômeno seria o acúmulo de indivíduos soroconvertidos às novas infecções pelo HTLV-1 ao longo do tempo. No contexto social, a infecção pelo HTLV-1 está associada a indicadores socioeconômicos e educacionais desfavoráveis, tanto em regiões endêmicas quanto em não endêmicas.

2.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A distribuição geográfica da infecção pelo HTLV-1 apresenta características peculiares: ocorre em bolsões, ou seja, áreas de grande prevalência do vírus contornadas por outras de prevalência bem mais baixa. O maior volume de dados sobre os aspectos epidemiológicos e clínicos associados ao HTLV-1 provém do Japão, África, ilhas caribenhas e América Central e do Sul, que são as áreas de maior prevalência do vírus no mundo. As regiões que apresentam mais de 5% de soropositividade para o HTLV-1 são consideradas de alta prevalência; entre 5% e 1%, de média prevalência; e menos de 1%, de baixa prevalência para o HTLV-1.

O Japão é considerado a primeira área conhecida como endêmica para o HTLV-1. Nesse país, a soroprevalência estimada para a população geral varia desde a completa ausência do vírus até áreas endêmicas que atingem 37% de soropositividade, a exemplo do sudoeste da ilha de Shikoku, Kyushu, Okinawa. Outro agrupamento foi observado ao norte da região de Hokkaido, com 45% da população infectada pelo HTLV-1, embora o restante da área apresente soroprevalência baixa. Pequenos agrupamentos com prevalência abaixo de 1%, considerada relativamente baixa para a região, foram descritos no nordeste do arquipélago. Outros países da Ásia, como a Coreia, Taiwan e a República Popular da China, não apresentam soroprevalência elevada.

O Caribe constitui a segunda área endêmica mais estudada. Na Jamaica, observa-se uma soroprevalência em torno de 5%. Na África, um estudo realizado em sete países demonstrou uma tendência de aumento da soroprevalência do norte para o sul, variando de 0,6% no Marrocos a 17% na Tanzânia.

Na Europa, a soroprevalência mostra-se baixa, restrita a certos grupos, que migraram de áreas endêmicas. A França apresenta soroprevalência de 0,0039% entre doadores de sangue. Na América do Norte, a soroprevalência mostrou-se também baixa. Nos Estados Unidos, em um estudo realizado com amostras de sangue de oito diferentes hemocentros, totalizando 39.898 doadores avaliados, a soroprevalência foi de 0,025%. Na Austrália, a prevalência entre doadores de sangue é baixa. No nordeste do território, um agrupamento com prevalência de 14% entre aborígenes foi descrito.

Na América do Sul, um estudo realizado na Venezuela determinou soroprevalência de 6,8% em uma amostra da população geral, sendo a taxa uniforme nas diferentes regiões do país. Já na Colômbia, demonstrou-se diferença de soroprevalência entre indivíduos que viviam na área costeira, cuja taxa foi de 4,3%, e na área montanhosa, que foi de 0,6%. No Chile, observou-se prevalência de 0,73% entre 954 doadores de sangue, e na Argentina, de 0,07% em 12.891 doadores.

No Brasil, um estudo utilizando metodologia única de coleta, transporte e testes de 5.842 amostras para o HTLV-1/2 detectou a seguinte soropositividade nas capitais: Manaus, 0,08%; Recife, 0,33%; Salvador, 1,35%; Rio de Janeiro, 0,33%; e Florianópolis 0,08%, sendo a prevalência média brasileira de 0,41%. Em São Paulo, entre 351.639 doadores aptos à doação, 0,30% foram positivos para o HTLV-1/2. Em Minas Gerais, a soroprevalência para o HTLV-1/2 foi de 0,32% dentre 1.877 doadores considerados aptos à doação.

No Brasil, a infecção pelo HTLV-1 tem o padrão mundial de características epidemiológicas: a soropositividade aumenta com a idade, apresentando-se maior em indivíduos com comportamento de risco para adquirir doenças sexualmente transmissíveis, em pacientes politransfundidos e em usuários de drogas endovenosas. Enfim, no Brasil, o HTLV-1 encontra-se presente em todas as regiões, com menor prevalência nos extremos norte e sul e maior no sudeste e no estado da Bahia. A soroprevalência média encontrada entre doadores aptos à doação é cerca de 20 a 100 vezes maior do que aquela relatada para os Estados Unidos e Europa.

2.3 PREVENÇÃO

Não existe vacina preventiva para a infecção por HTLV-1, e o prognóstico das doenças a ele associadas (LLcTA e PET/MAH) é muito ruim, em termos de sobrevida e qualidade de vida. O custo financeiro e social para o indivíduo, sua família e o sistema de saúde é muito alto nos casos de PET/MAH, doença progressiva de longa duração. Portanto, intervenções em saúde pública, tais como aconselhamento e educação dos indivíduos e comunidades com alta vulnerabilidade são de fundamental importância.

A triagem de doadores de sangue tem-se mostrado uma estratégia eficiente na prevenção da transmissão do HTLV-1. As transfusões de sangue ainda representam um risco para infecção pelo HTLV-1 em muitos países da África, como também em outras áreas menos desenvolvidas que não possuem políticas públicas apropriadas e infraestrutura para serviços de transfusão. No Brasil, estudos têm evidenciado que o risco residual de algumas infecções virais transmitidas por transfusões é bem mais alto que o relatado em países da Europa e América do Norte. Mesmo considerando que a prevalência de doadores HTLV positivos nos serviços de hemoterapia brasileiros vem diminuindo, as taxas permanecem muito superiores às descritas entre doadores nos EUA e Europa.

Se a janela imunológica para a infecção por HTLV-1/2 na população de doadores com infecção recente for tão longa como a evidenciada em receptores de hemocomponentes celulares, então o risco residual não deve ser subestimado. Sendo o Brasil uma região endêmica para HTLV-1/2, a triagem obrigatória para HTLV-1/2 em serviços de hemoterapia no Brasil identifica portadores assintomáticos desses vírus e permite exclusões permanentes de tais doadores, constituindo importante medida de prevenção direta da disseminação da infecção. Considerando a prevalência variável de doadores positivos para HTLV-1/2 nos bancos de sangue das diferentes regiões brasileiras e o frequente relato de transfusão entre os pacientes portadores de PET/MAH no país, a triagem sorológica provavelmente tem prevenido a ocorrência de PET/MAH. Partindo-se do doador ou receptor identificados na triagem sorológica ou em estudos de hemovigilância, o aconselhamento e a informação aos familiares e contatos vulneráveis à infecção são de fundamental importância na prevenção da disseminação secundária desses vírus por via sexual e vertical.

Prevenir a transmissão materno-infantil terá provavelmente o mais significativo impacto na redução das doenças associadas ao HTLV-1. A triagem para HTLV-1 no pré-natal deve ser implantada em áreas geográficas específicas, combinada

com aconselhamento a mães soropositivas em relação à transmissão do vírus por meio da amamentação natural. Entretanto, em muitas áreas endêmicas, a interrupção da amamentação natural pode ter impacto na saúde pessoal e coletiva, tais como ocorrência de desnutrição e aumento da mortalidade infantil. Políticas de saúde pública devem considerar esses efeitos adversos em países menos desenvolvidos e recomendar alimentação alternativa para crianças sob risco de adquirir a infecção pelo leite materno.

As recomendações para prevenção da transmissão sexual devem ser enfatizadas, incluindo o uso de preservativos em todas as relações sexuais. Finalmente, o aconselhamento aos usuários de drogas injetáveis (UDI) e a implantação de políticas de redução de danos podem ser medidas eficazes para reduzir a infecção pelo HTLV-1 nessa população altamente vulnerável. Problemas psicossociais como depressão, aumento da ansiedade, dificuldade em estabelecer e manter relacionamentos, medo ou culpa em relação à gravidez podem ser os mais frequentes efeitos colaterais associados ao diagnóstico da infecção pelo HTLV-1. Portanto, o acesso ao aconselhamento adequado e às informações corretas é de fundamental importância para os indivíduos soropositivos para o HTLV-1.

REFERÊNCIAS

- ASHER, D. M.; GOUDSMIT, J.; POMEROY, K. L. et al. Antibodies to HTLV-1 in donors in populations of the southwestern pacific. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 26, p. 339-51, 1988.
- BARBARA, J.; MOORE, M. C.; HEWITT, P. E. Prevalence of antibodies to HTLV in blood donors in north London. **BMJ**, [S.l.], v. 320, p. 650, 2000.
- BASTIAN, I.; HINUMA, Y.; DOHERTY, R. R. HTLV-I among Northern Territory Aborigines. **Med. J. Aust.**, [S.l.], v. 159, p. 12-16, 1993.
- BIGGAR, R. J.; NG, J.; KIM, N. et al. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T-cell lymphotropic virus type I. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 193, p. 277-82, 2006.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) and the U.S.P.H.S. Working Group. Guidelines for counseling persons infected with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II) infection. **Ann. Intern. Med.**, [S.l.], v. 118, p. 448-54, 1993.
- COUROUCÉ, A. M.; PILLONEL, J.; LEMAIRE, J. M. et al. Seroepidemiology of HTLV I/II in universal screening of blood donations in France. **AIDS**, [S.l.], v. 7, p. 841-7, 1993.
- DE THÉ, G.; KAZANJI, M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials? **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, [S.l.], v. 13, p. 191-8, 1996.
- FUJITO, T.; NAGATA, Y. HTLV-I transmission from mother to child. **J. Reprod. Immunol.**, [S.l.], v. 47, p. 197-206, 2000.
- GONÇALVES, D. U.; PROIETTI, F. A. RIBAS, J. G. et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1 associated diseases. **Clin. Microbiol. Rev.**, [S.l.], v. 23, n. 3, p. 577-89, 2010.
- HINUMA, Y.; KOMODA, H.; CHOSA, T. et al. Antibodies to adult T-cell leukemia-virus associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nation-wide seroepidemiologic study. **Int. J. Cancer.**, [S.l.], v. 29, p. 631-35, 1982.

- ISHIDA, T.; YAMAMOTO, K.; OMOTO, T. et al. Prevalence of a human retrovirus in native Japanese: evidence for a possible ancient origin. **J. Infect.**, [S.l.], v. 11, p. 153-7, 1985.
- MANNS, A.; BLATTNER, W. A. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. **Transfusion**, [S.l.], v. 31, p. 67-75, 1991.
- MERINO, F.; ROBERT-GUROFF, M.; CLARK, J. et al. Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. **Int. J. Cancer.**, [S.l.], v. 34, p. 501-6, 1984.
- MOLONEY, E. M.; RAMIREZ, H.; LEVINE, A. et al. A survey of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) in the South-Western Colombia. **Int. J. Cancer.**, [S.l.], v. 44, p. 419-23, 1989.
- MURPHY, E. L.; BLATTNER, W. A. HTLV-I associated leukemia: a model for chronic retroviral diseases. **Ann Neurol.**, [S.l.], v. 23, p. S174-80, 1988.
- MURPHY, E. L.; FIGUEROA, J. P.; GIBBS, W. N. et al. Human immunodeficiency virus (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. Demographic determinants. **Am. J. Epidemiol.**, [S.l.], v. 133, p. 1114-24, 1991.
- NAMEN-LOPES, M. S.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, [S.l.], v. 30, p. 229-240, 2008.
- OSAME, M.; JANSSEN, R.; KUBOTA, H. et al. Nationwide survey of HTLV-I associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. **Ann. Neurol.**, [S.l.], v. 28, p. 50-6, 1990.
- PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; CATALAN-SOARES, B. C. et al. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. **Oncogene**, [S.l.], v. 24, p. 6058-68, 2005.
- RIBEIRO, M.; CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, F. A. Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1 e HTLV-2. **Cad. Hemominas**, [S.l.], n. XV, p. 89-106, 2010.
- SARIM, S. G.; FANG, C.; WILLIAMS, A. Retroviral infections transmitted by blood transfusion. **Yale J. Biol. Med.**, [S.l.], v. 60, p. 353-60, 1990.
- YOSHIDA, M.; MIYOSHI, I.; HINUMA, Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, [S.l.], v. 79, n. 6, p. 2031-2035, 1982.
- ZENG, Y.; XY, L.; FANG, J. et al. HTLV antibody in China. **Lancet** [S.l.], v. 1, p. 799-80, 1984.

3. ASPECTOS CLÍNICOS DA INFECÇÃO PELO HTLV-1

As doenças associadas ao HTLV-1 apresentam diferenças quanto à forma clínica, evolução e resposta terapêutica, em comparação com as apresentadas por pacientes soronegativos para esse vírus. Chama a atenção a importância desse conhecimento nas diversas especialidades médicas, com o intuito de incluir essa suspeita diagnóstica na prática clínica diária.

Sabe-se que o HTLV-1 altera a resposta imune do hospedeiro a infecções de diversas naturezas, pois ataca principalmente os linfócitos T-CD4+ *helper*, que têm um papel central na resposta imune adaptativa, seja aumentando a susceptibilidade a essas infecções ou alterando sua evolução. Várias síndromes e doenças têm sido associadas ao HTLV-1; dentre elas, destacam-se a leucemia/linfoma de células T do adulto, a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1, a uveíte, a ceratoconjuntivite seca, dermatite infecciosa, alterações psiquiátricas/psicológicas e doenças reumatológicas, indicando o envolvimento multissistêmico dessa doença. A Tabela 1 resume as manifestações clínicas associadas ao HTLV-1.

Tabela 1. Manifestações clínicas na infecção pelo HTLV-1

SISTEMA/ÓRGÃO	
Sangue	Leucemia/linfoma de células T do adulto
Sistema nervoso	Mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical Vasculite Neuropatia periférica Doença do neurônio motor Encefalomielite Degeneração espinocerebelar Disautonomia Paquimeningite hipertrófica
Músculo	Polimiosite
Olho	Uveíte
Pulmão	Alveolite
Pele	Dermatite infecciosa Foliculite decalvante Escabiose crostosa
Articulação	Artrite
Tireoide	Tireoidite
Bexiga/próstata	Cistite e prostatite
Comprometimento Sistêmico	Síndrome de Sjögren Doença de Behçet

4. LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO

A leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA) é uma neoplasia de linfócitos T maduros, associada à infecção pelo HTLV-1. Ocorre mais frequentemente em regiões nas quais a infecção pelo HTLV-1 é endêmica, tendo sido inicialmente descrita no Japão e, subsequentemente, no Caribe, em países da América do Sul, como Brasil, Colômbia, Peru, Argentina e em emigrantes de origem africana e caribenha na Europa e Estados Unidos da América. A verdadeira prevalência da LLcTA pode estar subestimada por motivos variados: a curta sobrevida nas formas aguda ou linfomatosa, a não diferenciação diagnóstica em relação a outras doenças linfoproliferativas e a dificuldade de se confirmar o diagnóstico por técnicas laboratoriais especializadas na forma indolente (*smoldering*), pouco disponíveis em países em desenvolvimento, o que pode atrasar o reconhecimento diagnóstico.

Trata-se de uma doença agressiva, com sobrevida inferior a 12 meses nos casos classificados como agudos. A incidência cumulativa de LLcTA entre portadores de infecção por HTLV-1 é estimada em 1% a 5% para ambos os sexos em áreas endêmicas, após um longo período de latência, se a infecção viral ocorrer em uma fase precoce da vida. No Brasil, a média de idade dos pacientes com LLcTA é de 40 anos. As formas clínicas mais reconhecidas pelos especialistas são a aguda e a linfomatosa (85%), seguidas das formas menos diagnosticadas, crônica e *smoldering* (15%).

4.1 QUANDO SUSPEITAR DE LLcTA ?

Os principais sintomas e sinais da LLcTA são astenia, dor abdominal, tosse, artropatia, ascite, diarreia e episódios de infecções repetidas, que podem ser observados durante o acompanhamento de indivíduos infectados com HTLV-1. Em alguns casos, ascite, derrame pleural e lesões osteolíticas são os primeiros sinais clínicos encontrados. A apresentação inicial da doença pode ser uma hipercalcemia de origem não identificada, com os seguintes sinais: constipação, anorexia, náusea e vômitos, dor abdominal, íleo paralítico, insuficiência renal, confusão mental, delírio, estupor, coma, taquicardia e arritmia cardíaca.

As manifestações clínicas e laboratoriais iniciais que podem ser indicativas de um processo onco-hematológico, durante o curso da infecção por HTLV-1, podem ser reconhecidas por meio dos seguintes achados:

- * Lesões de pele persistentes;
- * Linfadenopatia e alargamento de mediastino (diferente de linfadenite satélite benigna);
- * Aparecimento de hepatoesplenomegalia;

- * Artropatia persistente (excluindo processo autoimune prévio);
- * Linfocitose persistente (mesmo com leucometria normal);
- * Presença de linfócitos com morfologia atípica, incluindo *flower cells*, células linfocitárias com núcleos polilobulados, características dessa neoplasia;
- * Eosinofilia com leucocitose;
- * Infiltração pulmonar intersticial;
- * Hipercalcemia sem uma etiologia evidente;
- * Elevação das dosagens bioquímicas de alfa-2 microglobulina, desidrogenase láctica (DHL), alteração de perfil imunofenotípico de linfócitos T circulantes (aumento de células CD4+/CD25+ e diminuição de CD8+/CD56+);
- * Estrongiloidíase refratária a tratamento habitual.

O critério para definição de caso apresenta-se no Quadro 1, a seguir.

Quadro 1: Critério de definição de caso para a LLcTA

CRITÉRIO CLÍNICO E LABORATORIAL	
Hipercalcemia	1 ponto
Lesões de pele	1 ponto
Fase leucêmica	1 ponto
CRITÉRIO LABORATORIAL	
Leucemia ou linfoma de células T	2 pontos
Anticorpo anti-HTLV-1	2 pontos
Achados na tomografia computadorizada (TC)	1 ponto
Células tumorais positivas para HTLV-1	2 pontos
CLASSIFICAÇÃO DA LLcTA	
Clássica	> ou = 7 pontos
Provável	5 ou 6 pontos
Possível	3 ou 4 pontos
Inconsistente	< 3 pontos

EXCLUSÃO:

O critério de exclusão é para os linfomas de células B, linfoma nodular ou folicular, linfoma linfoblástico e linfoma linfocítico.

4.2 COMO CARACTERIZAR CLINICAMENTE A LLcTA?

As formas clínicas da LLcTA se classificam em quatro subtipos: aguda, linfomatosa, crônica e *smoldering* (forma mais indolente da doença).

Ao lado dessas, reconhece-se um estágio clínico *borderline*, entre a ausência de sintomas e a LLcTA clássica, denominado como fase pré-LLcTA. Esse estágio intermediário caracteriza-se pela monoclonalidade da inserção proviral do HTLV-1 no linfócito T.

Nas formas clínicas mais agressivas da LLcTA (aguda e linfomatosa), o paciente apresenta piora do estado geral, sinais de síndrome tumoral, caracterizada por linfadenomegalias, hepatoesplenomegalia, lesões de pele, lesões ósseas, lesões viscerais múltiplas ou infiltração pulmonar. A hipercalemia, decorrente da reabsorção óssea pelos osteoclastos, ocorre em 50% dos casos. Os pacientes com LLcTA são geralmente imunodeficientes, com predisposição a infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e virais oportunistas. A sobrevida na grande maioria dos casos não ultrapassa nove meses, mesmo em vigência de tratamento. A forma linfomatosa é semelhante a qualquer tipo de linfoma, envolvendo as cadeias ganglionares superficiais ou profundas (com destaque para o alargamento mediastinal), às vezes com comprometimento extranodal, lesões de pele e ausência de células malignas circulantes.

Quando o paciente cursa com as formas *smoldering* ou crônica de LLcTA, não existe massa tumoral, os sintomas são mais inespecíficos e o curso clínico é menos agressivo. O envolvimento cutâneo predomina, podendo haver pápulas, placas, tumores ou eritrodermia de longa evolução. A evolução natural desses subtipos é a agudização do quadro.

A estrogiloidíase é frequentemente associada tanto ao estágio de portador do HTLV-1 como a todos os subtipos da LLcTA.

É importante ressaltar que alguns pacientes apresentam, como primeiros sinais e sintomas de LLcTA, manifestações decorrentes da hipercalemia, tais como taquicardia e/ou arritmia cardíaca, sonolência, confusão mental, letargia, diminuição do fluxo urinário e/ou insuficiência renal. O Quadro 2 apresenta um resumo dos achados clínicos caracterizados por subtipos da LLcTA.

Quadro 2: Resumo dos achados clínicos da LLcTA caracterizados por subtipo

ACHADOS CLÍNICOS	SINAIS/SINTOMAS	Subtipos da LLcTA			
		CRÔNICA	INDOLENTE	AGUDA	LINFOMA
Astenia	Falta de ânimo	Frequente	Frequente	Frequente	Frequente
Dor abdominal	Pode ser secundária à hipercalcemia ou massas abdominais (compressão)	Sim	Não	Não	Não
Lesões de pele	Eritrodermia, nódulos, pápulas, tumores	39%	Não	Variável	Variável
Linfadenopatia e alargamento do mediastino	Linfonodos palpáveis em vários sítios	60%	98%	Não	Não
Infiltração de medula óssea	Presença de células da LLcTA em flor, apresentando ou não fibrose	25%	Não	Moderada	Variável
Hepatomegalia	Fígado palpável	26%	Variável	Moderada	Não
Esplenomegalia	Baço palpável	22%	Variável	Moderada	Não
Complicações infecciosas	Estrongiloidíase, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , citomegalovírus e <i>mycobacterium</i>	Frequente	Raro	Variável	Variável
Lesões pulmonares	Infiltração por infecções oportunistas em pulmões/expectoração e exame radiológico anormal	-	Raro	Raro	Frequente
Lesões ósseas	Lesões líticas secundárias a descalcificação	30%	Raro	Raro	Raro
Lesões oculares	Infiltração de retina por linfócitos anormais, uveítes	Raro	Não	Não	Não
Ascite	Líquido ascítico em cavidade peritoneal	Moderado	Não	Não	Não
Hipercalcemia	Constipação, anorexia, náusea e vômitos, dor abdominal, íleo paralítico, insuficiência renal, confusão mental, delírio, estupor e coma. Taquicardia, arritmia cardíaca	32%	Raro	Não	Não
Eosinofilia	Aumento de eosinófilos no sangue periférico	Frequente	Raro	Raro	Raro

Fonte: Pombo de Oliveira, 1999; Shimoyama, 1991.

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LLcTA

Para o diagnóstico de LLcTA, é necessário que o paciente apresente características laboratoriais que preencham os seguintes critérios:

- * Anticorpos anti-HTLV-1 por teste sorológico (ELISA e Western Blot);
- * Presença de células malignas de origem linfóide em sangue periférico ou linfonodo;
- * Células malignas de linhagem T (CD2+, CD3+, CD4+/CD25+), demonstradas por citometria de fluxo;
- * Integração do DNA proviral do HTLV-1 em padrão monoclonal.

O exame morfológico das células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal de alerta para o diagnóstico da LLcTA. Os linfócitos são caracterizados por um acentuado pleomorfismo, irregularidades nucleares e condensação de cromatina nuclear. As células mais típicas da LLcTA são linfócitos de tamanho médio com núcleos polilobulados, denominados células em flor (*flower cells*). O citoplasma é frequentemente escasso e o núcleo irregular pode apresentar esboços de nucléolos. As células grandes são semelhantes a imunoblastos com citoplasma basofílico e cromatina nuclear delicada, com nucléolos proeminentes e aberrantes.

Os aspirados de medula óssea (mielograma) apresentam normalmente pequena infiltração de linfócitos polilobulados.

As dosagens de cálcio sérico e DHL são indispensáveis na avaliação dos pacientes. A hipercalcemia pode ser uma complicação fatal em cerca de 37% dos pacientes com LLcTA aguda. A DHL apresenta-se elevada em cerca de 80% dos casos na apresentação inicial da doença, sendo importante na caracterização dos subtipos crônico e *smoldering*.

Um painel de anticorpos monoclonais deverá ser utilizado para a caracterização imunofenotípica da LLcTA. As células expressam a maioria dos marcadores de células T: (CD2, CD7, CD3, CD5 e CD4), além de antígenos de ativação celular (CD38, CD30, HLA-DR e CD25). As células da LLcTA são em sua maioria CD4+/CD8- e a coexpressão ou a falta de expressão desses dois antígenos é rara.

Histologicamente, a LLcTA normalmente apresenta-se como um linfoma difuso, composto por células com polimorfismo e pleomorfismo nuclear. Grandes células e/ou imunoblastos podem ser a população predominante, enquanto, em outros casos, há uma mistura de células pequenas, médias e grandes. Não há um padrão histológico arquitetural patognomônico para o diagnóstico de LLcTA e existe um grau de superposição com achados histopatológicos de outros linfomas de células T. Convém ressaltar que outros tipos de linfoma com diferentes características histológicas foram descritos em associação ao HTLV-1, especialmente os linfomas de pele CD30+ e a micose fungoide.

MARCADORES PROGNÓSTICOS INDICADOS	OUTROS FATORES ADICIONAIS ASSOCIADOS AO PÉSSIMO PROGNÓSTICO
<ul style="list-style-type: none"> * Classificação de <i>performance</i> avançada; * Desidrogenase láctica elevada; * Idade maior que 40 anos; * Ocorrência de mais de três lesões em órgãos e hipercalcemia; * Níveis elevados de CD25. 	<ul style="list-style-type: none"> * Trombocitemia; * Eosinofilia; * Infiltração de medula óssea; * Interleucina 5 elevada no soro; * Expressão de CCC4 receptor; * Presença da mutação p53; * Detecção da deleção p16.

4.4 TRATAMENTO

Nos pacientes com as formas crônica e *smoldering* da LLcTA, não existem evidências de que um tratamento com quimioterápicos vá evitar a transformação aguda. Ao contrário, devido ao estado de deficiência imune, o tratamento poderá aumentar a morbidade, com episódios de infecções oportunistas. Os principais fatores prognósticos para a LLcTA são o estado geral e a idade do paciente, a extensão do comprometimento clínico e os níveis séricos de cálcio e de DHL.

As formas aguda e linfomatosa da LLcTA são tratadas com poliquimioterapia em diversas combinações, sem, contudo, verificar-se aumento da sobrevida dos pacientes. Os principais obstáculos ao sucesso do tratamento poliquimioterápico são: (1) resistência às drogas; (2) imunodeficiência, com consequentes infecções oportunistas; e (3) complicações clínicas da hipercalcemia, volumosas massas tumorais, disfunções hepática e renal.

Nos casos com lesões de pele, em pacientes com LLcTA *smoldering*, a fotoquimioterapia extracorpórea tem sido usada com benefícios estéticos.

O transplante de medula óssea alogeneico é indicado para a população de pacientes jovens, abaixo de 50 anos, que representa uma minoria entre os pacientes com LLcTA.

Ações corretivas quanto à hipercalcemia se fazem necessárias com hiper-hidratação (3 L/m² dependendo da gravidade da desidratação e da tolerância do sistema cardiovascular), além do uso de bifosfanatos e calcitonina nas doses padronizadas.

As principais complicações secundárias ao tratamento e ao estado imunológico dos pacientes são: infecção de pele por vários fungos, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, pneumonia intersticial, coagulopatia intravascular disseminada, meningite criptocócica, taquicardia supraventricular e estrogiloidíase disseminada.

Pacientes com LLcTA necessitam de profilaxia primária e secundária para parasitoses, em especial estrogiloidíase, fungos, pneumocistose e infecções virais. Recomenda-se introduzir profilaticamente tratamento para parasitoses; baixas doses de cotrimoxazol, aciclovir oral e antifúngicos orais são indicadas para essa finalidade.

5. ASPECTOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HTLV-1

Dois anos após a descoberta do HTLV-1, o HTLV-2 foi isolado em um paciente com leucemia de células cabeludas. Esse retrovírus é mais prevalente entre UDI e em alguns grupos indígenas da América do Sul e Central. Existem poucas evidências em relação à associação entre o HTLV-2 e doenças neurológicas, pois a maioria dos relatos diz respeito a UDI ou pacientes coinfectados com o HIV. Por causa dessa incerteza e pelo fato de a principal doença neurológica associada ao HTLV-1 ser a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH), apenas esta será abordada no presente capítulo.

Embora a infecção pelo HTLV-1 seja persistente, a despeito de uma resposta imune detectável, apenas 2% a 3% dos infectados desenvolvem PET/MAH. A maioria dos estudos sobre genotipagem do HTLV-1 não demonstrou associação entre variantes do vírus e o risco de desenvolver PET/MAH. Fatores comprovadamente associados com um maior risco de desenvolver PET/MAH são altos títulos de anticorpos, alta carga proviral e ser do sexo feminino. Estudos imunogenéticos revelam que indivíduos que possuem o gene HLA-A02* têm menor carga proviral e, consequentemente, menor chance de desenvolver PET/MAH.

5.1 PATOGENIA

Existem três hipóteses para explicar a neuropatogenia da PET/MAH. Na primeira hipótese (teoria da toxicidade direta), as células gliais infectadas pelo HTLV-1 expressariam antígenos virais na sua superfície. Células T citotóxicas CD8+ específicas contra o HTLV-1 cruzariam a barreira hematoencefálica e destruiriam as células gliais infectadas. Na segunda hipótese, um antígeno próprio da célula glial seria confundido com algum antígeno viral. Os linfócitos T-CD4 *helper* presentes no sistema nervoso central (SNC) confundiriam, então, tal célula glial com um elemento estranho, por meio de uma reação autoimune que resultaria na morte celular (teoria da autoimunidade). Recentemente, foi identificada uma proteína neuronal (hnRNP-A1) que apresenta reação cruzada com a proteína viral tax. Dessa forma, esse modelo de mimetismo molecular pode ter algum papel na patogênese da PET/MAH. A última teoria (teoria do dano circunstancial) diz que o linfócito T-CD4+ infectado e o linfócito T citotóxico CD8+ específico antitax migrariam para o SNC e interagiriam ali. Essa interação resultaria na liberação de citocinas, com consequente lesão glial.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O diagnóstico de PET/MAH baseia-se em dados clínicos e laboratoriais. O paciente deve apresentar sinais e sintomas inequívocos de mielopatia, associados à presença dos anticorpos contra o vírus no sangue e liquor (LCR). Os critérios diagnósticos propostos pela OMS estão resumidos na Tabela 1. Esses critérios não devem ser usados de maneira rígida, mas como diretrizes gerais.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para PET/MAH

CRITÉRIOS CLÍNICOS	
<i>O quadro clínico típico da paraparesia espástica crônica nem sempre está presente quando o paciente se apresenta pela primeira vez ao examinador. Um único sinal clínico (ou sintoma) pode ser uma evidência precoce de PET/MAH.</i>	
<i>Sexo e idade</i>	Na maioria das vezes é esporádica e ocorre em adultos; ocasionalmente pode ser observada na infância ou adolescência; predominância no sexo feminino.
<i>Início</i>	Normalmente insidioso, mas pode ser súbito.
<i>Principais manifestações clínicas</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paraparesia espástica crônica de lenta progressão, às vezes com estabilização após progressão inicial. 2. Paresia dos membros inferiores mais acentuada em grupamentos musculares proximais. 3. Distúrbio vesical precoce; constipação geralmente tardia; impotência ou diminuição da libido são comuns. 4. Sintomas sensitivos tais como parestesias ou queimações são mais proeminentes do que os sinais físicos objetivos. 5. Lombalgia com irradiação para os membros inferiores é comum. 6. Hipopalestesia ou apalestesias, com a noção da posição segmentar geralmente preservada. 7. Hiperreflexia dos membros inferiores, frequentemente com <i>clonus</i> e Sinal de Babinski. 8. Hiperreflexia dos membros superiores; sinais de Hoffmann e Tromner positivos; paresia geralmente ausente. 9. Reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes.
<i>Achados neurológicos menos frequentes</i>	Sinais cerebelares, atrofia óptica, surdez neural, nistagmo, outros déficits de nervos cranianos, tremor distal dos membros superiores, hipo ou arreflexia dos reflexos aquileus. Convulsões, déficits cognitivos, demência ou alterações do nível de consciência são raros.
<i>Outras manifestações neurológicas associadas à PET/MAH</i>	Atrofia muscular, fasciculações (raras), polimiosite, neuropatia periférica, polirradiculopatia, neuropatias cranianas, meningites e encefalopatia.
<i>Manifestações sistêmicas associadas ou não à PET/MAH</i>	Alveolite pulmonar, uveíte, síndrome de Sjögren, artropatia, vasculite, ictiose, crioglobulinemia, gamopatia monoclonal, LLcTA.
CRITÉRIOS LABORATORIAIS	
<ul style="list-style-type: none"> * Presença de antígenos ou anticorpos contra o HTLV-1 no sangue e no LCR. * Possível ocorrência de pleocitose linfocítica leve no LCR. * Possível presença de linfócitos lobulados no sangue e/ou LCR. * Possível ocorrência de aumento leve a moderado de proteína no LCR. * Quando disponível, isolamento viral realizado a partir do LCR ou sangue. 	

A PET/MAH é uma doença crônica, habitualmente de início lento e progressivo. Ocasionalmente, podem-se observar casos de evolução mais rápida ou até de melhora (embora não de cura) espontânea. O risco de desenvolver PET/MAH varia de 0,25% a 2,4% entre os portadores do HTLV-1. Os pacientes com baixos títulos de anticorpos no liquor geralmente têm um período de latência maior, sintomas mais frustros e níveis mais baixos de neopterinina (um marcador de atividade macrofágica) no LCR do que aqueles com altos títulos de anticorpos. A progressão da incapacidade neurológica parece ocorrer principalmente durante os primeiros dois ou três anos da doença, tornando-se relativamente estável após esse período. Isso pode refletir uma fase inicial de inflamação, com uma teórica janela terapêutica estendendo-se até o terceiro ano do início dos sintomas.

Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam, como primeiro sintoma, fraqueza dos membros inferiores. Esta progride para uma marcha espástica anormal. Durante a evolução da doença, é muito frequente a ocorrência de disfunção vesical, com urgência, incontinência ou retenção urinária. A impotência sexual é uma queixa muito frequente entre os homens. Outros sintomas frequentemente relatados são parestesias em membros inferiores, xerose, xerofthalmia e xerostomia (síndrome seca). Ao exame neurológico, esses pacientes apresentam marcha espástica, paraparesia espástica, hiperreflexia profunda e resposta cutâneo-plantar em extensão (sinal de Babinski). Embora a força nos membros superiores raramente esteja comprometida, é comum encontrar hiperreflexia profunda. Algumas vezes, o sinal de Romberg e alterações na sensibilidade superficial e profunda podem ser observados.

A PET/MAH pode, ainda, associar-se a outras manifestações sistêmicas da infecção pelo HTLV-1, como pneumonite alveolar, uveíte, artrite, dermatite, síndrome de Sjögren, doença de Behçet, hipotireoidismo, cistite e prostatite. Embora a concomitância entre PET/MAH e LLcTA seja rara, esta já foi relatada.

Além da PET/MAH, outras manifestações neurológicas são descritas na infecção pelo HTLV-1. Isso sugere que o espectro neurológico do HTLV-1 pode ser maior que o previamente conhecido. A associação de polimiosite com HTLV-1 foi feita primeiramente na Jamaica, em 1988. A partir de então, outros relatos têm surgido. A maioria dos casos é associada à PET/MAH, embora casos isolados tenham sido observados. Logo, a miopatia inflamatória é um diagnóstico importante se o paciente com PET/MAH inicia um quadro de fraqueza proximal, mialgias e aumento de enzimas musculares (CPK e aldolase). A biópsia muscular mostra infiltrado inflamatório, fibras de diversos tamanhos e sinais de regeneração.

Embora haja controvérsias sobre a importância do envolvimento do sistema nervoso periférico em indivíduos infectados, tem-se descrito neuropatia periférica associada ao HTLV-1. O quadro clínico caracteriza-se por parestesias, dor em queimação e alteração na sensibilidade superficial distal em meia, geralmente associada à diminuição ou abolição de reflexos aquileus. Na maioria dos casos, a neuropatia periférica associa-se à PET/MAH, embora casos isolados tenham sido relatados. A biópsia de nervo sural mostra neuropatia multifocal mista, axonal ou desmielinizante, eventualmente com infiltrado inflamatório perineural e perivascular. Perda axonal moderada, degeneração walleriana e desmielinização de fibras isoladas também foram

descritas. A análise de cortes semifinos revela alteração globular semelhante a salsichas (alterações de Dick).

Distúrbios autonômicos em pacientes com PET/MAH caracterizam-se por déficit no controle cardiovascular e da sudorese, indicando claramente uma disfunção do sistema nervoso simpático. Talvez a disfunção autonômica seja mais frequente do que previamente descrito, necessitando, em alguns casos, de tratamento específico. A síndrome de doença do neurônio motor (com amiotrofias e miofasciculações) é outra manifestação infreqüentemente descrita em associação com PET/MAH. A prevalência das anormalidades na substância branca cerebral (encefalomielite) é significativamente maior nos pacientes com PET/MAH do que nos controles. Essas anormalidades refletiriam uma inflamação perivascular crônica com gliose progressiva, podendo constituir a base para distúrbios cognitivos relatados em indivíduos infectados. Embora a ataxia cerebelar seja mais freqüentemente associada ao HTLV-2, alguns casos de envolvimento do cerebelo foram descritos em pacientes com PET/MAH.

Todas essas alterações neurológicas associadas ao HTLV-1 reforçam as evidências de que a infecção – ou a resposta inflamatória ao vírus – não se restringe ao segmento medular. Dessa forma, sugeriu-se, recentemente, que o termo “Complexo Neurológico Associado ao HTLV-1” fosse empregado para contemplar todas as manifestações neurológicas descritas no contexto da infecção pelo HTLV-1. Acredita-se ser este um termo apropriado por contemplar outras manifestações neurológicas associadas ao vírus que podem ou não estar associadas à PET/MAH.

5.3 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 é necessária a determinação de anticorpos contra o vírus pelo método ELISA e a confirmação pelo Western Blot (WB). Pela grande homologia genética entre o HTLV-1 e o HTLV-2, muitas vezes é difícil a sua diferenciação, sendo necessário o uso da reação em cadeia de polimerase (PCR). Os pacientes com quadro clínico altamente sugestivo de PET/MAH, mas com ELISA negativo ou WB indeterminado, devem ser sempre submetidos à técnica de PCR.

O WB para o HTLV está em processo de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) e o PCR pode ser realizado por alguns laboratórios públicos de referência e universidades. Ainda não há *kits* de PCR comerciais padronizados no país.

Uma gama de alterações laboratoriais pode ser encontrada na infecção pelo HTLV-1, tais como a presença de linfócitos de morfologia alterada (núcleo lobulado) no esfregaço de sangue periférico, conhecidos como células em flor (*flower cells*), hipergamaglobulinemia, síntese intratecal de anticorpos contra o vírus, aumento do percentual de linfócitos CD4+, VDRL falso-positivo e a presença de autoanticorpos, como o fator reumatoide. As alterações mais comuns no exame do LCR são um teor aumentado de proteínas e um discreto aumento de linfócitos. A presença de bandas oligoclonais e a elevação de neopterinina, bem como de outros marcadores inflamatórios, também podem ser encontradas, mas estas não são necessárias para o diagnóstico.

Lesões na substância branca cerebral e atrofia da medula torácica podem ser encontradas em exame de ressonância magnética (RNM) nos casos crônicos. Edema e captação aumentada de contraste em RNM de coluna dorsal têm sido descritos em pacientes com PET/MAH de evolução aguda ou subaguda (Figura 1).



Figura 1. À esquerda, ressonância magnética de coluna torácica de paciente com PET/MAH com evolução subaguda, revelando edema medular com aumento da captação de contraste (quatro meses após início dos sintomas). À direita, nota-se atrofia medular nove meses após o início dos sintomas.

5.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As principais doenças que podem ser confundidas com PET/MAH são a forma medular da esclerose múltipla, a mielopatia vacuolar do HIV, as paraparesias espásticas familiares, a esclerose lateral primária, as compressões medulares (tumores), a deficiência de vitamina B12 (degeneração combinada de medula), a sífilis e a paraparesia espástica tropical HTLV-negativa.

A esclerose múltipla – forma medular isolada – é rara e muito frequentemente associa-se à neurite óptica e a lesões típicas na RNM do encéfalo. O curso da doença habitualmente se dá em surtorremissão (salvo na forma progressiva primária), diferentemente do curso crônico e progressivo da PET/MAH.

A mielopatia vacuolar é uma manifestação neurológica presente nos pacientes com aids avançada e só deve representar dúvida diagnóstica nos pacientes coinfectados. A paraparesia espástica familiar, também conhecida como doença de Strümpell-Lorrain, é uma doença genética rara, tendendo a manifestar-se na infância ou adolescência e associando-se algumas vezes a retardo mental, atrofia óptica, ataxia, distonia, disartria e neuropatia periférica.

A esclerose lateral primária é uma rara doença do neurônio motor, de etiologia desconhecida, que se manifesta por tetraparesia espástica, sinais pseudobulbares e ausência de acometimento esfinteriano. A RNM da medula

facilmente diagnóstica as compressões medulares naqueles pacientes parapáréticos com sorologia negativa para o HTLV-1.

A deficiência de vitamina B12 e a sífilis são observadas em condições bastante particulares, e exames laboratoriais específicos podem diagnosticá-las. O grande desafio diagnóstico talvez seja a paraparesia espástica tropical soronegativa. Aproximadamente 40% a 65% dos casos suspeitos de PET/MAH em áreas endêmicas são HTLV-negativos. Talvez um vírus defeituoso esteja envolvido nessa doença, que clinicamente é indistinguível da PET/MAH.

5.5 TRATAMENTO

Até o momento não há tratamento específico contra o vírus. O que muitos autores advogam é o uso de drogas imunomoduladoras no início da doença (talvez até os três primeiros anos de sintomas), com base na natureza inflamatória e autoimune da doença. Recentemente, tentou-se a utilização de antirretrovirais, especificamente lamivudina e zidovudina. Embora esses medicamentos tenham-se mostrado eficazes *in vitro*, os resultados *in vivo* foram dúbios. Logo, seu uso na prática clínica não se justifica fora de um contexto de pesquisa clínica. Na Tabela 2 encontram-se resumidas as principais abordagens terapêuticas.

Tabela 2. Esquemas terapêuticos utilizados em pacientes com PET/MAH (IPEC – FIOCRUZ)

TRATAMENTO GERAL	
1. Paresia	Fisioterapia - fortalecimento dos membros superiores e do tronco; treinamento de equilíbrio estático e dinâmico; realização de manobras de relaxamento muscular (por ex., alongamento de ísquio-tibiais e adutores); promoção da melhora da amplitude articular; treinamento de marcha.
2. Espasticidade	Baclofeno VO 10-80 mg/dia, e/ou Diazepam VO 5-40 mg/dia, e/ou Toxina botulínica intramuscular na musculatura proximal dos membros inferiores (particularmente nos músculos adutores).
3. Bexiga neurogênica	Oxibutinina VO 5-15 mg/dia, ou Imipramina VO 10-75 mg/dia, ou Cateterização vesical intermitente de 4/4 ou de 6/6 horas, objetivando um volume residual < 500 mL; evitar, ao máximo, cateter de demora.
4. Constipação intestinal	Dieta anticonstipante, rica em fibras e com elevado teor hídrico; Muciloide psyllium VO 1-3 vezes ao dia.
5. Dor neurítica	Amitriptilina, nortriptilina ou imipramina VO 25-150 mg/dia, ou Gabapentina VO 900-1.800 mg /dia, ou Carbamazepina VO 400-1.200 mg/dia.
6. Xerose	Creme de ureia a 10% 1-3 vezes ao dia.
7. Xerostomia	Manter elevada ingestão hídrica e salivas artificiais.
8. Xeroftalmia	Colírios de lágrima artificial.
9. Profilaxia de trombose venosa profunda (acamados e/ou restritos quanto à deambulação)	Heparina SC 5.000 UI de 12-12 horas ou heparinoides.

TRATAMENTO ESPECÍFICO

1. Vitamina C VO 1 g/dia + pentoxifilina VO 400 mg de 12/12 horas

2. Se < 3 anos de evolução e/ou liquor com ↑ celularidade, associar:

- Metilprednisolona IV 1,5 g em 500 mL de SG 5% em 2 horas por 3 dias consecutivos, seguida por prednisona VO 1 mg/kg de peso/dia. Manter a prednisona por 1-2 meses, seguidos de redução gradual durante 6 meses, ou
- Gamaglobulina (frascos variando de 1 a 12 g + diluente) IV 1 g/kg de peso/dia por 2 dias. Dosar previamente IgA sérica, ureia e creatinina (contraindicada nas deficiências de IgA e nas insuficiências renais). Em seguida, manter prednisona VO 1 mg/kg de peso/dia por 1-2 meses, seguidos de redução gradual durante 6 meses.

OBS.: antes da imunossupressão, realizar tratamento preventivo para *S. Stercoralis*.

5.6 COMPLICAÇÕES

Em geral, a expectativa de vida não está diminuída nos pacientes com PET/MAH. As principais complicações devem-se aos distúrbios esfinterianos (infecção urinária de repetição, hidronefrose), escaras de pressão e trombose venosa profunda. Como qualquer doença crônica, a depressão é prevalente e deve ser tratada. Embora rara, a concomitância entre PET/MAH e LLcTA é descrita. Nesses casos, deve-se sempre contar com o apoio de um hematologista-oncologista. A estrogiloidíase disseminada tem sido relatada principalmente em pacientes com LLcTA, embora possa ser vista em pacientes com PET/MAH. Um quadro grave de escabiose recorrente (sarna norueguesa) tem sido cada vez mais descrito em indivíduos infectados, devendo sempre ser tratado dentro do contexto familiar.

Até o momento não se sabe se a coinfeção com o HIV altera a história natural da PET/MAH, embora haja uma maior prevalência de doença neurológica nos coinfectados. Digno de nota também é o fato de o HTLV-1 induzir a proliferação celular linfocitária. Como consequência, a contagem de CD4 pode não ser um marcador útil de aids nesses indivíduos.

5.7 PREVENÇÃO

A testagem sorológica obrigatória para o HTLV tem reduzido drasticamente a transmissão do vírus por meio dos hemoderivados. Em países endêmicos, o procedimento deveria ser aplicado aos doadores de órgãos, embora não seja realizado como rotina. A transmissão vertical pode ser evitada pela interrupção do aleitamento. No entanto, em países pobres, essa é uma medida que pode ter impacto negativo importante no desenvolvimento infantil. Alguns autores aconselham um aleitamento não superior a quatro ou seis meses. A transmissão por via sexual, talvez a mais importante em nosso meio, é facilmente evitada pelo uso de preservativos. Nos usuários de drogas intravenosas, uma política de não compartilhamento de agulhas deve ser implementada, de modo semelhante ao já feito em relação ao HIV em muitas cidades.

REFERÊNCIAS

- ALAMY, A. H.; MENEZES, F. B.; LEITE, A. C. et al. Dysautonomia in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Ann. Neurol.**, [S.l.], v. 50, p. 681-85, 2001.
- ARAUJO, A. Q.; ANDRADE-FILHO, A. S.; CASTRO-COSTA, C. M. et al. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. PET/MAH Brazilian Study Group. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, [S.l.], v. 19, p. 536-41, 1998.
- ARAÚJO, A. Q.; LEITE, A. C.; DULTRA, S. V. et al. Progression of neurological disability in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (PET/MAH). **J. Neurol. Sci.**, [S.l.], v. 129, p. 147-51, 1995.
- ARAÚJO, A. Q.; SILVA, M. T. The HTLV-1 neurological complex. **Lancet Neurol.**, [S.l.], v. 5, n. 12, p. 1068-76, 2006.
- BANGHAM, C. R. HTLV-I infections. **J. Clin. Pathol.**, [S.l.], v. 53, p. 581-86, 2000.
- BHIGJEE, A. I.; BILL, P. L.; WILEY, C. A. et al. Peripheral nerve lesions in HTLV-I associated myelopathy (PET/MAH). **Muscle Nerve**, [S.l.], v. 16, p. 21-6, 1993.
- CASTRO-COSTA, C. M.; CARTON, H.; SANTOS, T. J. T. HTLV-I negative tropical spastic paraparesis: a scientific challenge. **Arq. Neuropsiquiatr.**, [S.l.], v. 59, p. 289-94, 2001.
- GABBAL, A. A.; WILEY, C. A.; OLIVEIRA, A. S. B. Skeletal muscle involvement in tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. **Muscle Nerve**, [S.l.], v. 17, p. 923-30, 1994.
- GALVAO-CASTRO, B.; LOURES, L. A.; RODRIGUES, L. G. Distribution of HTLV-I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion**, [S.l.], v. 37, p. 242-43, 1997.
- KHABBAZ, R. F.; DARROW, W. W.; HARTLEY, T. M. et al. Seroprevalence and risk factors for HTLV-I/II infection among female prostitutes in the United States. **JAMA**, [S.l.], v. 263, p. 60-4, 1990.
- KIWAKI, T.; UMEHARA, F.; ARIMURA, Y. et al. The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-I associated myelopathy. **J. Neurol. Sci.**, [S.l.], v. 206, p. 17-21, 2003.
- MANNS, A.; WILKS, R. J.; MURPHY, E. L. et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. **Int. J. Cancer.**, [S.l.], v. 51, p. 886-91, 1992.
- MURPHY, E. L.; FRIDEY, J.; SMITH, J. W. et al. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. The REDS investigators. **Neurology**, [S.l.], v. 48, p. 315-20, 1997.
- POMBO DE OLIVEIRA, M. S.; LOUREIRO, P.; BITTENCOURT, A., et al. Geographic diversity of adult t-cell leukemia/lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. **Int. J. Cancer**, [S.l.], v. 83, p. 291-298, 1999.
- SILVA, M. T. T.; MATTOS, P.; ALFANO, A. et al. Neuropsychological assessment in HTLV-I infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers and healthy controls. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, [S.l.], v. 74, p. 1085-89, 2003.
- TAMIYA, S.; MATSUOKA, M.; TAKEMOTO, S. et al. Adult T-cell leukemia following HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: case reports and implication to the natural course of LLCTA. **Leukemia**, [S.l.], v. 9, p. 1768-70, 1995.
- TAKENOUCI, N.; JONES, K. S.; LISINSKI, I. et al. GLUT1 Is Not the Primary Binding Receptor but Is Associated with Cell-to-Cell Transmission of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. **J. Virol.**, [S.l.], v. 81, n. 3, p. 1506-10, 2007.
- TORO, C.; RODÉS, B.; POVEDA, E. et al. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of HTLV-I from a single donor. **Transplantation**, [S.l.], v. 75, p. 102-04, 2003.
- URETA-VIDAL, A.; ANGELIN-DUCLOS, C.; TORTEVOYE, P. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. **Int. J. Cancer**, [S.l.], v. 82, p. 832-36, 1999.

6. ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

6.1 DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS MAIS COMUNS ASSOCIADAS AO HTLV-1

O HTLV-1 tem sido relacionado ao desenvolvimento de alterações oftalmológicas, sendo as mais prevalentes a uveíte associada ao HTLV (UAH) e a ceratoconjuntivite seca (CCS).

A uveíte endógena é a manifestação oftalmológica mais representativa. Essa patologia se caracteriza por um processo inflamatório do trato uveal. Dependendo da localização anatômica da inflamação, a uveíte pode ser classificada em: anterior, envolvendo íris e o corpo ciliar; intermediária, envolvendo a parte posterior do corpo ciliar e a extrema periferia da retina; posterior, envolvendo a parte mais posterior da retina; ou apresentar-se como uma panuveíte, em que há envolvimento de todo o trato uveal. O achado ocular típico da uveíte por HTLV é uma infiltração dos tecidos oculares, particularmente no corpo vítreo, e vasculite retiniana moderada (57,4%), mas pode se apresentar também como uveíte anterior (17,6%), uveíte posterior (17%) ou panuveíte com lesões retinocoroidianas, exsudatos e hemorragias. A maior parte do conhecimento sobre uveítes associadas ao HTLV-1 é proveniente de trabalhos realizados em áreas endêmicas no Japão. No Brasil, a prevalência desses agravos é baixa, geralmente menor que 4%. As uveítes por HTLV-1 caracterizam-se por início agudo, mono ou binocular, com episódios de recorrência, de localização intermediária, com vasculite retiniana, e bom prognóstico visual mediante o uso da corticoterapia tópica e/ou sistêmica. É necessário atenção, pois tais uveítes podem se manifestar de forma assintomática.

A ceratoconjuntivite seca ou “olho seco” é uma patologia de origem multifatorial, caracterizada por diminuição na quantidade ou qualidade de algum dos componentes da lágrima. O filme lacrimal detém as funções de nutrição, lubrificação e defesa da superfície anterior do olho, sendo responsável pela integridade das estruturas externas do globo ocular e a manutenção da superfície óptica corneana transparente. Os sintomas de olho seco incluem ardor, hiperemia, sensação de corpo estranho ocular e borramento visual transitório, com intensidade variável, o qual que pode vir a ser incapacitante. No Brasil, é observada uma elevada prevalência de ceratoconjuntivite seca nos pacientes com HTLV, em torno de 40%.

6.2 QUANDO ENCAMINHAR AO OFTALMOLOGISTA UM PACIENTE COM HTLV-1

O ideal é que o paciente portador de HTLV seja submetido à consulta oftalmológica de rotina. Qualquer queixa ocular deve ser investigada.

A biomicroscopia anterior e a avaliação do filme lacrimal, mediante o exame de coloração com rosa bengala, teste de Schirmer e tempo de ruptura do filme lacrimal, devem ser realizados no exame oftalmológico de rotina nesses pacientes. Os pacientes também devem ser submetidos à oftalmoscopia direta ou indireta e, quando necessário, a exames complementares do segmento posterior, como ultrassonografia ocular ou angiofluoresceinografia.

6.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

O diagnóstico de uveíte só é possível após exame oftalmológico completo. A evidência de células inflamatórias em qualquer segmento do trato uveal, câmara anterior e câmara vítrea, em atividade ou cicatricial, opacidades vítreas moderadas a severas e vasculite retiniana são achados da uveíte. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentarem sintomas de “moscas volantes” e visão turva. Na presença de uveítes, exames complementares devem ser realizados para investigação da etiologia (sorologias e exames diagnósticos para toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus, sarcoidose, doença de Behcet, HIV e tuberculose), segundo as recomendações do Grupo de Estudo Internacional de Uveítes.

O diagnóstico de ceratoconjuntivite seca é definido com a presença de sintomas e a positividade de pelo menos dois dos seguintes exames: tempo de ruptura do filme lacrimal menor que 10 segundos; teste de Schirmer I, realizado sem anestesia, com resultado menor que 10 mm em 5 min; e teste de rosa bengala com resultado maior ou igual a 4, segundo os critérios de van Bijsterveld.

6.4 TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Se não for tratada a tempo, a uveíte pode causar danos irreversíveis ao globo ocular e provocar glaucoma, descolamento de retina e deixar cicatrizes na retina que reduzem a visão. O tratamento inclui corticosteroides e anti-inflamatórios não hormonais e midriáticos e drogas imunossupressoras.

O tratamento da ceratoconjuntivite seca depende das alterações oculares e da sintomatologia do paciente. O objetivo principal no cuidado do paciente com olho seco é melhorar o conforto e a qualidade de vida e trazer o filme lacrimal ao seu estado homeostático normal. Os lubrificantes oculares são produzidos em larga escala pela indústria farmacêutica e representam a terapia mais amplamente utilizada. São soluções hipotônicas ou isotônicas tamponadas, contendo eletrólitos, surfactantes e

vários tipos de agentes viscosos. O termo “lágrimas artificiais”, apesar de muito comum, é impróprio, pois os lubrificantes não mimetizam a composição das lágrimas humanas.

Nos casos mais severos de olho seco, em que a produção lacrimal está significativamente reduzida, utilizam-se os *plugs* para oclusão de pontos lacrimais. Esses *plugs* podem ser absorvíveis e não absorvíveis, tendo-se relatados benefícios em 74% a 86% dos pacientes tratados. Sinais objetivos de melhora com o uso desses insumos incluem o aumento no tempo de ruptura do filme lacrimal e a diminuição na osmolaridade corneana.

REFERÊNCIAS

- BLOCH-MICHEL, E.; NUSSENBLATT, R. B. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. **Am. J. Ophthalmol.**, [S.l.], v. 3, p. 305-8, 2001.
- CASTRO-LIMA-VARGENS, C.; GRASSI, M. F.; BOA-SORTE, N. et al. Keratoconjunctivitis sicca of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. **J. Clin. Virol.**; [S.l.], v. 52, n. 3, p. 177-80, 2011.
- FARRIS, R. L.; GILBARD, J. P.; STUCHELL, R. N. et al. Diagnostic Tests in Keratoconjunctivitis Sicca. **CLAO J.**, [S.l.], v. 9, p. 23-28, 1983.
- KANSKI, J. J. **Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach**. 5. ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003.
- MOCHIZUKI, M.; ONO, A.; IKEDA, E. et al. HTLV-I uveitis. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, [S.l.], v. 1, p. 50-6, 1996.
- PFLUGFELDER, S. C. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). **Ocul. Surf.**, [S.l.], v. 5, n. 2, p. 163-178, 2007.
- PINHEIRO, S. R.; MARTINS-FILHO, O. A.; RIBAS, J. G.; GIPH (Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group) et al. Immunologic markers, uveitis, and keratoconjunctivitis sicca associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. **Am. J. Ophthalmol.**, [S.l.], v. 20, n. 10, p. 1-5, 2006.
- RATHSAM-PINHEIRO, R. H.; BOA-SORTE, N.; CASTRO-LIMA-VARGENS, C. Ocular lesions in HTLV-1infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, [S.l.], v. 42, n. 6, p. 633-37, 2009.
- VAN BIJSTERVELD, O. P. Diagnostic tests in the sicca syndrome. **Arch. Ophthalmol.**, [S.l.], v. 82, p. 10-14. 1969.
- YAMAMOTO, J. H.; SEGURADO, A. A.; HIRATA, C. E. et al. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in São Paulo, Brazil. **Arch. Ophthalmol.**, [S.l.], v. 117, n. 4, p. 513-7, 1999.

7. MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Várias alterações de pele têm sido descritas tanto em indivíduos infectados assintomáticos quanto naqueles que desenvolveram doença associada ao HTLV-1. Têm-se observado lesões e doenças dermatológicas no curso da infecção pelo HTLV-1 desde que se estabeleceu a relação desse retrovírus com leucemia/linfoma do adulto (LLcTA). A ocorrência de dermatoses em indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem doença relacionada (LLcTA e PET/MAH) também foi descrita. Contudo, a única dermatose específica e definitivamente relacionada à infecção pelo HTLV-1 é a dermatite infecciosa (DI).

É necessário que os médicos estejam familiarizados com essas alterações, pois seu reconhecimento pode levar não só ao diagnóstico da infecção como também à adoção de medidas importantes para o acompanhamento individual, uma vez que algumas dermatoses podem sinalizar risco ou progressão para doenças relacionadas ao HTLV-1.

7.1 CLASSIFICAÇÃO E PATOGÊNESE

Embora várias classificações já tenham sido propostas para o entendimento das manifestações cutâneas, nenhuma delas pode ser considerada definitiva. Vários aspectos das alterações dermatológicas possivelmente relacionadas ao HTLV-1 não estão esclarecidos e muitas dessas alterações carecem de evidências para serem definitivamente associadas à infecção. Algumas proposições para o seu entendimento já foram sugeridas. La Grenade as divide em três grupos: lesões relacionadas às doenças causadas pelo HTLV-1; lesões relacionadas à imunossupressão; e lesões inespecíficas. Nobre et al. propõem uma classificação que considera possíveis mecanismos envolvidos na sua patogênese. Estes seriam: lesões diretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1 na pele (neoplásicas e não neoplásicas); lesões indiretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1 na pele (esse grupo inclui, além das alterações por imunossupressão e por alterações neurológicas, as lesões por produção de citocinas e aquelas causadas por outros mecanismos indiretos); e lesões inespecíficas.

7.2 LESÕES DERMATOLÓGICAS EM SOROPOSITIVOS ASSINTOMÁTICOS

Além das várias manifestações cutâneas observadas na LLcTA e na PET/MAH, existem evidências de que lesões dermatológicas podem estar associadas à infecção pelo HTLV-1 em indivíduos assintomáticos. Tem-se relatado que os pacientes atendidos em clínicas dermatológicas, com ênfase ou não no tratamento de doenças de transmissão sexual, têm maior prevalência da infecção pelo HTLV-1 do que a observada na população geral.

Um estudo transversal realizado com candidatos à doação de sangue em Minas Gerais demonstrou significativo predomínio de alterações da pele no grupo de soropositivos assintomáticos para o HTLV-1 quando comparado ao grupo controle soronegativo (*odds ratio* = 8,77). Dermatofitoses, dermatite seborreica e ictiose adquirida foram associadas à soropositividade para o vírus. A detecção do provírus na lesão, utilizando-se a técnica de PCR, foi mais frequente nos espécimes de pele com lesão do que na pele normal, com controle pareado, do mesmo paciente. A reavaliação desses indivíduos sete a 12 anos depois confirmou a ocorrência de xerodermia e/ou ictiose adquirida entre os soropositivos para o HTLV-1, assim como o aumento de positividade da reação de PCR para detecção do provírus em pele sem lesão. Outro estudo conduzido em três gerações de uma mesma família com alta prevalência de infecção pelo HTLV-1 demonstrou a relação entre a infecção e o achado de lesões cutâneas, especialmente as relacionadas à xerose. Alterações semelhantes também foram observadas na Bahia; em relato preliminar, os autores observaram predomínio de dermatofitoses, dermatite seborreica e xerodermia e/ou ictiose adquirida em 134 indivíduos avaliados.

Quadro 1. Dermatoses observadas em indivíduos assintomáticos infectados pelo HTLV-1

Dermatofitoses
Dermatite seborreica
Ictiose adquirida/xerose
Dermatite atópica
Escabiose crostosa

7.2.1 ICTIOSE ADQUIRIDA

As ictioses são dermatoses frequentes na população geral e se caracterizam pela presença de escamas que podem variar em tamanho, cor e localização. São divididas em congênitas e adquiridas. Sua intensidade é variável, indo desde as formas leves (xerodermia), até formas incompatíveis com a vida (feto arlequin). São divididas em congênitas e adquiridas. A ictiose adquirida predomina no adulto e pode estar associada a várias doenças sistêmicas, como linfomas, síndrome da imunodeficiência adquirida, hanseníase virchowiana, hipotireoidismo ou à ingestão de drogas como a clofazimina.

Tem sido descrita na infecção pelo HTLV-1, especialmente nos casos de PET/MAH, mas já foi observada em soropositivos assintomáticos. Seu mecanismo é obscuro; o dano da inervação de células responsáveis pela lubrificação da pele foi sugerido como fator determinante nos casos de xerodermia. Ocorre predominantemente nas faces laterais das pernas, braços e flancos, mas pode comprometer toda a extensão da pele.

7.2.2 DERMATOFITOSSES

As dermatofitoses e a candidíase são micoses superficiais muito frequentes na população. As dermatofitoses, também conhecidas como tineas, recebem a designação de acordo com o local da pele que comprometem. São causadas por fungos dependentes da queratina, os quais podem ser antropofílicos, zoofílicos ou geofílicos, segundo sua adaptação ao homem, animais e solo. Estudos observacionais realizados em Minas Gerais e na Bahia encontraram aumento das dermatofitoses entre os soropositivos assintomáticos. As apresentações clínicas descritas foram as habituais observadas em indivíduos imunocompetentes, tendo sido descritas nos pés, unhas, pele do corpo e região inguino-crural. Admite-se que estejam relacionadas à deficiência na resposta de imunidade celular. Formas graves e atípicas já foram descritas na LLcTA.

7.2.3 ESCABIOSE

A associação da escabiose com a infecção pelo HIV e pelo HTLV-1 é bem conhecida. Tem sido descrita na infecção pelo HTLV-1 tanto em pacientes com LLcTA e PET/MAH como em soropositivos assintomáticos.

A forma mais grave da escabiose é denominada crostosa ou norueguesa e está relacionada com imunossupressão. Caracteriza-se pela presença de lesões extensas, com formação de escamas, crostas e áreas hiperqueratóticas, e, ao contrário da escabiose habitual, cursa com milhares de parasitas, sendo por isso altamente contagiosa. Em países nos quais a prevalência da infecção pelo HTLV-1 é alta, a escabiose crostosa (EC) é um marcador dessa infecção. A EC tem características psoriasiforme e verrucosa nas mãos e pés, com hiperqueratose das unhas, eritema e descamação envolvendo a face, couro cabeludo e tronco. Pode ainda estar localizada exclusivamente na face, mão, pé, pododáctilo ou região plantar. O prurido pode ser mínimo.

As causas descritas para esse tipo de escabiose são: supressão da resposta celular T (como na infecção pelo HIV, HTLV-1, LLcTA e transplantados), diabetes, várias neuropatias (incluindo a hanseníase), artrite reumatoide, lupus eritematoso sistêmico e desnutrição. Em um estudo com 91 casos de escabiose na Bahia, 32% destes foram associados à infecção por HTLV-1 e 20% à coinfeção por HIV/HTLV-1. Formas graves de escabiose (mais de 80% do corpo com lesões, mas sem todas as características de EC) foram fortemente associadas com a infecção por HTLV-1. No Peru, 23 casos de EC foram testados para HTLV-1, resultando em 69,9% de soropositividade. Dos 16 soropositivos, um caso de LLcTA e quatro com PET/MAH foram observados. Todos os demais eram infectados assintomáticos, incluindo três casos com infestações recidivantes que resultaram em dois óbitos.

7.2.4 DERMATITE SEBORREICA E DERMATITE ATÓPICA

A dermatite seborreica (DS) é frequente na população geral; afeta predominantemente adultos, mas pode acometer crianças. Seu diagnóstico é clínico:

caracteriza-se pela presença de eritema e descamação na pele afetada. Pode apresentar manifestações leves e localizadas, aspecto psoriasiforme e até eritrodérmico nos casos graves. Compromete o couro cabeludo, sobrancelhas, sulcos nasolabiais, regiões retro-auriculares, região esternal e interescapular. Placas eritemato-descamativas são muitas vezes encontradas. As áreas intertriginosas podem ser atingidas, tais como axilas, região lateral do pescoço, dobras inframamárias, umbigo e região inguino-crural. A blefarite e a otite externa podem ser as únicas manifestações da infecção. Sua relação com algumas condições neurológicas, com a doença de Parkinson e com períodos de tensão é bem conhecida.

A dermatite atópica (DA) é um tipo de eczema que predomina na infância, estando frequentemente associada a anormalidades da função de barreira da pele, xerose e história pessoal ou familiar de atopia (rinite alérgica, asma e dermatite atópica). Caracteriza-se pelo intenso prurido e pelos padrões típicos dos eczemas, incluindo as fases agudas, subagudas e crônicas. Em lactentes, predomina na face e superfícies extensoras, enquanto nas crianças maiores e adultos localiza-se em dobras e tende à liquenificação. É considerada doença de base genética, apresentando alterações imunológicas na resposta de células T frente a diversos estímulos.

Na DS, formas extensas e refratárias ao tratamento são observadas em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. A DS tem sido descrita com maior frequência entre os soropositivos para o HTLV-1. A ocorrência de dermatite atópica (DA) e DS foi significativamente associada à infecção pelo HTLV-1 na Jamaica. A DS foi associada à alta carga proviral em crianças, enquanto a DA não mostrou tal associação. Posteriormente, a DA foi observada em 16 crianças dessa mesma coorte, tendo sido relacionada a um aumento da carga proviral por um ano depois do ponto de estabilização dos títulos de anticorpos, sugerindo expansão de clones de células infectadas. Os autores aventam a possibilidade de que essa expansão clonal possa ser um marcador para doença relacionada ao HTLV-1 na idade adulta. O diagnóstico diferencial com dermatite infecciosa relacionada ao HTLV-1 é citado a seguir. A sorologia para o HTLV-1 deve ser pesquisada em crianças e adolescentes com formas graves e resistentes de eczemas.

7.3 DERMATITE INFECCIOSA ASSOCIADA AO HTLV-1

A dermatite infecciosa (DI) foi inicialmente descrita na Jamaica por Sweet em 1966, sendo definitivamente associada à infecção pelo HTLV-1 somente em 1990. É doença da infância, que se manifesta geralmente depois dos 18 meses. A maior parte dos casos situa-se na Jamaica, Brasil e, em menor número, Peru, Senegal e Trinidad e Tobago. No Japão, país com elevada prevalência da infecção pelo HTLV-1, foram relatados poucos casos de DI. Fatores genéticos ou socioeconômicos talvez sejam responsáveis por essa observação. No Brasil, a maior casuística é proveniente de Salvador, na Bahia.

A clínica é de dermatite eczematosa, comprometendo couro cabeludo, pescoço, orelha externa (especialmente as áreas retro-auriculares), axilas e virilhas. O acometimento das fossas antecubitais e poplíteas foi descrito. Lesões eritemato-

descamativas ao redor das narinas, associadas à presença de descarga nasal fluida e crostas nas fossas nasais anteriores também foram relatadas. O achado de blefaroconjuntivite é frequente. Pápulas foliculares, lesões eritemato-descamativas e pústulas podem ser observadas nas áreas comprometidas. As culturas obtidas de material das fossas nasais anteriores ou pele são positivas para *Staphylococcus aureus* e/ou estreptococos β hemolíticos. Na sua evolução, é característica a resposta rápida aos antibióticos e a recidiva com a suspensão destes.

Os critérios para o diagnóstico dessa afecção foram estabelecidos por La Grenade et al., em 1998.

Quadro 2. Critérios para o diagnóstico da dermatite infecciosa associada ao HTLV-1

CRITÉRIOS MAIORES

1. Eczema do couro cabeludo, axilas, virilhas, ouvido externo, região retroauricular, pálpebras, região perinasal e/ou pescoço.
2. Rinorreia crônica sem outros sinais de rinite e/ou lesões crostosas no vestíbulo nasal.
3. Dermatite crônica recidivante com resposta imediata à antibioticoterapia e recidiva após a suspensão do antibiótico.
4. Início precoce na infância.
5. Soropositividade para o HTLV-1.

É obrigatória a presença dos itens 1, 2 e 5, e pelo menos dois locais do item 1 devem estar afetados.

CRITÉRIOS MENORES

1. Culturas positivas para *Staphylococcus aureus* e estreptococos β -hemolíticos na pele ou fossas nasais.
2. Erupção micropapulosa generalizada.
4. Linfadenopatias generalizadas.
5. Aumento na velocidade de hemossedimentação.
6. Hipergamaglobulinemia IgD e IgE.
7. Aumento de CD4 e CD8 e da relação CD4/CD8.

Fonte: La Grenade, 1998.

O diagnóstico diferencial em relação a outros eczemas deve ser feito especialmente com a dermatite atópica (DA) e dermatite seborreica (DS). As lesões da DI têm morfologia e distribuição semelhantes às daquelas da DA, mas são mais exuberantes, exsudativas e fétidas, além de mostrarem infecção evidente. Crostas nas narinas, fissuras retroauriculares e blefaroconjuntivite são encontradas na DI e o prurido na DA tende a ser mais intenso. A DS mostra lesões com morfologia diferente da DI, além de

ser rara na infância, a não ser na forma transitória do lactente. O tratamento de escolha para a DI é feito com sulfametoxazol-trimetoprim, e a boa resposta a essa medicação na DI é útil para diferenciá-la da DA e da DS. O uso prolongado e recorrente dessa medicação é recomendado para o controle da DI. A DI está associada com o desenvolvimento futuro de PET/MAH e de LLcTA; por isso, recomenda-se o acompanhamento clínico e neurológico de crianças acometidas.

7.4 LESÕES DERMATOLÓGICAS NA PET/MAH

Várias dermatoses já foram descritas em associação com a PET/MAH, entre as quais xerodermia e eritema palmar e malar, em pacientes japoneses. Os quadros de xerose cutânea são os mais frequentemente associados à doença. Um estudo brasileiro realizado no Rio de Janeiro demonstrou frequência aumentada de dermatofitoses (onicomicose), xerose, dermatite seborreica, eritema palmar e candidíase no grupo de doentes; contudo, estabeleceu-se uma associação mais significativa para xerose, candidíase cutânea e eritema palmar. No mesmo estudo, outras alterações descritas foram: eczema crônico, reações por drogas, fotossensibilidade, escabiose, verrugas, foliculite decalvante, eritema nodoso, vitiligo e molusco contagioso. Enquanto a candidíase poderia ser explicada pela perda do controle esfíncteriano, as alterações xeróticas e a ictiose adquirida não têm seu mecanismo completamente esclarecido. Alterações autonômicas, com redução da resposta simpática na pele, são descritas nos indivíduos com PET/MAH, mas o dano direto na pele pelo linfócito infectado talvez esteja implicado na gênese da xerose. A ativação de queratinócitos já foi demonstrada, e admite-se o papel de citocinas produzidas por linfócitos infectados nesse processo. A Organização Mundial de Saúde inclui, entre os critérios para o diagnóstico da PET/MAH, manifestações sistêmicas com repercussão na pele, que podem estar associadas a síndrome de Sjögren, ictiose, vasculites e LLcTA.

7.5 LESÕES DERMATOLÓGICAS NA LLcTA

No Brasil, a LLcTA é frequentemente diagnosticada entre as doenças linfoproliferativas em vários estados brasileiros. Trata-se de linfoma de células T periféricas, e a pele é frequentemente comprometida. Embora não seja obrigatório, o comprometimento da pele ocorre em percentuais variáveis, segundo o tipo de manifestação da LLcTA. O comprometimento cutâneo ocorre entre 43% a 72% dos indivíduos afetados, tendo variado de 30% a 73% em série brasileira. As manifestações cutâneas na LLcTA devem ser diferenciadas de várias dermatoses, de acordo com os tipos de lesões elementares predominantes. O diagnóstico diferencial em relação à micose fungoide (MF) e outros linfomas cutâneos deve sempre ser feito, e os critérios para tanto são bem definidos.

As manifestações cutâneas podem ser decorrentes da infiltração cutânea pela neoplasia, da imunossupressão grave e de alterações inflamatórias reativas à LLcTA. Como se observa em outras doenças linfoproliferativas, na infecção pelo vírus

da imunodeficiência humana adquirida ou mesmo na hanseníase virchowiana, o prurido, a xerose e a ictiose adquirida podem ser sinais ou sintomas prodrômicos, e nesse contexto devem ser valorizados. Dermatoses relacionadas à imunossupressão, tais como a escabiose crostosa, herpes zoster disseminado e infecções fúngicas atípicas já foram descritas.

O espectro da LLcTA engloba os tipos agudo, linfomatoso, crônico e *smoldering* (indolente). A forma aguda predomina, enquanto as formas crônicas e cutâneas primárias seriam mais observadas no Japão, em função do seu reconhecimento e diagnóstico mais precoces.

O quadro clínico é polimorfo e, diferentemente dos outros linfomas de células T não relacionados ao HTLV-1 que podem comprometer unicamente a pele, na LLcTA as lesões cutâneas são frequentemente associadas ao comprometimento de órgãos internos, com exceção para a forma cutânea primária associada ao HTLV-1.

Na forma subaguda, indolente ou pré-leucêmica (*smoldering*) as lesões de pele geralmente constituem a primeira manifestação clínica, e podem preceder por meses ou anos a fase leucêmica aguda. As lesões podem se assemelhar àquelas observadas na MF e noutras formas da LLcTA, mas frequentemente são inespecíficas e respondem ao uso dos corticoides tópicos. No Brasil, lesões cutâneas foram encontradas em 67% dos casos. Na forma aguda, foram descritas em 60% dos casos, com predominância de lesões papulosas e nodulares. A forma crônica foi a que teve maior percentual de casos com lesões de pele (73%) na casuística brasileira. O quadro clínico é arrastado e tem semelhança com a MF, podendo-se observar placas eritemato-edematosas e eritrodermia.

A forma caracterizada como linfoma foi a de menor percentual de comprometimento cutâneo (30%). Entretanto, é a que apresenta manifestações mais exuberantes, com lesões extensas semelhantes a placas que tendem a se infiltrar formando nódulos e tumorações, além da presença de eritrodermia. Lesões purpúricas, cujo mecanismo é desconhecido, mas que não estão relacionadas à trombocitopenia, já foram descritas em oito pacientes no Japão. Em um caso relatado, os autores admitem que as lesões sejam específicas da LLcTA.

A morfologia da lesão cutânea na LLcTA pode guardar relação com o aspecto da histologia e também com o prognóstico. O exame histopatológico da pele dos pacientes com LLcTA pode ser indistinguível da MF, mostrando densos infiltrados de células pleomórficas (linfócitos atípicos), que ocupam a derme e podem chegar ao subcutâneo. O infiltrado, que pode ser superficial ou mais difuso, consiste de células T de tamanho médio ou grande, exibindo núcleos pleomórficos ou polilobulados com epidermotropismo marcante. Na forma indolente, observa-se infiltrado dérmico esparsos com células mostrando poucas atipias. O padrão de linfoma de célula T periférica predomina, mas não é exclusivo, sendo descritos outros padrões.

Na prática clínica, é muito importante que se investigue a infecção pelo HTLV-1 em casos de leucemia e/ou linfoma de células T maduras, e a demonstração da integração monoclonal do vírus nas lesões cutâneas é importante para confirmação de LLcTA.

REFERÊNCIAS

- AJITHKUMAR, K.; RAMALINGAM, S.; KANNANGAI, R. et al. Human T lymphotropic virus-I (HTLV-I) infection in patients with unclassifiable dermatitis in central Kerala, South India: a preliminary study. **Sex. Transm. Infect.**, [S.l.], v. 78, p. 434, 2002.
- ARAÚJO, M. G.; GONÇALVES, D. U.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. et al. Manifestações cutâneas da infecção e das doenças relacionadas ao vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1. **An. Bras. Dermatol.**, [S.l.], v. 83, p. 393-407, 2008.
- ARAÚJO, M. G. **Ocorrência de dermatoses em indivíduos infectados pelo HTLV-1: reavaliação da coorte do grupo interdisciplinar de pesquisa em HTLV (GIPH)**. 2010. 103 p. Tese (Doutorado)–Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.
- BITTENCOURT, A. L.; BARBOSA, H. S.; CARVALHO, B. A. C. et al. Leucemias/linfomas de células T do adulto primários da pele na Bahia: achados clínico-patológicos e imuno-histoquímicos. **An. Bras. Dermatol.**, [S.l.], v. 80, p. S246-7, 2005.
- BITTENCOURT, A. L.; PRIMO, J.; OLIVEIRA, M. F. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. **J. Pediatr.**, [S.l.], v. 82, p. 411-20, 2006.
- BITTENCOURT, A. L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (LLCTA) in Bahia, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 9, p. 437-8, 2005.
- BITTENCOURT, A. L.; FARRÉ, L. Leucemia/linfoma de células T do adulto. **An. Bras. Dermatol.**, [S.l.], v. 83, p. 351-9, 2008.
- BLAS, M.; BRAVO, F.; CASTILLO, W. et al. Norwegian scabies in Peru: the impact of human T-cell lymphotropic virus type I infection. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 72, p. 855-7, 2005.
- BRITES, C.; WEYLL, M.; PEDROSO, C. et al. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. **AIDS**, [S.l.], v. 16, p. 1292-3, 2002.
- CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; RIBAS, J. G. R.; CATALAN-SOARES, B. C. et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, [S.l.], v. 35, p. 499-508, 2002.
- CASTRO-COSTA, C. M.; ARAÚJO, A. Q. C.; BARRETO, M. M. et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, [S.l.], v. 22, p. 931-35, 2006.
- CHOSIDOW, O. Scabies and pediculosis. **Lancet**, [S.l.], v. 355, p. 819-26, 2000.
- DANTAS, L.; PASSOS, C.; MACHADO, P. R. L. Manifestações dermatológicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. **Gaz. Méd. Bahia**, [S.l.], v. 79, p. 45-9, 2009.
- CARVALHO, S. M. F.; OLIVEIRA, M. S. P.; THULER, L. C. et al. HTLV-I and HTLV-II infections in hematologic disorder patients, cancer patients, and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, [S.l.], v. 3, p. 238-42, 1997.
- GONÇALVES, D. U.; GUEDES, A. C.; PROIETTI, A. B. et al. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T-cell lymphotropic virus type-1. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 68, p. 562-5, 2003.
- GONÇALVES, D. U.; GUEDES, A. C. M.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. et al. HTLV-I associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-I associated lymphoma. **Braz. J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 4, p. 100-2, 2000.
- GONÇALVES, D. U. **Manifestações dermatológicas em doadores de sangue com sorologia alterada para o vírus linfotrópico humano de células T - tipo 1 em Minas Gerais, Brasil**. 2000. 158 p. Tese (Doutorado)–Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.
- GROSSMAN, M. E.; PAPPERT, A. S.; GARZON, M. C. et al. Invasive *Trychophyton rubrum* infection in the immunocompromised host: report of three cases. **J. Am. Acad. Dermatol.**, [S.l.], v. 33, p. 315-18, 1995.

- HANCHARD, B. Outcomes of Early Life Exposure to Human T-Cell Lymphotropic Virus type I. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 41, p. 543, 2005.
- HASHIGUCHI, T.; OSAME, M.; ARIMURA, K. et al. Skin manifestations in HTLV-I-associated myelopathy (HAM): xerosis and erythema. In: RÓMAN, C. G.; VERNANT, J. C.; OSAME, M. (Eds.). **HTLV-I and the Nervous System**. New York: Alan R, 1989. p. 443-8.
- LA GRENADE, L.; MANNS, A.; FLETCHER, V. et al. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. **Arch. Dermatol.**, v. 134, p. 439-44, 1998.
- LA GRENADE, L.; HANCHARD, B.; FLETCHER, V. et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker of HTLV-I infection. **Lancet**, [S.l.], v. 336, p. 1345-7, 1990.
- LA GRENADE, L. Manifestações dermatológicas do HTLV-1. In: CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. (Ed.). **HTLV-I / HTLV-II**. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, 2000. p. 139-146.
- LENZI, M. E. R.; CUZZI-MAIA, T.; OLIVEIRA, L. A. et al. Dermatological findings of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) - associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 36, p. 507-13, 2003.
- MALONEY, E. M.; NAGAI, M.; HISADA, M. et al. Prediagnostic human T lymphotropic virus type I provirus loads were highest in Jamaican children who developed seborrheic dermatitis and severe anemia. **J. Infect. Dis.**, v. 189, p. 41-5, 2004.
- MALONEY, E. M.; WIKTOR, S. Z.; PALMER, P. et al. A cohort study of health effects of human T-cell lymphotropic virus type I infection in Jamaican children. **Pediatrics**, [S.l.], v. 112, p. 136-42, 2003.
- MALONEY, E. M.; YAMANO, Y.; VAN VELDHUISEN, P. C. et al. Natural history of viral markers in children infected with human T lymphotropic virus type I in Jamaica. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 194, p. 552-60, 2006.
- MILAGRES, S. P.; SANCHES, J. A. JR.; MILAGRES, A. C. et al. Histopathological and immunohistochemical assessment of acquired ichthyosis in patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. **Br. J. Dermatol.**, [S.l.], v. 149, p. 776-81, 2003.
- NOBRE, V.; GUEDES, A. C.; MARTINS, M. L. et al. Dermatological findings in 3 generations of a family with a high prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in Brazil. **Clin. Infect. Dis.**, v. 43, p. 1257-63, 2006.
- NOBRE, V.; GUEDES, A. C.; PROIETTI, F. A. et al. Increased prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in patients attending a Brazilian dermatology clinic. **Intervirology**, [S.l.], v. 50, p. 316-18, 2007.
- NOBRE V.; GUEDES, A. C. M.; PROIETTI, F. A. et al. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, [S.l.], v. 38, p. 43-52, 2005.
- OHSHIMA, K. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. **Cancer Sci.**, [S.l.], v. 98, p. 772-8, 2007.
- OKADA, J.; IMAFUKU, S.; TSUJITA, J. et al. Case of adult T-cell leukemia/lymphoma manifesting marked purpura. **J. Dermatol.**, [S.l.], v. 34, p. 782-5, 2007.
- OLIVEIRA, M. F.; BRITES, C.; FERRAZ, N. et al. Infective dermatitis associated with the human T-cell lymphotropic virus type I in Salvador, Bahia, Brazil. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 40, p. 90-6, 2005.
- OLIVEIRA, M. F. P. Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1. **Gaz. Méd. Bahia**, [S.l.], v. 79, p. 50-5, 2009.
- OLUMIDE, Y. M.; DADA, A. J.; SOGBANMU, I. B.; et al. Seroprevalence study of HIV-I, HIV-II and HTLV-I among patients at the Dermato-Venereology Clinic of the Lagos University Teaching Hospital. **Int. J. Dermatol.**, [S.l.], v. 36, p. 741-4, 1997.

- PÉREZ, C. L.; VILLARROEL, B. J.; REYES JA, et al. Exfoliative erythroderma and infective dermatitis in an infant infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV I). **Rev. Chilena Infectol.**, [S.l.], v. 24, p. 142-8, 2007.
- POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A. F. et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, [S.l.], v. 77, p. 7415-19, 1980.
- POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; CARVALHO, S. M.; BORDUCHI, D. et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. **Leuk. Lymphoma**, [S.l.], v. 42, p. 135-44, 2001.
- POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; DOBBIN, J. A.; LOUREIRO P, et al. Genetic mutation and early onset of T-cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-1. *Leukemia Res.*, [S.l.], v. 26, n. 155-61, 2002.
- POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; LOUREIRO, P.; CARVALHO, S. M. F. Leucemia/Linfoma de células T do adulto (LLCTAL): características clínico-patológicas e apresentação no Brasil. In: CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. (Ed.). **HTLV-I / HTLV-II**. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, 2000. p. 76-107.
- PRIMO, J. R. L.; BRITES, C.; OLIVEIRA, M. F. S. et al. Infective dermatitis and Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in childhood and adolescence. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 41, p. 535-41, 2005.
- PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; CATALAN-SOARES, B. C.; et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, [S.l.], v. 24, p. 6058-68, 2005.
- ROBERTS L. J.; HUFFAM, S. E.; WALTON, S. F. et al. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. **J. Infect.**, [S.l.], v. 50, p. 375-81, 2005.
- SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. São Paulo: Artes Médicas, 2001.
- SANCHES, J. A. JR.; MORICZ, C. Z. M.; NETO, C. F. Processos linfoproliferativos da pele. Parte 2 – Linfomas cutâneos de células T e de células NK. **An. Bras. Dermatol.**, [S.l.], v. 81, p. 7-25, 2006.
- SWEET, R. D. A pattern of eczema in Jamaica. **Br. J. Dermatol.**, [S.l.], v. 78, p. 93-100, 1966.
- WILLENZE, R.; JAFFE, E. S.; BURG, G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. **Blood**, [S.l.], v. 105, p. 3768-85, 2005.

8. ALTERAÇÕES PSIQUIÁTRICAS/PSICOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

8.1 DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS/PSICOLÓGICOS ASSOCIADOS AO HTLV-1

A infecção pelo HTLV-1 é norteadada por questões relativas ao exercício da sexualidade, perdas e morte, resultando em conflitos e constituindo ameaça às crenças e aos valores do indivíduo. Com a possibilidade de vir a adoecer e, especialmente, perder suas funções motoras, tendo comprometidas as atividades de vida diária, o indivíduo se sente fragilizado, apresentando dificuldade de resolver sozinho tais conflitos. Esse comprometimento psicoemocional pode resultar em alterações psíquicas, piorando a qualidade de vida do indivíduo infectado.

Pessoas que vivem com o HTLV-1 podem apresentar distúrbios psiquiátricos/psicológicos como, por exemplo, sinais de estresse psíquico, ansiedade, distúrbios do sono e psicossomáticos, desejo de morte, desconfiança no próprio desempenho e nível elevado de depressão. De fato, a prevalência de depressão em pessoas que vivem com o HTLV-1 em nosso meio oscila em torno de 35% – nível, ademais, superior ao observado em indivíduos com HTLV em outros países.

Os distúrbios neuropsiquiátricos (DNP) compõem 19% do peso global das doenças no Brasil e aumentam a probabilidade de o indivíduo desenvolver e exacerbar uma vasta gama de doenças físicas. A prevalência de depressão em pessoas que vivem com o HTLV-1 situa-se em torno de 35%.

A depressão, um dos DNP mais impactantes, caracteriza-se por um conjunto de alterações comportamentais, emocionais e cognitivas, que causam prejuízos na área social, familiar, ocupacional e nas atividades da vida diária. Esse grave problema de saúde atinge cerca de 120 milhões de pessoas no mundo, sendo que a prevalência na população geral varia entre 10% a 15%. É tida como a quarta maior causa de incapacidade, quando comparada com outras patologias. Esse transtorno apresenta índices elevados de recidiva, sendo que cerca de 80% dos indivíduos que fizeram algum tratamento antidepressivo têm, em média, quatro recaídas no decorrer da vida.

Pressupõe-se que a depressão seja um fator preditor de piores níveis de qualidade de vida em portadores de doença crônica. Sabe-se que a qualidade de vida de pessoas vivendo com HTLV-1 está comprometida. Nesses pacientes, foram observadas alterações na realização de atividades da vida diária, no sono e na autopercepção da saúde.

A depressão é a variável que mais influencia a piora da qualidade de vida física e psicológica das pessoas que vivem com o HTLV-1. Portanto, essas pessoas não devem ser cuidadas somente em relação às alterações biológicas que o vírus acarreta, mas devem também ser atendidas em relação às repercussões psicossociais que estão associadas a essa infecção.

Desse modo, é de fundamental importância que a avaliação da depressão, do nível de estresse psíquico e da qualidade de vida seja incluída no protocolo de atenção ao portador de HTLV-1.

8.2 QUANDO SUSPEITAR DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS/PSICOLÓGICOS EM UM PORTADOR DE HTLV-1

Pessoas vivendo com o HTLV-1 podem apresentar sinais de estresse psíquico, ansiedade, distúrbios do sono e psicossomáticos, desejo de morte, desconfiança no próprio desempenho e nível elevado de depressão.

Os principais sintomas da depressão compreendem o isolamento social, sentimento de culpa e desvalor, baixa autoestima, perda de interesse nas relações interpessoais, nas atividades laborais e de lazer, desesperança, alteração no apetite e sono, dificuldade de concentração, fadiga e pensamentos recorrentes de morte.

O estado depressivo pode ser classificado em três grupos: depressão menor, distímia e depressão maior ou episódio depressivo maior (EDM). Para o diagnóstico de depressão menor, dois a quatro sintomas devem estar presentes, incluindo estado deprimido ou anedônia, por no mínimo duas semanas. Já na distímia ou transtorno distímico, três ou quatro sintomas devem estar presentes, incluindo estado deprimido durante no mínimo dois anos. A distímia é considerada uma depressão mais leve, porém crônica.

Na depressão maior ou EDM, cinco ou mais sintomas devem estar presentes, por no mínimo duas semanas, incluindo humor deprimido ou anedônia. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª revisão, da American Psychiatry Association (DSM-IV), para o diagnóstico de depressão é obrigatória a presença de espírito deprimido, ou seja, sentir-se deprimido a maior parte do tempo, quase todos os dias, e anedônia, que se caracteriza pela perda de interesse ou prazer diminuído para realizar a maioria das atividades. Esses sintomas devem ser acrescidos de mais quatro a seguir listados: 1) alteração não intencional de peso, tanto perda quanto ganho; 2) distúrbio de sono, compreendendo insônia ou hipersônia; 3) alteração psicomotora, quer seja agitação ou apatia, observáveis por outros e não meramente sensações subjetivas de inquietação ou adinamia; 5) falta de energia e/ou fadiga; 6) culpa excessiva, expressa pelo sentimento permanente de falha e inutilidade; 7) dificuldade de concentração; 8) ideias suicidas, expressas por pensamentos recorrentes de suicídio ou morte.

8.3 COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR

Idealmente, todos os indivíduos vivendo com HTLV-1 deveriam ser submetidos a uma entrevista com um psicólogo. A possibilidade de ser escutado, de expor seus anseios e perspectivas em relação à doença faz com que o paciente se sinta mais seguro e confiante. Essa entrevista inicial tem como objetivo avaliar o grau de

conhecimento acerca do vírus, formas de prevenção e transmissão, diagnóstico/prognóstico, assim como investigar a história de vida, expectativas frente ao tratamento, dinâmica familiar, rede de apoio e vida profissional e social.

Somando-se a isso, deve ser avaliada, por meio de escalas diagnósticas, a presença de sintomas de depressão e de ansiedade. Algumas escalas podem ser utilizadas para esse fim. A escala MINI International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I. PLUS constitui uma entrevista diagnóstica padronizada breve, compatível com os critérios do DSM-IV e CID-10, para obtenção de diagnósticos de transtornos psiquiátricos atuais. Essa escala já foi utilizada para avaliar a presença de transtornos mentais em indivíduos vivendo com HTLV-1.

Outra escala bastante utilizada no Brasil corresponde à versão brasileira do Self-Reporting Questionnaire - SRQ-20 (versão com as 20 questões para rastreamento de transtornos mentais não psicóticos), validada no início da década de 1980 e que alcançou bons níveis de sensibilidade e especificidade para o rastreamento de transtornos psiquiátricos não psicóticos.

Quando o rastreamento inicial apontar a presença de sintomas depressivos, somatotoformes e/ou de ansiedade, os pacientes deverão ser encaminhados para consulta psiquiátrica para, se necessário, iniciarem tratamento farmacológico e para acompanhamento psicoterápico em grupo ou individual.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-FILHO, N.; LESSA, I.; MAGALHÃES, L. et al. Co-occurrence patterns of anxiety, depression and alcohol use disorders. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.**, [S.l.], v. 257, n. 7, p. 423-31, 2007.
- ALMEIDA-FILHO, N.; MARI, J.; COUTINHO, E. et al. Methodological features and prevalence estimates. **Br. J. Psychiatry**, [S.l.], v. 171, p. 524-529, 1997.
- AMORIM, P. MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.l.], v. 22, p. 106-115, 2000.
- BROMET, E.; ANDRADE, L. H.; HWANG, I. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Medicine**, v. 26, n. 9, p. 90-106, 2011.
- CARVALHO, A. G. J.; GALVÃO-PHILETO, A. V.; SANTOS-LIMA, N. S. et al. Frequency of Mental Disturbance in Patients Infected by HTLV-I in the State of Bahia, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 5-8, 2009.
- COUTINHO, I. J.; GALVÃO-CASTRO, B.; LIMA, J. et al. Impacto da mielopatia associada ao HTLV - espástica tropical (TSP/HAM) nas atividades de vida diária (AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1. **Acta Fisiatr.**, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 6-10, 2011.
- CRUZ, L. N.; FLECK, M. P.; POLANCZYK, C. A. Depression as a determinant of quality of life in patients with chronic disease: data from Brazil. **Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.**, [S.l.], v. 45, p. 953-961, 2010.
- DINIZ, M. S. C.; FELDNER, P. C.; CASTRO, R. A. et al. Impact of HTLV-I in quality of life and urogynecologic parameters of women with urinary incontinence. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, [S.l.], v. 147, p. 230-233, 2009.
- GALVÃO-CASTRO, A. V.; BOA-SORTE, N.; KRUSCHEWSKY, R. A. et al. Impact of depression on quality of life in people living with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. **Qual. Life Res.**, [S.l.], 23 nov. 2011 [Epub ahead of print].

- GALVÃO-PHILETO, A. V.; PEREIRA, I. M.; LIMA, M. S. et al. Avaliação preliminar de indicadores de saúde mental e do nível de depressão (ISMND) em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Anais do IX Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, II, 2006. **Rev. Soc. Bras. Med.**, [S.l.], v. 39, n. S11, p. P-42, 2006. ISSN 0037-8682.
- GONÇALVES, D. M.; STEIN, A. T.; KAPCZINSKI, F. Avaliação de desempenho do Self-Reporting Questionnaire como instrumento de rastreamento psiquiátrico: um estudo comparativo com o Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. **Cad. Saúde Pública**, [S.l.], v. 24, n. 2, p. 380-390, 2008.
- GUILTINAN, A. M.; MURPHY, E. L.; HORTON, J. A. et al. Psychological distress in blood donors notified of HTLV-I/II infection. Retrovirus Epidemiology Donor Study. **Transfusion**, [S.l.], v. 38, n. 11-12, p. 1056-62, 1998.
- GUILTINAN, A. M.; KAIDAROVA, Z.; BEHAN, D. et al., for the HTLV Outcomes Study (HOST). Major depression and generalized anxiety disorder among human T-lymphotropic virus Types I- and II-infected former blood donors. **Transfusion**, [S.l.], v. 53, n. 1, p. 60-8, 2013.
- HAYS, R. D.; WLLS, K. B.; SHERBOURNE, C. D. et al. Functioning and well-being outcomes of attaints with depression compared with chronic general medical illnesses. **Arch. Gen. Psychiatry**, [S.l.], v. 52, n. 1, p. 11-9, 1995.
- JUDD, L. L.; PAULUS, M. P.; WELLS, K. B. et al. Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. **Am. J. Psychiatry**, [S.l.], v. 153, n. 11, p. 1411-7, 1996.
- LÉPINE, J-P.; BRILEY, M. The increasing burden of depression. **Neuropsychiatr. Dis. Treat.**, [S.l.], v. 7, Suppl. 1, p. 3-7, 2011.
- MARI, J. J.; WILLIAMS, P. A comparison of the validity of two psychiatric screening questionnaires (GHQ-12 and SRQ-20) in Brazil, using relative operating characteristic (ROC) analysis. **Psychol. Med.**, [S.l.], v. 15, p. 651-9, 1985.
- NETTO, E. C.; BRITES, C. Characteristics of Chronic Pain and Its Impact on Quality of Life of Patients With HTLV-1-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (PET/MAH). **Clin. J. Pain**, [S.l.], v. 27, n. 2, p. 131-5, 2011.
- MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. **Lancet**, [S.l.], v. 349, n. 9063, p. 1436-42, 1997.
- MURRAY, C. J.; LOPEZ, A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. **Lancet**, [S.l.], v. 349, n. 9064, p. 1948-504, 1997.
- SCHMIDT MI, DUNCAN BB, AZEVEDO E SILVA G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, [S.l.], v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.
- SOUZA, A. R. M.; THULER, L. C. S.; LÓPEZ, J. R. et al. Prevalência de Depressão Maior e Sintomas Depressivos em Pacientes com Infecção pelo HTLV-1. **DST J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, [S.l.], v. 21, n. 4, p. 163-165, 2009.
- SPITZER, R. L.; KROENKE, K.; LINZER, M. et al. Health related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 Study. **JAMA**, [S.l.], v. 274, n. 19, p. 1511-7, 1995.
- STUMPF, B. P.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; PROIETTI, F. A. et al. Interdisciplinary HTLV Research Group. Higher rate of major depression among blood donor candidates infected with human t-cell lymphotropic virus type 1. **Int. J. Psychiatry Med.**, [S.l.], v. 38, n. 3, p. 345-55, 2008.
- WEISSMAN, M. M. B. R.; CANINO, G. J. et al. Cross-national epidemiologic of major depression and bipolar disorder. **JAMA**, [S.l.], v. 276, p. 293-9, 1996.

9 MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM HTLV-1

9.1 DOENÇAS REUMATOLÓGICAS MAIS COMUNS ASSOCIADAS AO HTLV-1

As manifestações reumatológicas mais frequentemente associadas à presença do HTLV-1 são a artrite, a síndrome de Sjogren (SS) e a polimiosite (PM).

A artrite vista em pacientes infectados pelo vírus HTLV-1 pode ocorrer na presença ou na ausência de outra complicação dessa infecção, que é a leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA). Tal artrite pode envolver várias articulações e ter outras características que lembram a artrite reumatoide (AR), inclusive com erosões e presença do fator reumatoide (FR). No caso da concomitância com a LLcTA, a presença de células leucêmicas mononucleares no líquido sinovial apresentando partículas do HTLV-1 se constitui em uma forte evidência a favor da relação causa-efeito entre essas situações clínicas.

Em áreas endêmicas para o HTLV-1, como o Japão, observou-se uma maior prevalência de AR nos pacientes carreadores do vírus do que naqueles não infectados. Do mesmo modo, a prevalência de HTLV-1 foi maior nos pacientes com AR do que nos controles. Tal achado foi também observado na população brasileira.

Outra condição associada ao HTLV-1 é a síndrome sicca, referindo-se à ceratoconjuntivite seca, ou um quadro completo de xerostomia e xeroftalmia muito similar à SS “clássica”. Assim como na AR, há descrições de uma maior prevalência de HTLV-1 em pacientes com SS.

A associação entre a infecção pelo HTLV-1 e a polimiosite tem menor evidência científica, pois se resume à descrição de casos isolados ou pequenas séries de casos.

9.2 QUANDO ENCAMINHAR AO REUMATOLOGISTA UM PACIENTE COM HTLV-1

Pacientes com HTLV-1 que apresentam poliartrite simétrica de grandes e pequenas articulações, com rigidez matinal ou fraqueza muscular progressiva das cinturas pélvica e escapular ou xerostomia/xeroftalmia, devem ser encaminhados ao reumatologista. O que não está definido ainda é se a pesquisa sistemática da infecção pelo HTLV-1 deveria ser realizada em pacientes com diagnóstico de AR, SS ou PM em áreas endêmicas para esse vírus.

9.3 DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS REUMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

Além dos dados clínicos, a confirmação do quadro reumatológico ligado ao HTLV-1 requer a utilização de exames complementares. No caso da artrite, são realizados testes de fase aguda de inflamação, como velocidade de sedimentação de hemácias e a dosagem de proteína C reativa, além da pesquisa do FR e exame radiológico das articulações acometidas. Um novo marcador para a AR é a pesquisa de anticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA), mas não se conhece a sua frequência no caso de artrite associada ao HTLV-1.

A investigação da SS requer uma consulta com oftalmologista para a realização de exames tais como o teste de Schirmer e rosa bengala, além da cintilografia de parótidas. Em um estudo realizado em nosso meio, a frequência de anticorpos anti-SSA/Ro e anti-SSB/La em pacientes com HTLV-1 com ceratoconjuntivite seca não foi diferente da encontrada em pacientes com HTLV-1 sem essa complicação ocular. Porém, tal estudo não permitiu definir se isso também ocorreria nos portadores do HTLV-1 com manifestações clínicas mais completas da SS além da xeroftalmia, tais como xerostomia, xerose, aumento de parótidas e quadro articular.

A investigação da polimiosite inclui a dosagem de enzimas musculares, tais como CK e aldolase, eletroneuromiografia dos membros acometidos e, eventualmente, biópsia muscular.

9.4 TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

O tratamento da artrite ligada ao HTLV-1 é similar ao da AR clássica e inclui o uso de anti-inflamatórios não hormonais, além de drogas modificadoras de doença, como metotrexato, sulfassalazina e leflunomida. Não se conhece o papel da terapia biológica classicamente utilizada para o tratamento de AR (anti-TNF, anti-IL6, anti-CD20, etc.) nesse cenário clínico. Porém, há descrição do uso de interferon alfa em sete pacientes apresentando artrite associada ao HTLV-1, com resposta favorável em metade deles. O manuseio da PM associado ao HTLV-1 não difere da PM clássica e implica o uso de doses altas de corticosteroides e, se necessário, imunossupressores como metotrexato e azatioprina. Quando à SS, recomenda-se o uso de lágrimas e salivas artificiais.

REFERÊNCIAS

- AOYAGI, T.; MAEDA, K.; FURUICHI, I. et al. Treatment of patients with polyarthrititis and anti-HTLV-I antibodies with interferon-alpha. **Ann. Rheum. Dis.**, [S.l.], v. 53, n. 1, p. 80-1, 1994.
- EGUCHI, K.; ORIGUCHI, T.; TAKASHIMA, H. et al. High seroprevalence of anti-HTLV-1 antibody in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.**, [S.l.], v. 39, p. 463-6, 1996.
- FERRAZ-CHAOUI, A. K.; ATTA, A. M.; ATTA, M. L. et al. Study of autoantibodies in patients with keratoconjunctivitis sicca infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1. **Rheumatol. Int.**, [S.l.], v. 30, n. 6, p. 775-8, 2010.
- LONZETTI, L. S.; MENNA-BARRETO, M.; SCHOELER, M. et al. High prevalence of HTLV-I infection among patients with rheumatoid arthritis living in Porto Alegre, Brazil. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, [S.l.], v. 20, p. A54, 1999.
- MARIETTE, X.; CHEROT, P.; CAZALS, D. et al. Antibodies to HTLV-I in Sjogren's syndrome. **Lancet**, [S.l.], v. 345, p. 71, 1995.
- MOTOKAWA, S.; HASUNUMA, T.; TAJIMA, K. et al. High prevalence of arthropathy in HTLV-1 carriers on a Japanese island. **Ann. Rheum. Dis.**, [S.l.], v. 55, p. 193-5, 1996.

10 COINFECÇÕES COM O HTLV-1

10.1 HELMINTOS E HTLV-1

O HTLV-1 interfere na resposta imune a outros patógenos, tornando o portador desse vírus mais susceptível à infecção por helmintos, e modifica a apresentação clínica de helmintíases. Embora a prevalência de helmintos intestinais (*Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma mansoni*, *Ascaris lumbricoides* e *Ancylostoma duodenalis*) seja mais elevada em indivíduos infectados pelo HTLV-1 do que em indivíduos soronegativos, a estrogiloidíase é a mais importante das helmintíases em indivíduos infectados por esse vírus, uma vez que a estrogiloidíase recorrente e a estrogiloidíase grave estão fortemente associadas a essa infecção viral.

O HTLV-1 infecta predominantemente células T-CD4, e o gene tax do vírus transativa nessas células genes que induzem a produção, predominantemente, de citocinas com padrão Th1 como IL-2, IFN-gama e TNF-alfa. Essa resposta exacerbada de citocinas Th1 e o aumento de células regulatórias observadas nos indivíduos coinfectados com HTLV-1 e *S. stercoralis* causa uma diminuição da resposta Th2 a antígenos do *S. stercoralis*, caracterizada *in vitro* por menor produção de IL-4, IL-5, IL-13 e *in vivo* por ausência ou baixas concentrações de IgE contra o *S. stercoralis*. Como as citocinas IL-4 e IL-13 aumentam o peristaltismo e o fluido intestinal, e a IL-4 e IL-5 contribuem para que os mastócitos e eosinófilos destruam helmintos que penetram no organismo mediante a autoendoinfecção, a infecção pelo HTLV-1 mantém a infecção por *S. stercoralis* por um período maior de tempo e aumenta a carga parasitária, fazendo com que os pacientes coinfectados desenvolvam estrogiloidíase grave, além de formas atípicas da doença.

Evidências clínicas e imunológicas indicam também que a infecção pelo *S. stercoralis* pode modificar o curso clínico da infecção pelo HTLV-1. A leucemia/linfoma de células T do adulto (LLcTA) e a mielopatia associada ao HTLV-1 são as principais doenças causadas pelo HTLV-1. Inicialmente, foi documentada a existência de uma forte associação entre a estrogiloidíase e a LLcTA. Além disso, reportou-se que linfócitos de pacientes coinfectados pelo HTLV-1 e *S. stercoralis* apresentavam uma frequência elevada de alterações morfológicas e integração viral, características observadas em células leucêmicas. A observação de que larvas de *S. stercoralis* produzem IL-2, que é o principal fator de proliferação de células T, evidenciou um dos mecanismos envolvidos na imortalização das células T nesses pacientes e, conseqüentemente, o desenvolvimento de LLcTA.

10.1.1 DIAGNÓSTICO DE HELMINTÍASE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1

A maioria dos pacientes com helmintíase apresenta uma forma branda da doença, e no caso da estrogiloidíase, são assintomáticos ou apresentam episódios de diarreia ou dor abdominal. Na forma grave da doença, existe uma diarreia importante, perda de proteínas nas fezes e aparecimento de edema de membros inferiores. Como a gravidade da doença se relaciona com a carga parasitária e o aumento desta é devido à autoendoinfecção (penetração de larvas infectantes pelo cólon), essas larvas podem se disseminar no organismo, levando principalmente a doenças pulmonares.

Pacientes com forma grave da estrogiloidíase têm também septicemia, que é uma das principais causas de morte nesses casos. O principal método diagnóstico para helmintíase é o exame parasitológico de fezes com identificação de ovos ou larvas. No caso da estrogiloidíase, o método de Baerman, que atrai larvas pelo calor, e o exame direto das fezes após concentração são os métodos mais utilizados. O exame deve ser feito em três amostras diferentes. Vários testes sorológicos pela técnica de ELISA, com a utilização de antígeno bruto ou antígenos recombinantes de *S. stercoralis*, podem ser utilizados para o diagnóstico da estrogiloidíase. Como esses métodos detectam a produção de anticorpos da classe IgG que são pouco afetados pela infecção pelo HTLV-1, a sensibilidade desses testes não é reduzida em pacientes infectados pelo HTLV-1.

Considerando a importância da infecção pelo HTLV-1 no desenvolvimento de formas graves da estrogiloidíase e do papel da *S. stercoralis* no aparecimento de LLcTA, é recomendado que em todos os indivíduos infectados pelo HTLV-1 larvas de *S. stercoralis* sejam pesquisadas e que em todos os pacientes com estrogiloidíase recorrente, formas atípicas ou formas graves da doença seja realizado teste sorológico para o HTLV-1.

10.1.2 TRATAMENTO DA ESTRONGILOIDÍASE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1

O HTLV-1 interfere também no tratamento da estrogiloidíase, diminuindo a eficácia de drogas como tiabendazol, albendazol e cambendazol. Enquanto em indivíduos não infectados pelo HTLV-1 o tiabendazol e o cambendazol estão associados com cura em 94% e 95% dos casos, respectivamente, em indivíduos infectados pelo HTLV-1 a eficácia dessas drogas é diminuída para 70% e 71%. Apesar de estudos mostrarem que 80% dos pacientes não respondem à ivermectina devido à coinfeção pelo HTLV-1, no momento a droga de escolha para o tratamento da estrogiloidíase é a ivermectina na dose de 200 mcg/kg de peso, podendo ser repetida após duas semanas. A resposta a essa droga é superior aos demais medicamentos e possui menor toxicidade quando comparada com o tiabendazol (20,9% x 73,1%, respectivamente). Exames de fezes periódicos devem ser feitos devido à alta recorrência nesse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

- CARVALHO, E. M.; PORTO, A. F. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. **Parasite Immunol.**, [S.l.], v. 26, p. 487-497, 2004.
- CHIEFFI, P. P.; CHIATTONE, C. S.; FELTRIM, E. M. et al. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo City, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, [S.l.], v. 95, p. 711-712, 2000.
- GOTUZZO, E.; TERASHIMA, A.; ALVAREZ, H. *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-1 Infection in Peru. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 60, p. 146-149, 1999.
- HAYASHI, J.; KISHIHARA, Y.; YOSHIMURA E. et al. Correlation between human T-cell lymphotropic virus type-1 and *strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 56, p. 71-75, 1997.
- NAKADA, K.; YAMAGUCHI, K.; FURUGEN, S. et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. **Int. J. Cancer.**, [S.l.], v. 40, n. 2, p. 145-8, 1987.
- NEVA, F. A.; OLIVEIRA, J.; GAM, A. A. Interferon-gamma and Interleukin-4 Responses in Relation to Serum IgE Levels in Persons Infected with Human T Lymphotropic Virus Type I and *Strongyloides stercoralis*. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 178, p. 1856-1859, 1998.
- O'DOHERTY, M. J.; VAN DE PETTE, J. E.; NUNAN, T. O. et al. Recurrence *Strongyloides stercoralis* Infection in a Patient with T-Cell Lymphoma-Leukemia. **Lancet**, [S.l.], v. 1, p. 858, 1984.
- PLUMELLE, Y.; GONIN, C.; EDOUARD, A. et al. Effect of *Strongyloides stercoralis* infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. **Am. J. Clin. Pathol.**, [S.l.], v. 107, p. 81-87, 1997.
- PORTO, A. F.; ALCÂNTARA, L.; LEAL, M. et al. Atypical clinical presentation of strongyloidiasis in a patient co-infected with human T-cell lymphotropic virus type I. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 72, n. 2, p. 124-125, 2005.
- PORTO, A. F.; OLIVEIRA FILHO J.; CARVALHO, E. M. et al. Implicações Clínicas e Imunológicas da Associação entre HTLV-1 e Estrongiloidíase. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, [S.l.], v. 35, p. 641-649, 2002.
- PORTO, M. A. F.; NEVA, F. A.; LISBOA, W. et al. HTLV-1 decreases th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. **Parasite Immunol.**, [S.l.], v. 23, p. 503-507, 2001.
- PORTO, M. A. F.; OLIVEIRA FILHO, J.; NEVA, F. A. et al. Influence of HTLV-1 infection on the serological and Skin Test for strongyloidiasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 65: 610-613, 2001.
- ROBINSON, R. D.; LINDO, J. F.; NEVA, F. A. et al. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 169, p. 692-696, 1994.
- SATO, Y.; SHIROMA, Y.; KIYUNA, S. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-1 infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 88, p. 59, 1994.
- SATOH, M.; TOMA, H.; SATO, Y. et al. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. **Clin. Exp. Immunol.**, [S.l.], v. 127, p. 354-9, 2002.
- SATOH, M.; TOMA, H.; SUGAHARA, K. et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. **Oncogene**, [S.l.], v. 21, n. 16, p. 2466-75, 2002.
- SHIKIYA, K.; ZAHA, O.; NIIMURA, S. et al. Clinical study on ivermectin against 125 strongyloidiasis patients. **Kansenshogaku Zasshi**, [S.l.], v. 68, p. 13-20, 1994.
- SUPUTTAMONGKOL, Y.; DUANGDAO WAYWA, N.; NILGANUWONG, S. Efficacy and Safety of Single and Double Doses of Ivermectin versus 7-Day High Dose Albendazole for Chronic Strongyloidiasis. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, [S.l.], v. 5, n. 5, p. e1044, 2011.
- YAMAGUCHI, K.; MATUTES, E.; CATOVSKY, D. et al. *Strongyloides stercoralis* as candidate co-factor for HTLV-I-induced leukaemogenesis. **Lancet**, [S.l.], v. 330, n. 8550, p. 94-5, 1987.

10.2 TUBERCULOSE E HTLV-1

Uma maior prevalência da infecção por HTLV-1 em pacientes com tuberculose (TB) tem sido reportada em diversos países endêmicos para as duas infecções. No Peru, uma pesquisa mostrou que entre 5,8% e 7,3% dos indivíduos com tuberculose estavam infectados pelo HTLV-1. No Brasil, um dos estudos pioneiros realizados na década de 1990, em Salvador, cidade com maior prevalência de HTLV no país, indicou a presença dessa infecção em 8,5% dos pacientes com tuberculose hospitalizados e uma mortalidade de 11,6% em pacientes coinfectados. Recentemente, dois outros estudos, também conduzidos em Salvador, confirmaram esses resultados. O primeiro avaliou pacientes ambulatoriais com diagnóstico de TB pulmonar e encontrou uma prevalência de infecção pelo HTLV-1 de 4,3%, em contraste com a taxa de 1,3% nos controles, representando um OR de 3,01 (95% CI, 1,06-8,58). O segundo estudo avaliou pacientes hospitalizados em uma unidade de referência para doenças respiratórias, encontrando 6,4% de pacientes com HTLV/TB. Confirmando essas observações, dados ainda não publicados do ambulatório multidisciplinar de HTLV-1 do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (também em Salvador) revelaram que a tuberculose latente e a tuberculose ativa ou pregressa ocorrem em 60% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Do ponto de vista imunológico, observa-se que indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentam uma diminuição da resposta *in vitro* aos antígenos de memória, inclusive ao PPD. Embora estudos realizados no Japão em indivíduos sem história prévia de infecção pelo *M. tuberculosis* tenham mostrado que a infecção pelo HTLV-1 se associava com menor positividade ao teste tuberculínico, em pacientes com a coinfeção HTLV-1/TB a positividade do teste tuberculínico foi elevada e similar à observada em pacientes com tuberculose sem HTLV-1. A resposta imune à infecção pelo *M. tuberculosis* é essencialmente mediada por linfócitos T-CD4+ Th1, que produzem citocinas e modulam a função dos macrófagos. A produção de INF-gama, IL-2 e TNF pelas células Th1 leva à ativação de outras células inflamatórias e fagocíticas, sendo responsável pela inibição do crescimento bacteriano *in vitro*. Enquanto em culturas de células mononucleares estimuladas com PPD não foi observada diferença entre a produção de INF-alfa nos pacientes infectados com tuberculose e HTLV-1, em comparação com aqueles infectados somente por tuberculose, os pacientes coinfectados produziram menor quantidade de TNF-alfa do que os pacientes infectados apenas com tuberculose. Como o TNF-alfa é importante na formação do granuloma e previne a proliferação bacilar, é possível que essa anormalidade possa explicar a maior susceptibilidade dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 a desenvolver tuberculose.

10.2.1 QUANDO ENCAMINHAR AO PNEUMOLOGISTA UM PACIENTE COM HTLV-1

O HTLV-1, como anteriormente descrito, favorece o desenvolvimento da tuberculose, observando-se também uma maior incidência de outras doenças pulmonares, como a sarcoidose e a fibrose pulmonar, além do envolvimento pulmonar do linfoma e leucemia de células T. Portanto, pacientes infectados pelo HTLV-1 que apresentam tosse com expectoração com mais de duas semanas de duração e sem

diagnóstico definido, assim como os pacientes com alterações radiográficas, devem realizar uma avaliação com o pneumologista. Pacientes infectados pelo HTLV-1 que apresentem uma prova tuberculínica maior que 5 mm também devem ser encaminhados para acompanhamento por esse especialista.

10.2.2 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HTLV-1

Nos locais de elevada prevalência de HTLV-1 e de tuberculose, recomenda-se realizar a busca ativa de pacientes sintomáticos respiratórios (com mais de duas semanas de sintomas como tosse). Nos centros de atendimento aos pacientes infectados pelo HTLV, é fundamental a identificação dos doentes bacilíferos, considerando que essa população está sob maior risco conhecido de adoecer de TB. Os exames iniciais são a radiografia do tórax e o exame de escarro com a coloração Ziehl-Neelsen, cultura para micobactérias, tipificação e teste de sensibilidade. O escarro induzido e o lavado brônquico alveolar estão indicados apenas para os pacientes sem expectoração espontânea. Deve-se igualmente investigar a TB latente, por meio da prova tuberculínica, e considerar o pedido de sorologias para HTLV-1 para todos os pacientes com TB.

10.2.3 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HTLV-1

Não existem evidências científicas, até o momento, que justifiquem a inclusão de novos medicamentos no esquema de tratamento vigente. O tratamento padrão para tuberculose, preconizado pelo Programa Nacional de Combate à Tuberculose do Ministério da Saúde, com o uso de isoniazida, rifampicina, pirazidamida e etambutol nos dois meses iniciais, e a manutenção por mais quatro meses com isoniazida e rifampicina, também deve ser o esquema para o paciente com HTLV-1. Apesar de ter sido documentada resistência a multidrogas usadas para tratar tuberculose em 43% de pacientes HIV positivos, um estudo prospectivo recente em pacientes com tuberculose associada ou não ao HTLV-1 não evidenciou maior resistência às drogas nos isolados de pacientes coinfectados HTLV-1/TB. Adicionalmente, nesse estudo, a negatificação da baciloscopia pós-terapêutica foi mais rápida nos pacientes com tuberculose e HTLV-1.

Quanto ao tratamento da infecção latente por tuberculose (ILT) ou quimioprofilaxia secundária, apesar de o tratamento com isoniazida reduzir em 60% a 90% o risco de adoecimento, não há na literatura recomendação para essa intervenção em pacientes infectados pelo HTLV-1, como há para HIV/aids. Entretanto, os pacientes com HTLV-1 que comprovadamente apresentam maior risco para o desenvolvimento da tuberculose devem seguir as mesmas normas, conforme o Quadro 1 a seguir:

Quadro 1. Recomendações para tratar ILTB em pacientes com HIV/aids

1. Paciente com radiografia de tórax normal e:
 - * Prova tuberculínica (PT) \geq 5mm;
 - * Contatos intradomiciliares ou institucionais com pacientes bacilíferos, independentemente da PT;
 - * PT < 5 mm com registro documental de ter tido PT \geq 5mm e não ter sido submetido a tratamento ou quimioprofilaxia na ocasião.
2. Paciente com radiografia de tórax indicando presença de cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB (afastada a possibilidade de TB ativa por meio de exames de escarro, radiografias anteriores e, se necessário, tomografia de tórax), independentemente do resultado da PT.

REFERÊNCIAS

BASTOS, M. L.; OSTERBAUER, B.; MESQUITA, D. L.; et al. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, [S.l.], v. 13, n. 12, p. 1519-1523, 2009.

BASTOS, M. L. et al. Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. **BMC Infect. Dis.**, [S.l.], v. 12, n. 199, 2012. In press.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2011.

CAMPOS, P. E. et al. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in HIV-Infected Persons, Peru. **Emerg. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 9, n. 12, p. 1571-1578, 2003.

DOURADO, I.; ALCANTARA, L. C. J.; BARRETO, M. L. et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, [S.l.], v. 34, n. 5, p. 527-31, 2003.

MARINHO, J.; GALVÃO-CASTRO, B.; RODRIGUES, L. C. et al. Increased Risk of Tuberculosis With Human T-Lymphotropic Virus-1 Infection: A Case-Control Study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, [S.l.], v. 40, n. 5, p. 625-8, 2005.

MASCARENHAS, R. E.; BRODSKYN, C.; BARBOSA, G. et al. Peripheral blood mononuclear cells from individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1 have a reduced capacity to respond to recall antigens. **Clin. Vaccine Immunol.**, [S.l.], v. 13, p. 547-52, 2006.

PEDRAL-SAMPAIO, D. B.; MARTINS NETTO, E.; PEDROSA, C.; et al. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. **Braz. J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 31-35, 1997.

SMIEJA, M.; MARCHETTI, C.; COOK, D. et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, n. 2, 2000.

TACHIBANA, N. et al. Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. **Int. J. Cancer**, [S.l.], v. 42, p. 829-831, 1988.

VERDONCK, K. B.; HENRIQUEZ, C. C.; ECHEVARRIA, J. Z. et al. Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T Tipo I (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. **Rev. Med. Herediana**, [S.l.], v. 15, p. 197-202, 2004.

VERDONCK, K. B.; GONZALEZ, E.; HENOSTROZA G. et al. HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, [S.l.], v. 11, p. 1066-1072, 2007.

10.3 HIV E HTLV

No Rio de Janeiro, em uma coorte de PVHA em uso de terapia antirretroviral (TARV), observou-se que 10% dos indivíduos analisados estavam infectados pelo HTLV-1/2. Em Salvador, Bahia, elevados índices de infecção pelo HTLV-1 foram observados em pacientes com tuberculose pulmonar (11%) e em casos de aids (20%).

10.3.1 INFLUÊNCIA DO HIV NA HISTÓRIA NATURAL DO HTLV

Parece existir a possibilidade de que a coinfeção HIV/HTLV possa acarretar um aumento da taxa de ataque de doenças associadas ao HTLV-1, que passaria de < 1% entre indivíduos não coinfectados para aproximadamente 20% a 25% naqueles coinfectados, ao longo da vida. O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfoides T periféricas, sobretudo LT-CD4+ de memória e LT-CD8+, que são transformadas e imortalizadas pelo vírus *in vitro*. Portadores do HTLV-1 apresentam risco de cerca de 1% para desenvolvimento de uma mielopatia ao longo da vida, assim como de LLcTA; porém, estudos indicam que indivíduos coinfectados HIV/HTLV têm um risco maior de doença neurológica ou talvez um curto período de incubação do HTLV.

No ambulatório de HTLV do Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”, seis de 38 (16%) indivíduos HTLV-1 também estavam infectados pelo HIV e um paciente desenvolveu PET/MAH durante o seguimento. Assim, a PET/MAH pode ser uma característica mais ou menos comum da epidemia do HIV/aids nos países em que a infecção pelo HTLV-1 é endêmica, como o Brasil.

Trabalhos demonstram que há um padrão imunológico com perfil de produção de citocinas distinto entre monoinfectados pelo HTLV e aqueles coinfectados HTLV/HIV. Em indivíduos coinfectados, encontrou-se uma maior produção de TNF-alfa e uma diminuição de IL-4 e da quimiocina CCL5/RANTES.

Estudos mostram que a carga viral do HTLV-1 não é afetada pelo HIV, assim como a carga viral do HIV não é afetada pela infecção pelo HTLV. Contudo, quando ocorre PET/MAH, o aumento da carga proviral do HTLV-1 é mais provável durante a coinfeção. O diagnóstico de PET/MAH e contagem de LT-CD4+ estável, sem a progressão do HIV-1, podem sugerir a coinfeção pelo HTLV-1.

O aumento da expectativa de vida devido à TARV em pacientes coinfectados HTLV/HIV também pode aumentar o risco de doença ligada ao HTLV-1, como a PET/MAH, mesmo que a contagem de LT-CD4+ esteja normal. De fato, algumas coortes mostraram que as contagens de LT-CD4+ não se correlacionam diretamente com a progressão da doença em indivíduos coinfectados.

10.3.2 DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA

Todos os indivíduos infectados pelo HIV-1 devem ser testados para HTLV-1/2 no início do seu seguimento.

Pacientes coinfectados com HIV/HTLV-1 apresentam risco possivelmente maior de desenvolver sintomas neurológicos durante a vida. Deve-se ressaltar ainda que a contagem de LT-CD4+ pode ser um marcador substituto para progressão da doença em indivíduos coinfectados.

Outra observação importante é que a doença associada ao HTLV-1 foi a primeira manifestação clínica de vários pacientes na coorte do Hospital Emílio Ribas, e com maior carga proviral de HTLV-1. Esses resultados, tomados em conjunto, apontam que a infecção por HTLV-1 pode preceder a infecção pelo HIV como causa de manifestações clínicas. Novas questões também são levantadas, tais como: seria a PET/MAH considerada uma infecção oportunista? Quais seriam os critérios para se iniciar o uso da TARV, uma vez que o valor da contagem de células T-CD4 nesse cenário é questionável? Até que ponto deve a profilaxia para infecções oportunistas ser iniciada, independentemente da contagem de células T-CD4+?

Quadro 2. Recomendações práticas

- | |
|--|
| 1. Todos os indivíduos infectados pelo HIV-1 e/ou HCV (hepatite C) deveriam ser testados para anticorpos anti-HTLV-1/2; |
| 2. Um terço dos pacientes coinfectados pelo HIV/HTLV-1 pode apresentar dissociação CD4 e estadiamento clínico. Ou seja, mesmo com contagem de CD4 normal, podem apresentar infecção oportunista; |
| 3. Indivíduos coinfectados pelo HIV-1/HTLV-1 podem apresentar doença neurológica relacionada ao HTLV-1 como manifestação clínica inicial. |

REFERÊNCIAS

- BEIKE, M. A.; GREENSPAN, D. L.; IMPEY, A. et al. Laboratory study of HIV-1 and HTLV-I/II coinfection. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 44, p. 132-143, 1994.
- BEILKE, M. A.; JAPA, S.; MOELLER-HADI, C. et al. Tropical spastic paraparesis/human T leukemia virus type 1-associated myelopathy in HIV type 1-coinfecting patients. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 41, p. 57-63, 2005.
- BEILKE, M. A.; THEALL, K. P.; O'BRIEN, M. et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 39, p. 256-63, 2004.
- BERGER, J. R.; RAFFANTI, S.; SVENNINGSSON, A. et al. The role of HTLV in HIV-1 neurologic disease. **Neurology**, [S.l.], v. 41, p. 197-202, 1991.
- BERGER, J. R. Myelopathy and coinfection with HIV and HTLV-I. **Neurology**, [S.l.], v. 49, p. 1190-1191, 1997.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **HTLV**. Disponível em: <www.htlv.com.br>. Acesso em: 1 ago. 2011.
- Brites, C.; Alencar, R.; Gusmão, R. et al. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil. **AIDS**, [S.l.], v. 15, p. 2053-2055, 2001.

- CASSEB, J.; HONG, M. A.; SALOMÃO, S. et al. Coinfection with Human Immunodeficiency Virus and Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I: Reciprocal activation with clinical and immunological consequences. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 25, p. 1259-1260, 1997.
- CASSEB, J.; OLIVEIRA, A. C. P.; VERGARA, M. P. P. et al. Presence of tropical spastic paraparesis/human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy (TSP/HAM)-like among HIV-1-infected patients. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 80, p. 392-8, 2008.
- CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; PROIETTI, F. A. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLVI/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, [S.l.], v. 21, p. 926-931, 2005.
- CATERINO-DE-ARAUJO, A.; DE LOS SANTOS-FORTUNA, E.; MELEIRO, M. C. et al. Sensitivity of two enzyme-linked immunosorbent assay tests in relation to western blot in detecting human T-cell lymphotropic virus types I and II infection among HIV-1 infected patients from Sao Paulo, Brazil. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 30, p. 173-82, 1998.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Revision of the surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. **MMWR**, [S.l.], v. 36, Suppl. 1S, p. 1S-15S, 1987.
- CESAIRE, R.; DEHEE, A.; LEZIN, A. et al. Quantification of HTLV type I and HIV type I DNA load in coinfecting patients: HIV type 1 infection does not alter HTLV type I proviral amount in the peripheral blood compartment. **AIDS Res Hum Retroviruses**, [S.l.], v. 17, p. 799-805, 2001.
- DE ARAÚJO, A. C.; CASSEB, J. S.; NEITZERT, E. et al. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, Brazil. **Eur. J. Epidemiol.**, [S.l.], v. 10, p. 165-71, 1994.
- FANTRY, L.; DE JONGE, E.; AUWAERT, P. G. et al. Immunodeficiency and elevated CD4 lymphocytes counts in two patients coinfecting with human immunodeficiency virus and human lymphotropic type 1. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 21, p. 1466-1468, 1995.
- GESSAIN, A.; GOUT, O. Chronic myelopathy with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). **Ann. Intern. Med.**, [S.l.], v. 117, p. 933-946, 1992.
- HARRISON, L. H.; QUINN, T. C.; SCHECHTER, M. Human T-cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 175, p. 438-40, 1997.
- HARRISON, L. H.; SCHECHTER, M. Coinfection with HTLV-I and HIV: increase in HTLV-I-related outcomes but not accelerated HIV disease progression? **AIDS Patient Care STDs**, [S.l.], v. 12, p. 619-23, 1998.
- HARRISON, L. H.; VAZ, B.; TAVEIRA, D. M. et al. Myelopathy among Brazilians coinfecting with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV. **Neurology**, [S.l.], v. 48, p. 13-18, 1997.
- HARRISON, M. J. G.; MCARTHUR, J. C. **AIDS and neurology: Clinical neurology and neurosurgical monographs**. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 77-85.
- KAPLAN, J. E.; OSAME, M.; KUBOTA, H. et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. **Acquir. Immune Defic. Syndr.**, [S.l.], v. 3, p. 1096-1101, 1990.
- NADLER, J. P.; BACH, M. C.; GODOFSKY, E. Management of coinfection with human immunodeficiency virus and human lymphotropic type 1. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 23, p. 415, 1996.
- PETITO, C. K.; NAVIA, B. A.; CHO, E. S. et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 312, p. 874-879, 1985.
- POSADA-VERGARA, M. P.; MONTANHEIRO, P.; FUKUMORI, L. M. I. et al. Clinical and epidemiological aspects of HTLV-II infection in São Paulo, Brazil: presence of tropical spastic paraparesis/HTLV-associated myelopathy (TSP/HAM) simile diagnosis in HIV-1-co-infected subjects. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, [S.l.], v. 48, p. 206-209, 2006.
- SCHECHTER, M.; HARRISON, L.; HALSEY, N. A. et al. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. **JAMA**, [S.l.], v. 271, p. 353-357, 1994.
- SILVA, M. T.; NEVES, E. S.; GRINSZTEJN, B. et al. Neurological manifestations of coinfection with HIV and HTLV-1. **AIDS**, [S.l.], 30 ago. 2011. [Epub ahead of print].

11. TRANSMISSÃO VERTICAL DO HTLV

A transmissão vertical do HTLV-1 ocorre predominantemente pelo leite materno de mulheres infectadas. As células livres no leite materno são responsáveis pela transmissão do vírus para as crianças. Essa via, em particular, constitui uma importante preocupação para a saúde pública, pois a infecção precoce na criança está associada com subsequente risco de desenvolver linfoma não-Hodgkin e leucemia/linfoma de células T do adulto. Aproximadamente 50% dos linfomas não-Hodgkin podem ser prevenidos com a eliminação da infecção pelo HTLV-1 em crianças residentes em áreas endêmicas.

Para que ocorra a transmissão do HTLV-1 para as crianças, vários fatores de risco materno foram evidenciados, incluindo os marcadores sorológicos e moleculares, como a carga viral alta de linfócitos expressando HTLV-1 *in vitro*, obtidos de leite materno e de células mononucleares de sangue periférico, e a alta titulação de anticorpos anti-HTLV-1. Além disso, a presença de anticorpos antitax e o aleitamento materno por mais de 12 meses aumentaram a taxa de transmissão. Esses fatores de risco atualmente servem de instrumento para aumentar o conhecimento da patogênese e da história natural da doença.

11.1 FATORES DE RISCO PARA TRANSMISSÃO VERTICAL

11.1.1 FATORES ASSOCIADOS À AMAMENTAÇÃO

a) A duração da amamentação

A presença do HTLV-1 em células do leite de mulheres infectadas foi demonstrada por detecção da expressão de antígenos HTLV-1 em cultura celular ou por detecção de fragmentos do gene do HTLV-1 por reação de cadeia de polimerase (PCR).

A taxa de transmissão vertical pelo aleitamento está diretamente relacionada com o tempo de amamentação, sendo muito alta em crianças que foram amamentadas por mais de três meses comparadas com as que foram amamentadas por tempo menor.

Em relação aos fatores associados com a amamentação, Gotuzzo et al., em um estudo clínico de paraparesia espástica relacionada ao HTLV-1, revelaram que, de 143 pacientes com essa condição, 139 (97,2%) relataram ter sido amamentados. A importância da amamentação na transmissão vertical do HTLV-1 também tem sido estabelecida em estudos realizados em outras áreas endêmicas. No Japão, no período de 1986 a 1991, a prevalência de HTLV-1 em não lactantes foi de 12,8%, enquanto naqueles que foram amamentados esse percentual foi de 18,6%. No período entre 1995 e 1999, a prevalência de HTLV-1 em não lactantes diminuiu para 3,2%, uma acentuada diminuição na prevalência, chegando a 4,4%; essa redução é atribuída à diminuição do número de mães que amamentam e a um período reduzido de lactação.

Estudos semelhantes foram realizados na Guiana Francesa e no Mato Grosso do Sul com mulheres gestantes coinfectadas HIV/HTLV; nos locais em que o aleitamento materno foi suspenso, não houve transmissão de nenhum dos vírus para os filhos. Além disso, a taxa de infecção diminui com a menor duração da amamentação, de forma ainda mais significativa se esta for reduzida para menos de seis meses. Tais achados são consistentes com os de Hisada et al., na Jamaica, que encontraram associação significativa entre a infecção pelo HTLV-1 e a duração da amamentação; os resultados mostram que aqueles que foram amamentados por seis a 12 meses e aqueles amamentados por mais de 12 meses tiveram, respectivamente, aumento de 4,4 e 10,2 vezes no risco de infecção em comparação com aqueles amamentados por menos de seis meses.

b) Carga proviral no leite materno

Em um estudo prospectivo realizado na Jamaica com 101 pares mãe-filho, verificou-se que a carga proviral no leite materno era significativamente maior em mães que transmitiram o HTLV-1 para os seus filhos do que naquelas que não o transmitiram, independentemente da duração da amamentação. A incidência da infecção aumenta com a carga proviral no leite materno; portanto, uma carga proviral menor que 0,18% implicou uma incidência de 4,7/1.000 infecções por mês, enquanto uma carga proviral de mais de 1,5% acarretou uma incidência de 28,7/1.000 infecções por mês. A replicação do vírus no leite materno tem sido associada à presença da proteína lactoferrina. Um estudo descobriu que se pode induzir a replicação do HTLV-1 ativando a transcrição de HTLV-1 LTR, um mecanismo que aparentemente é específico para o HTLV-1, não tendo sido observado o mesmo para o HIV.

11.1.2 FATORES OBSTÉTRICOS

Estudos demonstraram uma taxa de transmissão vertical do HTLV variando de 10,5% a 39,6% nas crianças que foram amamentadas e uma taxa de 0% a 12,8% nas crianças que receberam leite artificial, sugerindo que a transmissão transplacentária ou outros meios de transmissão podem ocorrer.

A transmissão intraútero é uma possibilidade. O DNA proviral do HTLV-1 foi detectado por PCR em células mononucleares do cordão umbilical de neonatos nascidos de mulheres infectadas pelo HTLV-1. A literatura relata alguns estudos nos quais a taxa de DNA proviral do HTLV-1 variou de 0% a 7,5%. Katamine et al. acompanharam, durante 48 meses, sete crianças que apresentaram DNA proviral no cordão umbilical ao nascimento, sendo que nenhuma apresentou soroconversão; isso mostrou que o isolamento do DNA proviral no cordão umbilical não significa necessariamente infecção intrauterina.

Embora a principal célula-alvo da infecção pelo HTLV-1 seja o linfócito, infecções de células endoteliais humanas e outras células não linfoides foram relatadas. No Japão, em 1992, foi realizado um estudo em placentas de nove mulheres infectadas pelo HTLV-1, tendo sido possível confirmar a infecção em duas delas por meio de testes de antígeno e genoma proviral em cultura de células, o que demonstrou que a transmissão transplacentária também ocorre. Por outro lado, a incidência da

infecção dos linfócitos do sangue do cordão pelo HTLV-1 é relativamente baixa, como descrito anteriormente. Um estudo realizado em Mato Grosso do Sul mostrou uma transmissão vertical de 7,2% (8/111), sendo dois casos (1,6%) com DNA proviral do HTLV-1 detectado por PCR coletado de sangue periférico ao nascimento, e dois casos (1,6%) com DNA proviral do HTLV-1 detectado por PCR coletado de sangue periférico aos dois meses de idade, indicando provável contaminação intraútero e ao nascimento.

A diferença na taxa da infecção pelo HTLV-1 entre placenta e sangue do cordão sugere existir um sistema de barreira na placenta contra a transmissão do vírus da mãe para o filho durante a gestação. Outro mecanismo possivelmente protetor, ligado à diminuição da transmissão, é a apoptose na placenta de mulheres infectadas pelo HTLV-1. Estudos demonstram que essas mulheres apresentam mais apoptoses, comparadas com as mulheres negativas para o vírus. A morte celular programada ou a apoptose está envolvida nos mecanismos de defesa contra a infecção, embora a exata maneira como a placenta atua ainda não foi demonstrada.

11.1.3 FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO HTLV-1 NA MÃE

a) Condição clínica da mãe

Gotuzzo et al. estudaram a associação entre algumas condições clínicas da mãe e taxa de infecção, descobrindo que os filhos de mães com paraparesia espástica tropical tinham 8,3 vezes mais risco de infecção do que os filhos de mães assintomáticas.

b) Carga proviral no sangue periférico

Diversos estudos em países endêmicos têm encontrado uma associação entre aumento do risco de transmissão vertical do HTLV-1 e a carga proviral no sangue periférico materno. Um estudo realizado na Guiana Francesa verificou que a carga proviral ≥ 500 cópias por 0,7 g de DNA de células mononucleares do sangue periférico aumenta 8,1 vezes o risco de transmissão do HTLV-1, independentemente da duração do aleitamento materno e do sexo da criança. Outro estudo, conduzido na Jamaica, mostra que a carga proviral (expressa em logaritmo base 10 de cópias/ 10^5 células) influencia o risco de transmissão vertical. Uma carga de menos de $2,0 \log^{10}$ cópias/ 10^5 células ou 0,1% produz um risco insignificante, enquanto que o risco aumenta exponencialmente quando a carga é maior ou igual a $3,0 \log^{10}$ cópias/ 10^5 células ou 1%.

c) Títulos elevados de anti-HTLV-1 nas mães

À semelhança do que acontece com a carga proviral no leite materno, o risco de transmissão é insignificante quando a mãe tem anticorpos HTLV-1 $< 2,0 \log^{10}$, mas o risco aumenta exponencialmente quando o título é $\geq 2,0 \log^{10}$. A transferência passiva dos anticorpos maternos decresce nas crianças, em média, aos 11 meses de idade, de modo que o aleitamento materno por mais de 12 meses aumenta o risco de transmissão por meio do leite materno. Isso é confirmado no estudo de Hisada et al., que demonstraram que a cada aumento de um quarto nos títulos de anticorpos maternos associou-se um atraso significativo na infecção pelo HTLV-1 nas crianças amamentadas por menos de 12 meses, mas não entre as crianças amamentadas por

mais de 12 meses. Esses resultados suportam a hipótese de que é menos provável que ocorra infecção na criança durante o tempo em que há transferência passiva de anticorpos maternos.

Hino et al. demonstraram que a transmissão também está relacionada com a antigenemia materna e a quantidade de anticorpos, em particular a porção imunogênica da gp46 (glicoproteína do envelope).

11.1.4 OUTROS FATORES

No entanto, Montano et al. encontraram que a taxa de soropositividade em crianças nascidas de mães portadoras do HTLV-1 foi maior no sexo masculino do que no feminino; também descobriram que três de seis crianças com desnutrição crônica tinham HTLV-1. Com relação ao sexo, na Jamaica, foram observados fatos contraditórios. Um estudo revelou uma incidência maior entre as meninas; outros estudos descobriram que o risco de transmissão vertical do HTLV-1 foi semelhante em crianças de ambos os sexos. Estudos realizados no Japão e em Mato Grosso do Sul também não encontraram nenhuma diferença por sexo.

As crianças nascidas de mães infectadas apresentam anticorpos maternos anti-HTLV-1/2 ao nascimento que decrescem durante o primeiro ano de vida nos casos de não infecção; já nas crianças infectadas, a soroconversão pode ocorrer após um longo período de latência, com uma frequência de 2% a 4%. A prevalência da taxa de transmissão vertical observada no Japão variou de 15% a 25% em vários trabalhos.

Na população pediátrica, o HTLV-1 está associado com a dermatite exsudativa (DE) chamada de dermatite infecciosa. A literatura relata casos de dermatite infecciosa durante a infância entre os pacientes que desenvolveram LLcTA ou PET/MAH na adolescência ou na vida adulta.

A infecção pelo HTLV-1 na infância é um fator de risco conhecido para desenvolver LLcTA na vida adulta e pode também preceder o desenvolvimento de PET/MAH. Essas doenças têm sido associadas com elevada carga proviral e títulos de anticorpos nos adultos.

Maloney et al. referem que, na criança, o título de anticorpos continua aumentando por um ano após a infecção inicial, antes de alcançar o equilíbrio pleno. Ocorre uma similaridade com o aumento do anticorpo antitax, que é maior após um ano da ocorrência da infecção, estabilizando-se mais tarde. O aumento inicial na resposta dos anticorpos continua até a atingir um platô, indicando que a resposta imune humoral ao HTLV-1 na criança alcança a maturidade no período de um ano após a infecção.

Com relação à prevalência de anticorpos antitax, no estudo de Maloney et al., o título foi similar entre as crianças e suas mães. A evolução longitudinal dos anticorpos específicos antitax revelou que a maioria das crianças adquiriu esses anticorpos até um ano após a infecção, e que o anticorpo específico tax geralmente aparece após a detecção dos anticorpos totais. Esses dados são consistentes com um estudo prospectivo de Manns na Jamaica.

REFERÊNCIAS

- ANNS, A.; CLEGHORN, F. R.; FALK, R. T. et al. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. The HTLV Lymphoma Study Group. **Lancet**, [S.l.], v. 342, n. 8885, p. 1447-50, 1993.
- BARTHOLOMEW, C.; JACK, N.; EDWARDS, J. et al. HTLV-I serostatus of mothers of patients with adult T-cell leukemia and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **J. Hum. Virol.**, [S.l.], v. 1, p. 302-5, 1998.
- BAZARBACHI, A.; HERMINE O. Treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma: current strategy and future perspectives. **Virus Res.**, [S.l.], v. 78, n. 1-2, p. 79-92, 2001.
- CANN, A. J.; CHEN, I. S. Y. Human T-cell leukemia virus types I and II. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Eds.). **Fields virology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 1856.
- FABBRO, M. M. F. J. Infecção pelo HTLV 1-2 em Gestantes de Mato Grosso do Sul. 2008. Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina, área de concentração Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, jun. 2008.
- FRATAZZI, C.; ARBEIT, R. D.; CARINI, C. et al. Programmed cell death of Mycobacterium avium serovar 4-infected human macrophages prevents the mycobacteria from spreading and induces mycobacterial growth inhibition by freshly added, uninfected macrophages. **J. Immunol.**, [S.l.], v. 158, n. 9, p. 4320-7, 1997.
- FUJINO, F.; NAGATA, Y. HTLV-1 transmission from mother to child. **J. Reprod. Immunol.**, [S.l.], v. 47, p. 197-206, 2000.
- FUJINO, T.; IWAMOTO, I.; OTSUKA, H. et al. Apoptosis in placentas from human T-lymphotropic virus type I-seropositive pregnant women: a possible defense mechanism against transmission from mother to fetus. **Obstet. Gynecol.**, [S.l.], v. 94, n. 2, p. 279-83, 1999.
- FUJINO, T.; SHIOKAWA, H.; IWAMOTO, I. et al. In vitro experiment of transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) to placental villous cells. **Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi**, [S.l.], v. 44, n. 6, p. 727-8, 1992.
- FURNIA, A.; LAL, R.; MALONEY, E. et al. Estimating the Time of HTLV-1 Infection Following Mother-to-Child Transmission in a Breast-Feeding Population in Jamaica. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 59, p. 541-546, 1999.
- GOTUZZO, E.; MOODY, J.; VERDONCK, K. et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. **Pan. Am. J. Public Health**, [S.l.], v. 22, n. 4, p. 223-230, 2007.
- HAYAMI, M.; TSUJIMOTO, H.; KOMURO, A. et al. Transmission of adult T-cell leukemia virus from lymphoid cells to non-lymphoid cells associated with cell membrane fusion. **Gann.**, [S.l.], v. 75, n. 2, p. 99-102, 1984.
- HINO, S.; SUGIYAMA, H.; DOI, H. et al. Breaking the cycle of HTLV-I transmission via carrier mothers' milk. **Lancet**, [S.l.], v. 2, p. 158-159, 1987.
- HIRATA, M.; HAYASHI, J.; NOGUCHI, A. et al. The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40tax protein of human T-cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission. **Int. J. Epidemiol.**, [S.l.], v. 21, n. 5, p. 989-94, 1992.
- HISADA, H.; MALONEY, E.; SAWADA, T. et al. Virus Markers Associated with Vertical Transmission of Human T Lymphotropic Virus Type 1 in Jamaica. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 34, p. 1551-7, 2002.
- HISADA, M.; MALONEY, E. M.; SAWADA, T. et al. Virus markers associated with vertical transmission of human T lymphotropic virus type 1 in Jamaica. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 34, n. 12, p. 1551-7, 2002.
- HO, G. Y.; NELSON, K.; NOMURA, A. M. et al. Markers of health status in an HTLV-I-positive cohort. **Am. J. Epidemiol.**, [S.l.], v. 136, n. 11, p. 1349-57, 1992.

- ALARCÓN VILLAVERDE, J.; ROMANÍ ROMANÍ, F.; MONTANO TORRES, S. et al. Vertical transmission of HTLV-1 in Peru. **Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica**, Lima, v. 28, n. 1, 2011.
- KANNAGI, M.; OHASHI, T.; HARASHIMA, N. et al. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. **Trends Microbiol.**, [S.l.], v. 12, n. 7, p. 346-52, 2004.
- KASHIWAGI, K.; FURUSYO, N.; NAKASHIMA, H. et al. A decrease in mother to child transmission of Human T Lymphotropic virus Type I (HTLV-1) in Okinawa, Japan. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, [S.l.], v. 70, n. 2, p. 158-163, 2004.
- KATAMINE, S.; MORIUCHI, R.; YAMAMOTO, T. et al. HTLV-I proviral DNA in umbilical cord blood of babies born to carrier mothers. **Lancet**, [S.l.], v. 343, n. 8909, p. 1326-1327, 1994.
- JONES, K. S.; AKEL, S.; PETROW-SADOWSKI, C. et al. Induction of Human T-Cell Leukemia Virus Type I Receptors on Quiescent Naive T Lymphocytes by TGF. **J. Immunol.**, [S.l.], v. 174, p. 4262-4270, 2005.
- KAWASE, K.; MIYAMOTO, T. Detection of HTLV-1 proviral DNA with nested PCR. **Nippon Rinsho**, [S.l.], v. 50, Suppl, p. 301-4, 1992.
- LA GRENADE, L.; HANCHARD, B.; FLETCHER, V. et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. **Lancet**, [S.l.], v. 336, p. 1345-7, 1990.
- LI, H.; BIGGAR, R.; MILEY, W. et al. Provirus Load in Breast Milk and Risk of Mother-to-Child Transmission of Human T Lymphotropic Virus Type I. **J. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 190, p. 1275-8, 2004.
- MANNS, A.; HISADA, M.; LA GRENADE, L. Human T-lymphotropic virus type I infection. **Lancet**, [S.l.], v. 353, p. 1951-1958, 1999.
- MONTANO, S.; ZUNT, J.; RODRIGUEZ, L. et al. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Early Neurologic Development: A Pilot Study of 48 Children. **Clin. Infect. Dis.**, [S.l.], v. 39, n. 1, p. 1079-82, 2004.
- MORIUCHI, M.; MORIUCHI, H. A Milk Protein Lactoferrin Enhances Human T-Cell Leukemia Virus Type I and Suppresses HIV-1 Infection. **J. Immunol.**, [S.l.], v. 166, p. 4231-4236, 2001.
- NAKANO, S. Search for possible routes of vertical infection of adult T-cell leukemia virus (LLCTAV): evidence of viral transmission from mother to child. **Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi**, [S.l.], v. 38, n. 12, p. 2274-82, 1986.
- SAITO, S.; ANDO, Y.; FURUKI, K. et al. Detection of HTLV-I genome in infants born to HTLV-I seropositive mothers by polymerase chain reaction. **Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi**, [S.l.], v. 42, n. 3, p. 234-40, 1990.
- SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical sub-types of adult T-cell leukemia lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-78). **Br. J. Haematol.**, [S.l.], v. 79, p. 428-437, 1991.
- TAKAHASHI, K.; TAKEZAKI, T.; OKI, T. et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. **Int. J. Cancer**, [S.l.], v. 49, n. 5, p. 673-7, 1991.
- THOMPSON, C. B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. **Science**, [S.l.], v. 267, n. 5203, p. 1456-62, 1995.
- TSUJI, Y.; DOI, H.; YAMABE, T. et al. Prevention of mother to child transmission of human T-lymphotropic virus type-I. **Pediatrics**, [S.l.], v. 86, p. 11-17, 1990.
- UGIYAMA, H.; DOI, H.; YAMAGUCHI, K. et al. Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. **J. Med. Virol.**, [S.l.], v. 20, n. 3, p. 253-60, 1986.
- URETA, A.; ANGELIN, C.; TORTEVOYE, P. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. **Int. J. Cancer**, [S.l.], v. 82, p. 832-836, 1999.

WATTEL, E.; VARTANIAN, J. P.; PANNETIER, C. et al. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. **J. Virol.**, [S.l.], v. 69, n. 5, p. 2863-8, 1995.

WIKTOR, S. Z.; PATE, E. J.; MURPHY, E. L. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, [S.l.], v. 6, p. 1162-1167, 1993.

WIKTOR, S. Z.; PATE, E. J.; ROSENBERG, P. S. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. **J. Hum. Virol.**, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 37-44, 1997.

YOSHINAGA, M.; YASHIKI, S.; OKI, T. et al. A maternal risk factor for mother-to-child HTLV-I transmission: viral antigen-producing capacities in culture of peripheral blood and breast milk cells. **Jpn. J. Cancer Res.**, [S.l.], v. 86, n. 7, p. 649-54, 1995.

12 HTLV: INCAPACIDADES E REABILITAÇÃO

A infecção pelo vírus HTLV tem repercussão importante na vida cotidiana dos indivíduos. O medo de adoecer já pode levar ao quadro de ansiedade e depressão antes mesmo do aparecimento de qualquer sinal de patologia.

As dificuldades e as limitações na abordagem terapêutica eficaz para as duas principais síndromes que o HTLV ocasiona, a LLcTA e a PET/MAH, só aumentam a apreensão desses pacientes diante do diagnóstico da infecção pelo vírus.

A diversidade no uso de escalas e ou critérios clínicos para classificar os portadores de HTLV em assintomáticos e sintomáticos, incluindo a categorização de oligossintomáticos, dificulta a comparação entre os estudos que avaliam as poucas intervenções terapêuticas existentes.

Entre os pacientes sintomáticos, há falta de padronização na categorização da gravidade dos sintomas relacionados principalmente à PET/MAH, que cursa com alta morbidade. Existe uma diversidade de escalas e classificações citadas na literatura que tentam descrever o grau de acometimento e degeneração neurológica.

Para muitas doenças neurológicas, como a Esclerose Múltipla (EM), já se usam amplamente, desde a década de 60, escalas de avaliação de funcionalidade neurológica. Inclusive, já foram adaptadas e expandidas com mais níveis, pois falhavam na detecção de pequenas variações de gravidade da EM. A DSS, por exemplo, foi modificada para EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), passando a ser utilizada como escala padrão em ensaios clínicos que avaliam disfunção neurológica. Para a PET/MAH, apesar de apresentar alguns sintomas semelhantes a outras doenças neurológicas (EM, AVC, síndrome de Guillain-Barré, mielites etc.), infelizmente, há poucos trabalhos que validem as melhores escalas a serem usadas como prognóstico de avanço da doença neurológica.

Essas limitações nas validações de escalas de avaliação de funcionalidades dificultam também a comparabilidade entre estudos que avaliam ou avaliaram programas de reabilitação funcional. A construção e a comparação de planos terapêuticos dependem de coletas sistematizadas e reproduzíveis dos aspectos funcionais dos pacientes.

Na literatura, é possível encontrar uma quantidade um pouco maior de trabalhos que avaliam recuperação funcional sensório-motora mediante estratégias cinesioterapêuticas.

Essas estratégias são construídas após coleta individualizada e sistematizada do grau de espasticidade, força muscular, amplitude de movimentos, nível de independência funcional e marcha.

A independência funcional pode ser avaliada por meio da FIM (*Functional Independence Measure*), escala que avalia, mediante várias tarefas

realizadas pelo indivíduo, o nível de autocuidado, locomoção, controle esfinteriano, cognição etc.

Na avaliação da espasticidade – o principal sintoma incapacitante na PET/MAH – pode ser usada a escala de Ashworth modificada e manobras abductoras de membros inferiores, entre outras. Muitos dos esforços de registro se concentram em medidas clínicas subjetivas. A quantificação do grau de espasticidade pode, ainda, ser influenciada por fatores como ansiedade, depressão e fadiga, além da temperatura ambiente. Nenhuma medida de quantificação uniforme foi atingida.

A marcha é avaliada globalmente no seu aspecto postural, de equilíbrio (dinâmico), de velocidade etc. A necessidade de utilização de muletas, apoios e ajuda de terceiros deve ser registrada, além do padrão da marcha.

Outro fator importante a ser lembrado é que esses pacientes têm o gasto energético aumentado para realizarem sua deambulação de rotina. Trabalhos com pacientes hemiplégicos relatam que esses indivíduos podem ter duas vezes mais gasto energético para deambular quando comparados com controles saudáveis.

Porém, o treino da marcha deve sempre ser incentivado com exercícios de caminhada. Há controvérsias sobre as prescrições de equipamentos de auxílio para a deambulação. Experiências benéficas com exercícios aquáticos têm sido registradas.

A partir do registro dos problemas e limitações específicas do paciente poderá ser construído um plano individualizado de recuperação de funcionalidade, com inclusão de avaliação nutricional, para resgate do maior grau de autonomia possível para as atividades diárias.

Métodos de mensuração dos resultados da reabilitação podem não medir pequenas variações da funcionalidade do paciente. Em pacientes hemiplégicos crônicos, a utilização da velocidade da marcha tem sido usada como uma medida sensível para avaliar ganhos.

A regularidade e periodicidade das avaliações de funcionalidade podem permitir mudanças mais dinâmicas nos planos terapêuticos, garantindo melhor eficiência das intervenções da equipe.

Experiências com toxina botulínica (tipo A) em quadros neurológicos com espasticidade semelhantes ao HTLV têm tido bons resultados quando utilizadas conjuntamente com a fisioterapia neurofuncional.

A acupuntura ainda não foi avaliada na PET/MAH, mas tem sido benéfica em outros quadros de espasticidade.

Faltam estudos que aproveitem a matéria-prima produzida pelas intervenções terapêuticas utilizadas em quadros neurológicos semelhantes à PET/MAH.

Como ser portador do HTLV é uma condição geradora de aflição e algum tipo de sofrimento, em vista da probabilidade do desenvolvimento de alguma desordem clínica, muitas vezes de natureza degenerativa e incurável, como a PET/MAH,

é importante que essas pessoas recebam uma abordagem multidisciplinar com enfoque não limitado aos sintomas biológicos.

A OMS tem preconizado que os pacientes que recebam diagnóstico de doença grave, de qualquer natureza, incurável e que ameace a continuidade da vida tenham uma abordagem de cuidados paliativos. À medida que determinada doença avança e os tratamentos, quando existentes, não podem mais oferecer um controle razoável dos sintomas, há necessidade de intervenção de uma equipe com enfoque em cuidados paliativos, para que o paciente e sua família entendam a história natural da doença em curso e assim possam, apesar da não possibilidade de cura, organizar um plano de cuidados individualizado com atenção à qualidade de vida possível.

REFERÊNCIAS

- KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, [S.l.], v. 33, p. 1444-1452, 1965.
- LANNES, P. et al. Paraparesia espástica tropical-mielopatia associada ao vírus HTLV-I: possíveis estratégias cinesioterapêuticas para a melhora dos padrões de marcha em portadores sintomáticos. **Rev. Neurociências**, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 153-160, 2006.
- MACIEL, M. G. S. Definições e princípios. Cuidado paliativo, CREMESP, 1-I, p. 18-21, 2008.
- OLIVEIRA, P.; CASTRO, N. M.; CARVALHO, E. M. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV- I. **Clinics**, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 191-196, 2007.
- ORGE, G.; TRAVASSOS, M. J.; BONFIM, T. Convivendo com o HTLV-I. **Gaz. Med. Bahia**, [S.l.], v. 79, n. 1, p. 68-72, 2009.
- PESSINI, L. Cuidados paliativos: alguns aspectos conceituais, biográficos e éticos. **Prática hospitalar**, [S.l.], v. 41, p. 522-3, 2008.
- POTEMPA, K. et al. Benefits of aerobic exercise after stroke. **J. Sports Med.**, [S.l.], v. 21, p. 337-46, 1996.
- RIBERTO, M. et al. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. **Acta Fisiatr.**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 45-52, 2001.
- SALMELA, L. F. T. et al. Fortalecimento muscular e condicionamento físico em hemiplégicos. **Acta Fisiatr.**, [S.l.], v. 7, n. 3, p. 108-118, 2000.
- TANAJURA, D. et al. Manifestações neurológicas em pacientes infectados pelo vírus HTLV- I de acordo com o grau de envolvimento neurológico. **Gaz. Med. Bahia**, [S.l.], v. 79, n. 1, p. 30-35, 2009.
- VOLTZ, R.; BORASIO, G. D. Palliative therapy in the terminal stage of neurological disease. **J. Neurol.**, [S.l.], v. 244, Suppl 4, p. S2-10, 1997.



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério da
Saúde

