

Marco Antonio Ribeiro Vieira Junior
Renan Rodrigo Corrêa Gomes
Daniel Damous Dias

FISIOPATOLOGIA DAS PRINCIPAIS

DOENÇAS ASSOCIADAS AO VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULAS T HUMANO TIPO I

1º Edição

São José dos Pinhais

BRAZILIAN JOURNALS PUBLICAÇÕES DE PERIÓDICOS E EDITORA

2021



Marco Antonio Ribeiro Vieira Junior
Renan Rodrigo Corrêa Gomes
Daniel Damous Dias



**Fisiopatologia das principais doenças
associadas ao vírus *Linfotrópico de células T*
humano Tipo I**

1º Edição

**São José dos Pinhais
2021**

2021 by Brazilian Journals Editora
Copyright © Brazilian Journals Editora
Copyright do Texto © 2021 Os Autores
Copyright da Edição © 2021 Brazilian Journals Editora
Diagramação: Sabrina Binotti
Edição de Arte: Sabrina Binotti
Revisão: Os autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial:

Prof^a. Dr^a. Fátima Cibele Soares - Universidade Federal do Pampa, Brasil.
Prof. Dr. Gilson Silva Filho - Centro Universitário São Camilo, Brasil.
Prof. Msc. Júlio Nonato Silva Nascimento - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Brasil.
Prof^a. Msc. Adriana Karin Goelzer Leining - Universidade Federal do Paraná, Brasil.
Prof. Msc. Ricardo Sérgio da Silva - Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.
Prof. Esp. Haroldo Wilson da Silva - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Brasil.
Prof. Dr. Orlando Silvestre Fragata - Universidade Fernando Pessoa, Portugal.
Prof. Dr. Orlando Ramos do Nascimento Júnior - Universidade Estadual de Alagoas, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Angela Maria Pires Caniato - Universidade Estadual de Maringá, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Genira Carneiro de Araujo - Universidade do Estado da Bahia, Brasil.
Prof. Dr. José Arilson de Souza - Universidade Federal de Rondônia, Brasil.
Prof^a. Msc. Maria Elena Nascimento de Lima - Universidade do Estado do Pará, Brasil.
Prof. Caio Henrique Ungarato Fiorese - Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Silvana Saionara Gollo - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Mariza Ferreira da Silva - Universidade Federal do Paraná, Brasil.
Prof. Msc. Daniel Molina Botache - Universidad del Tolima, Colômbia.
Prof. Dr. Armando Carlos de Pina Filho- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.
Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira- Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Roraima, Brasil.
Prof^a. Msc. Juliana Barbosa de Faria - Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil.
Prof^a. Esp. Marília Emanuela Ferreira de Jesus - Universidade Federal da Bahia, Brasil.
Prof. Msc. Jadson Justi - Universidade Federal do Amazonas, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Alexandra Ferronato Beatrici - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Brasil.
Prof^a. Msc. Caroline Gomes Mâcedo - Universidade Federal do Pará, Brasil.
Prof. Dr. Dilson Henrique Ramos Evangelista - Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Brasil.
Prof. Dr. Edmilson Cesar Bortoletto - Universidade Estadual de Maringá, Brasil.
Prof. Msc. Raphael Magalhães Hoed - Instituto Federal do Norte de Minas Gerais, Brasil.
Prof^a. Msc. Eulália Cristina Costa de Carvalho - Universidade Federal do Maranhão, Brasil.
Prof. Msc. Fabiano Roberto Santos de Lima - Centro Universitário Geraldo di Biase, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Gabrielle de Souza Rocha - Universidade Federal Fluminense, Brasil.

Prof. Dr. Helder Antônio da Silva, Instituto Federal de Educação do Sudeste de Minas Gerais, Brasil.
Prof^a. Esp. Lida Graciela Valenzuela de Brull - Universidad Nacional de Pilar, Paraguai.
Prof^a. Dr^a. Jane Marlei Boeira - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Carolina de Castro Nadaf Leal - Universidade Estácio de Sá, Brasil.
Prof. Dr. Carlos Alberto Mendes Moraes - Universidade do Vale do Rio do Sino, Brasil.
Prof. Dr. Richard Silva Martins - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Sul Rio Grandense, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Ana Lídia Tonani Tolfo - Centro Universitário de Rio Preto, Brasil.
Prof. Dr. André Luís Ribeiro Lacerda - Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil.
Prof. Dr. Wagner Corsino Enedino - Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil.
Prof^a. Msc. Scheila Daiana Severo Hollveg - Universidade Franciscana, Brasil.
Prof. Dr. José Alberto Yemal - Universidade Paulista, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Adriana Estela Sanjuan Montebello - Universidade Federal de São Carlos, Brasil.
Prof^a. Msc. Onofre Vargas Júnior - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Rita de Cássia da Silva Oliveira - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Letícia Dias Lima Jedlicka - Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Joseina Moutinho Tavares - Instituto Federal da Bahia, Brasil
Prof. Dr. Paulo Henrique de Miranda Montenegro - Universidade Federal da Paraíba, Brasil.
Prof. Dr. Claudinei de Souza Guimarães - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Christiane Saraiva Ogrodowski - Universidade Federal do Rio Grande, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Celeide Pereira - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil.
Prof^a. Msc. Alexandra da Rocha Gomes - Centro Universitário Unifacvest, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Djanavia Azevêdo da Luz - Universidade Federal do Maranhão, Brasil.
Prof. Dr. Eduardo Dória Silva - Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.
Prof^a. Msc. Juliane de Almeida Lira - Faculdade de Itaituba, Brasil.
Prof. Dr. Luiz Antonio Souza de Araujo - Universidade Federal Fluminense, Brasil.
Prof. Dr. Rafael de Almeida Schiavon - Universidade Estadual de Maringá, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Rejane Marie Barbosa Davim - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil.
Prof. Msc. Salvador Viana Gomes Junior - Universidade Potiguar, Brasil.
Prof. Dr. Caio Marcio Barros de Oliveira - Universidade Federal do Maranhão, Brasil.
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Brasil.
Prof^a. Dr^a. Ercilia de Stefano - Universidade Federal Fluminense, Brasil.



Ano 2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D541f Dias, Daniel Damous

Fisiopatologia das Principais Doenças Associadas ao Vírus *Linfotrópico de Células t Humano Tipo I* / Daniel Damous Dias, Marco Antonio Ribeiro Vieira Junior, Renan Rodrigo Corrêa Gomes. São José dos Pinhais: Editora Brazilian Journals, 2021.

47 p.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui: Bibliografia

ISBN: 978-65-86230-46-8

DOI: 10.35587/brj.ed.0000703

1. Fisiopatologia. 2. Hltv. I. Dias, Daniel Damous. II. Junior, Marco Antonio Ribeiro Vieira. III. Gomes, Renan Rodrigo Corrêa. IV. Dr(a) Arnaldo Jorge Martins Filho. V. Título.

CDU - 577

Brazilian Journals Editora
São José dos Pinhais – Paraná – Brasil
www.brazilianjournals.com.br
editora@brazilianjournals.com.br



Ano 2021

AUTORES

Daniel Damous Dias - Foi bolsista de iniciação científica pelo CNPq junto ao Laboratório de Entomologia Médica da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas do Instituto Evandro Chagas. Possui Graduação em Biomedicina pela Universidade da Amazônia (UNAMA) e atualmente é Mestrando pelo Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia da Universidade do Estado do Pará (UEPA) em parceria com o Instituto Evandro Chagas (IEC).

Renan Rodrigo Corrêa Gomes - Graduado em Ciências Naturais pela Universidade do Estado do Pará (UEPA) e Biomedicina pela Universidade da Amazônia (UNAMA). Atualmente é pós-graduando em Biologia Celular e Molecular pela Faculdade Única de Ipatinga.

Marco Antônio Ribeiro Vieira Júnior - Graduado em Biomedicina pela Universidade da Amazônia

APRESENTAÇÃO

Esta publicação trata-se de um estudo profundo da literatura sobre a fisiopatologia das principais doenças associadas ao Vírus Linfotrópico de Células T Humano Tipo I (HTLV-I), um vírus ainda desconhecido por grande parte da sociedade e que até o momento não possui cura para a sua infecção.

Nesta edição, ressaltam-se as principais características referentes às vias de transmissão, os mecanismos de infecção do HTLV-I e as consequências para os indivíduos portadores, emitindo um importante alerta para a saúde pública e assim refletir na necessidade de discutir novas estratégias que viabilizem políticas de enfrentamento mais eficazes.

Este livro cumpre a função de promover uma reflexão a cerca da importância de políticas públicas direcionadas para a mudança no cenário de doenças negligenciadas, com foco nas enfermidades associadas ao HTLV-I e as dificuldades no diagnóstico, atendimento e acompanhamento dos portadores deste vírus, sugerindo a elaboração de novas pesquisas para aprofundar o conhecimento da fisiopatologia da infecção pelo HTLV-I.

RESUMO: O vírus Linfotrópico de células T humano Tipo 1 (HTLV-I) é um vírus de RNA pertencente a família retroviridae, assim como o HIV, e está frequentemente associado a uma mielopatia inflamatória conhecida como Paraparesia espástica tropical, a leucemia/linfoma de células T em adultos, Uveíte e a Dermatite Infecciosa. O HTLV-I apresenta três vias de transmissão: através de relações sexuais desprotegidas com pessoas infectadas, compartilhamento de materiais perfurocortantes e a transmissão materno-infantil a qual pode ocorrer pelo contato da criança com o sangue contaminado da mãe, no momento do parto, ou através da amamentação. Estima-se que exista de 15 a 20 milhões de infectados pelo HTLV-I no mundo e que grande parcela desta população desconheça ser portadora do vírus, devido ao fato de que na maioria dos casos a infecção é assintomática. No cenário mundial o HTLV-I apresenta certa endemicidade em regiões da Ásia (principalmente Japão), África equatorial, Oriente Médio, América Central e América do Sul (Destacando-se o Brasil). No Brasil não há diagnóstico para o HTLV-I nos serviços primários de saúde pública, os dados sobre infectados se baseiam principalmente a partir das triagens sorológicas em bancos de sangue, estas instituições obedecem à recomendação do Ministério da Saúde, o qual institui que primeiramente sejam feitos testes de triagem (ELISA Indireto e Aglutinação) e posteriormente testes confirmatórios (Imunofluorescência Indireta, Western blot e PCR). Esta limitação no diagnóstico da infecção pelo HTLV-I associada a carência de estudos epidemiológicos e do pouco conhecimento a respeito da infecção e da fisiopatologia das doenças associadas ao vírus, refletem na qualidade do tratamento dos portadores, que muitas vezes recebem diagnósticos incorretos e desconhecem os reais efeitos da infecção. Este trabalho propõe a aplicação de uma revisão bibliográfica com a finalidade de informar e discutir os modos de transmissão e as doenças associadas a infecção, bem como analisar a fisiopatologia das principais doenças associadas ao HTLV-I e desse modo chamar atenção para aspectos fisiopatológicos que ainda não estão totalmente esclarecidos.

PALAVRAS CHAVES: HTLV-I, Mielopatia, Leucemia de Células T, Paraparesia Espástica Tropical.

ABSTRACT: The Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-I) is an RNA virus belonging to the retroviridae family, as well as HIV, and is often associated with an inflammatory myelopathy known as tropical spastic paraparesis, adult T-cell leukemia/lymphoma, Uveitis, and Infectious Dermatitis. HTLV-I has three routes of transmission: through unprotected sex with infected persons, sharing sharps and mother-to-child transmission, which may occur through contact with the mother's contaminated blood at the time of delivery, or through breastfeeding. It is estimated that there are 15 to 20 million HTLV-I-infected in the world and a large portion of this population is unaware of the virus, due to the fact that in most cases the infection is asymptomatic. In the world scenario, HTLV-I has some endemicity in regions of Asia (mainly Japan), Equatorial Africa, Middle East, Central America and South America (Notably Brazil). In Brazil there is no diagnosis for HTLV-I in primary public health services, data on infected are mainly based on serological screening in blood banks, these institutions follow the recommendation of the Ministry of Health, which establishes that first be screening tests were performed (Indirect ELISA and Agglutination) and subsequently confirmatory tests (Indirect Immunofluorescence, Western blot and PCR). This limitation in the diagnosis of HTLV-I infection associated with the lack of epidemiological studies and the lack of knowledge about the infection and pathophysiology of virus-associated diseases, reflect on the quality of treatment of carriers, who often receive incorrect diagnoses and do not know the real effects of the infection. This paper proposes the application of a literature review to inform and discuss the modes of transmission and diseases associated with infection, as well as to analyze the pathophysiology of the main diseases associated with HTLV-I and thus draw attention to pathophysiological aspects that are not yet fully understood.

KEY WORDS: HTLV-I, Myelopathy, T-cell Leukemia, Tropical Spastic Paraparesis.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01	1
INTRODUÇÃO	
CAPÍTULO 02	3
JUSTIFICATIVA	
CAPÍTULO 03	4
OBJETIVOS	
CAPÍTULO 04	5
METODOLOGIA	
CAPÍTULO 05	6
HTLV-I VIRUS E SUA TRANSMISSÃO	
CAPÍTULO 06	9
EPIDEMIOLOGIA	
CAPÍTULO 07	11
FISIOPATOLOGIA DAS PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-I	
CAPÍTULO 08	22
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HTLV-I	
CAPÍTULO 09	27
TRATAMENTO DAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES	
CAPÍTULO 10	29
CONCLUSÃO	
REFERÊNCIAS	30

CAPÍTULO 01

INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico de células T humano Tipo I (HTLV-I) é um retrovírus de RNA da família *Retroviridae*, o qual possui dois sorotipos conhecidos: HTLV-I e HTLV-II (LOUREIRO, 2008). O HTLV-I foi isolado pela primeira vez em 1980, nos Estados Unidos, a partir de linfócitos de pacientes diagnosticados com linfoma cutâneo, já o HTLV-II foi isolado dois anos depois, a partir de células esplênicas de pacientes com leucemia de células pilosas, no entanto ainda não foi associado à doença humana (ARAÚJO, 2012).

O HTLV-I infecta linfócitos T humanos e é frequentemente associado a uma doença inflamatória conhecida como Paraparesia espástica tropical e a leucemia/linfoma de células T em adultos, porém os mecanismos que desencadeiam tais patologias ainda não foram completamente elucidados (SANTOS & RODRIGUES, 2012).

A infecção pelo HTLV-I apresenta certas questões que tornam estudos epidemiológicos mais difíceis, dentre as quais o período de latência indeterminado, o qual pode ser de décadas ou se estender durante toda a vida do indivíduo sem que o mesmo apresente qualquer sintoma (MENDES, 2010).

A transmissão desse vírus segue a mesma linha dos retrovírus, ocorrendo através de relações sexuais desprotegidas com pessoa infectada, transfusão de sangue contaminado e transmissão materno-infantil, principalmente por meio do aleitamento materno, sendo estas duas últimas formas de contágio mais raras, devido aos testes de triagem sorológica que já são feitos em bancos de sangue e bancos de leite (PEREIRA & MESQUITA, 2015).

O diagnóstico precoce para a infecção pelo HTLV-I nos serviços primários de saúde pública é inexistente, principalmente pelo fato de que na maioria dos casos a infecção permanece assintomática durante muito tempo, possibilitando assim que o indivíduo dissemine o vírus sem ter conhecimento de que é soropositivo (HORIGUCHI *et al.*, 2014). A triagem sorológica nos bancos de sangue é a principal forma de diagnóstico investigativo a respeito do HTLV-I, e para este diagnóstico, é orientado que seja aplicado primeiramente uma etapa de triagem, utilizando principalmente os testes de ELISA Indireto e Aglutinação de partículas,

posteriormente as amostras positivas devem ser submetidas aos testes confirmatórios Western blot e da reação em cadeia de polimerase (PCR) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A infecção pelo HTLV-I não tem cura e não há indicação de tratamento nos casos assintomáticos, porém nos indivíduos portadores que apresentam complicações neurológicas (mielopatia) é aconselhado acompanhamento contínuo com neurologista para administração de fármacos que visem amenizar determinados sintomas e em casos em que o portador apresente complicações motoras é indicado uso de relaxantes musculares, juntamente com seções de fisioterapia (CASTRO-COSTA *et al.*, 2005).

Os dados à cerca do número de infectados pelo HTLV-I no mundo são baseados em estimativas e sugerem um valor em torno de 10 a 20 milhões de portadores de HTLV-I e apesar de o vírus notadamente circular por todo o planeta, observa-se uma prevalência, segundo localização geográfica e fatores étnicos (SIQUEIRA *et al.*, 2009).

Fabbro *et al.*, (2008) comentam que áreas como o sudeste do Japão, ilhas do Caribe, América do Sul e África Equatorial são regiões que apresentam alta prevalência para HTLV-I, assim como a maioria dos infectados serem mulheres com idade relativamente elevada e muitas nem terem conhecimento a respeito da doença, por isso torna-se importante a execução de estudos e campanhas que visem a difusão de informações a respeito do HTLV-I e seus impactos na saúde humana.

No cenário nacional Mello (2013) relata que o vírus HTLV-I está presente em todo o território brasileiro, se mostrando mais presente nas regiões Norte e Nordeste e que o Brasil possui cerca de 2,5 milhões de portadores do vírus, sendo o país com maior taxa de infectados no mundo.

CAPÍTULO 02

JUSTIFICATIVA

Santos e Lima (2005) reiteram sobre a carência de estudos epidemiológicos da população em geral, que possibilitem conhecer a real prevalência do vírus HTLV-I em território nacional, os autores ressaltam que a maioria dos dados de prevalência do HTLV-I são obtidos a partir da análise de doadores nos bancos de sangue ou em centros hemoterápicos.

Medeiros (2017) atenta ao fato de que os levantamentos epidemiológicos relativos a prevalência do HTLV-I são insuficientes para entender a real dinâmica da infecção, pois a notificação de casos não é compulsória. O autor chama a atenção também para o fato da triagem para o HTLV-I não fazer parte da rotina obrigatória do pré-natal, o que pode potencializar a transmissão do vírus através do aleitamento materno.

Pereira e Mesquita (2015) afirmam que há um desconhecimento da população em relação ao vírus HTLV-I, os autores ressaltam que mesmo entre os profissionais da saúde a falta de conhecimento técnico-científico a respeito do vírus é recorrente e que este fato colabora para a morosidade no diagnóstico e laudos incorretos o que dificulta o tratamento dos portadores e das doenças associadas a este vírus. Cruz (2011) discute que a ampla disseminação do HTLV-I é favorecida pela falta de conhecimento a respeito desse vírus, este fato sustenta-se a escassez de estudos, políticas públicas de saúde, mobilização da população e a hábitos e costumes em diferentes segmentos sociais.

Este trabalho objetiva fazer uma revisão na literatura a respeito da fisiopatologia das principais doenças associadas ao vírus Linfotrópico de células T Humano Tipo I, relatando como ocorre a infecção e transmissão deste vírus, o diagnóstico e o tratamento das principais complicações, bem como evidenciar o cenário de negligência por parte do poder público em relação ao diagnóstico, atendimento e acompanhamento dos portadores deste vírus e a necessidade de elaboração de novas pesquisas para aprofundar o conhecimento da fisiopatologia da infecção pelo HTLV-I.

CAPÍTULO 03

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Analisar a fisiopatologia das principais doenças associadas à infecção pelo vírus Linfotrópico de células T humano tipo I.

Objetivos específicos

- Comentar sobre as principais metodologias de diagnóstico da infecção pelo HTLV-I;
- Discorrer sobre as medidas de tratamento das principais complicações decorrentes da infecção pelo HTLV-I.

CAPÍTULO 04

METODOLOGIA

4. TIPO DE ESTUDO

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão na literatura nas bases de dados PUBMED, SCIELO, Portal de Periódicos CAPES e ARCA (FIOCRUZ), bem como pesquisas livres na plataforma Google. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa dos artigos foram HTLV-I, Paraparesia espástica, Leucemia/Linfoma de células T, Fisiopatologia HTLV e suas respectivas correspondentes em língua inglesa.

4.1 COLETA DE DADOS

A compilação de artigos ocorreu nos meses de Janeiro a Novembro de 2019, totalizando 171 artigos, os quais foram selecionados de modo que contemplassem os objetivos propostos neste estudo e que não tivessem mais de 15 anos de publicação, entretanto, alguns artigos foram exceção a este critério, pelo fato de representarem descobertas ou colocações significativas ao ponto de ainda serem citados em vários artigos atuais.

4.2 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS DADOS

A análise e discussão dos dados obtidos a partir da leitura dos artigos ocorreu no período de Maio a Novembro de 2019 seguindo a linha de raciocínio do presente trabalho, destacando artigos que contemplassem os mecanismos de infecção, transmissão, fisiopatologia das principais doenças associadas ao vírus HTLV-I e aspectos relacionados ao histórico e filogenia deste vírus.

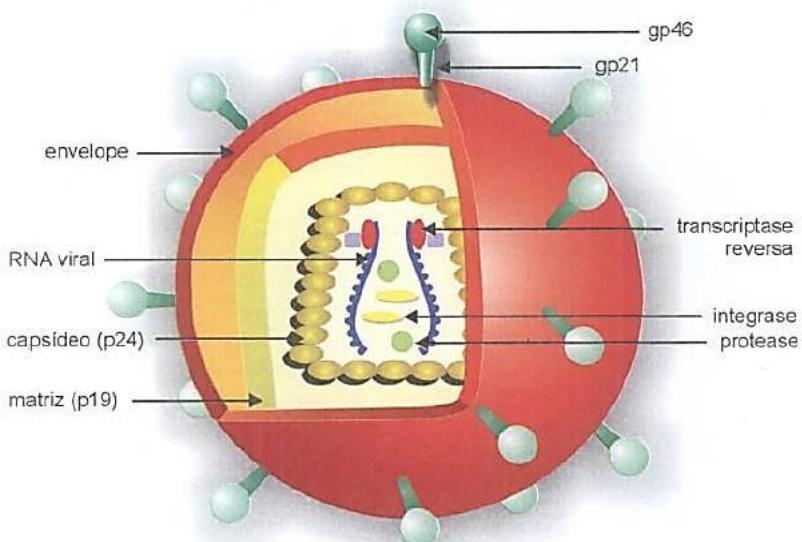
CAPÍTULO 05

HTLV-I VIRUS E SUA TRANSMISSÃO

O HTLV-I é um vírus que infecta linfócitos T de seres humanos e foi o primeiro retrovírus humano a ser descrito, sendo associado a Leucemia de células T do adulto (ATLL) e a paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (LANNES *et al.*, 2006).

A partícula viral do HTLV-I apresenta envelope constituído em sua maior parte pelas proteínas gp21 e gp46, o RNA e as enzimas virais localizam-se no interior do capsídeo viral, constituído pela proteína p24, este capsídeo é envolvido por uma matriz constituída pela proteína p19 (Figura 1).

Figura 1 - Representação da partícula viral HTLV-I.



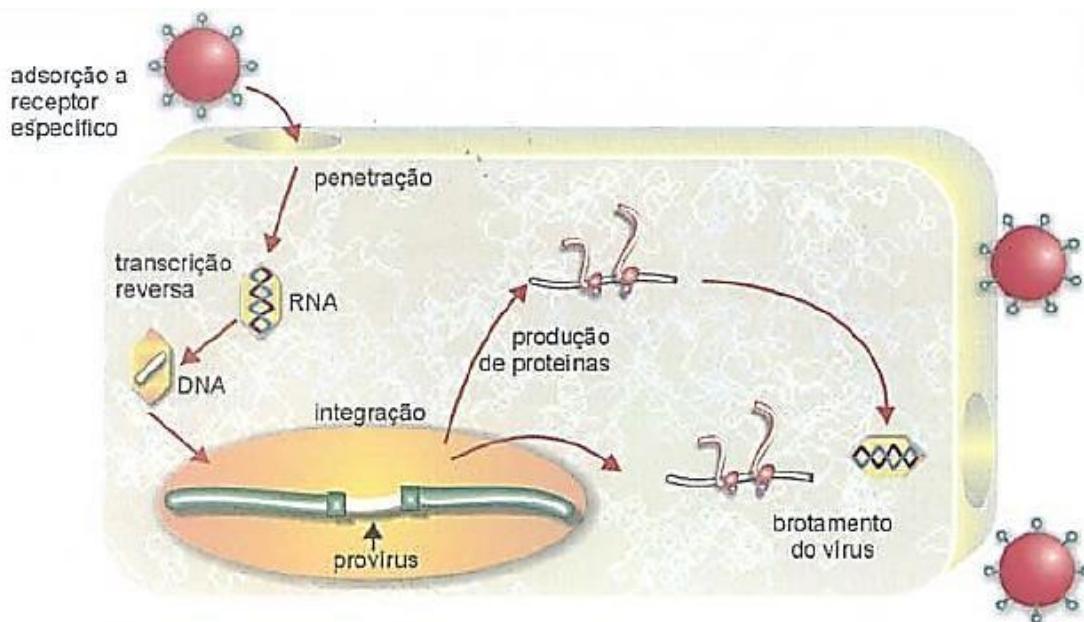
Fonte: Ministério da Saúde (2004).

Segundo a classificação viral, o HTLV-I pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovírus*, possuindo duas fitas simples de RNA, sendo cada uma acompanhada por uma molécula da enzima transcriptase reversa, a qual retrotranscreve o RNA em DNA viral e insere este DNA viral no núcleo da célula hospedeira, produzindo os pró-vírus (CABRAL, 2010).

A integração dos pró-vírus ao genoma da célula hospedeira fomenta a multiplicação do vírus a partir da síntese de RNA viral, utilizando-se o DNA pró-viral

como molde (PROIETTI, 2015). O RNA viral será empacotado, formando partículas virais que serão maturadas a partir da proteólise de proteínas do capsídeo, após este processo obtém-se a partícula viral madura com capacidade infecciosa (Figura 2) (OTAGUIRI, 2013).

Figura 2 - Esquema da replicação do HTLV-I.



Fonte: Ministério da Saúde (1998).

A transmissão do HTLV-I acontece de maneira semelhante ao vírus HIV, podendo caracterizar-se em três vias: Transmissão por contato sexual desprotegido com pessoa infectada, transmissão materno-infantil e transmissão parental (CAMPOS, 2016).

Romanelli *et al.*, (2010) apontam que a transmissão por relações sexuais desprotegidas com pessoas infectadas é a principal forma de contágio, e que este tipo de transmissão ocorre com maior frequência do homem infectado para a mulher, representando uma taxa de risco de 61 %, sendo mais rara a transmissão de mulher infectada para o homem (taxa de risco de 0,4 %), por fatores possivelmente ligados a morfofisiologia do trato genito-urinário feminino e a questões socioeconômicas.

Mello (2013) discorre que as relações sexuais desprotegidas atreladas a fatores como múltiplos parceiros sexuais e a presença de lesões ou feridas nas genitálias são elementos que aumentam o risco de transmissão do HTLV-I por via sexual, sendo o uso de preservativos a melhor maneira de se prevenção contra esta infecção.

O Ministério da Saúde (2013) aponta que a transmissão materno-infantil pode ocorrer em virtude do contato da criança com o sangue materno infectado durante o parto ou por meio da amamentação, no qual a mãe infectada transmite o vírus para seu filho através do leite materno. O autor ressalta que a detecção da infecção no pré-natal e a não amamentação em caso de infecção materna, são as principais medidas de prevenção à transmissão materno-infantil.

A transmissão pela via parental pode ocorrer através do compartilhamento de agulhas, seringas ou outros materiais perfuro-cortantes que estejam com sangue contaminado, este tipo de transmissão é muito comum entre usuários de drogas intravenosas (SANTOS, 2013).

A transmissão através da doação de sangue ocorre muito raramente, pois desde 1993 os bancos de sangue são obrigados a fazer triagem sorológica para o HTLV, o que possibilitou reduzir drasticamente os casos de infecção por esta via de transmissão (CAMPOS, 2016).

CAPÍTULO 06

EPIDEMIOLOGIA

O HTLV-I é mundialmente distribuído, apresentando-se endêmico no Japão, América Central e do Sul, África Equatorial, Oriente Médio e Malanésia. Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV-I no mundo (BLATTNER, 1987; ESHIMA *et al.*, 2009; ARRUDA *et al.*, 2019).

A origem do vírus é amplamente discutida, algumas pesquisas sugerem que o HTLV-I tenha se originado na África, por transmissão interespécies, a partir de primatas não-humanos, sendo levado ao novo mundo (Caribe, estados unidos e América do Sul) pelos negros africanos durante o período de tráfico de escravos no século 16 (MANNS & BLATTNER, 1991; AMOUSSA, 2018).

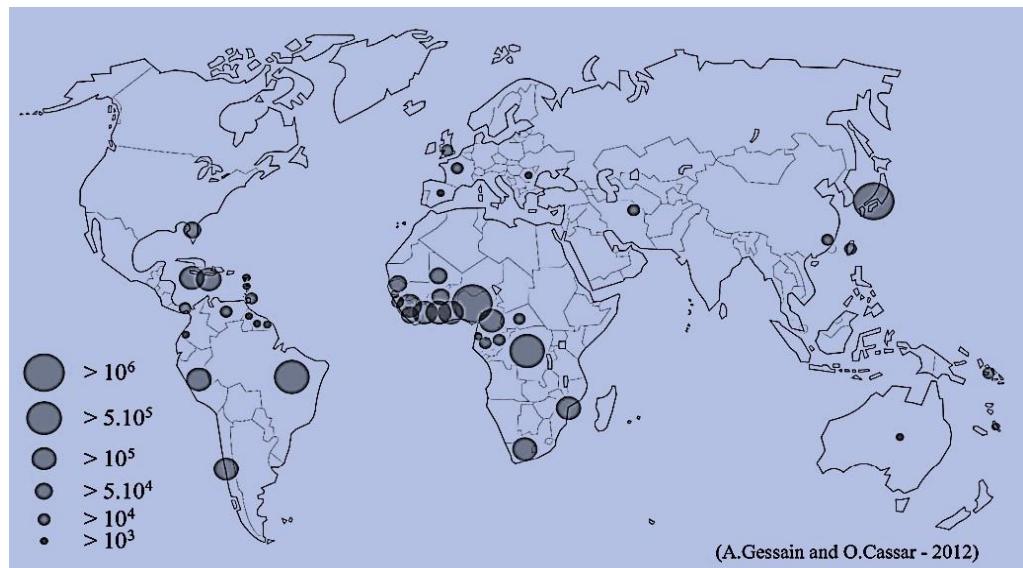
De acordo com achados arqueológicos, antropológicos e genéticos, as migrações dos ancestrais ameríndios ocorreram em duas ou mais rotas independentes. Da mesma forma, os movimentos migratórios, em direção à América do Sul, também ocorreram por meio de duas rotas possíveis: uma em direção à Amazônia e outra descendo a costa do pacífico paralelamente à cordilheira dos Andes (ROTHHAMMER, 1989; NEMEK, 2000).

A presença do HTLV-I entre descendentes de africanos residentes no Caribe e na América Latina, sugere que a África é o reservatório primário desse vírus (GOUBAU *et al.*, 1990). Especificamente nas Américas, muitos estudos da heterogenicidade molecular entre isolados virais de várias regiões como África e Ásia, sugerem que o HTLV chegou neste continente há cerca de 12.000 anos através de migrações oriundas da Ásia (MANNS & BLATTNER, 1991; AMOUSSA, 2018).

Quase 20 anos após a identificação do vírus linfotrópico humano um padrão epidemiológico se evidencia: um comportamento de “cluster”, ou seja, tendência a agrupamento, em áreas geográficas diferentes pelo mundo (Figura 3). Há variação da prevalência de acordo com a região geográfica; a prevalência aumenta com a idade, sendo a soropositividade maior no sexo feminino (MANNS & BLATTNER, 1991). O fato do vírus se apresentar de forma endêmica em grupos raciais diferentes parece refletir a tendência de cluster da infecção e não uma predisposição genética para adquirir o vírus, porém o fator genético parece ser

importante no desenvolvimento de patologias nos infectados (SOARES *et al.*, 2001).

Figura 3 - Estimativas do número de portadores infectados pelo HTLV-I com base em aproximadamente 1,5 bilhão de indivíduos de áreas endêmicas conhecidas e dados epidemiológicos.



Fonte: Adaptado de A. Gessain and O. Cassar (2012).

Numerosos estudos sobre a prevalência do HTLV-I têm sido realizados em alguns países, especialmente Brasil, Peru, Colômbia, Chile, Argentina e Guiana Francesa, pois o continente Americano representa a maior área endêmica para infecção pelo HTLV-I e doenças associadas (GESSAIN & CASSAR, 2012). No Brasil, o HTLV-I foi primeiramente descrito em 1986, por Kitagawa *et al.*, em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande (MS), com soroprevalência de 13 %, sendo a maioria dos indivíduos oriundos de Okinawa, sul do Japão (KAPLAN *et al.*, 1990).

O HTLV-I encontra-se presente em todos os estados onde foi pesquisado, com prevalências variadas (ISHAK *et al.*, 2003), sendo considerado endêmico, principalmente no estado da Bahia (MEXOTO *et al.*, 2007). Estimativas apontam que aproximadamente 2,5 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus, o que torna o Brasil o país com maior número absolutos de casos, essa alta prevalência varia entre as regiões brasileiras, apresentando baixa ocorrência na região Sul do país e alta nas regiões Norte e Nordeste (GLÓRIA *et al.*, 2015).

Apesar de a região Norte do país apresentar elevada prevalência para o HTLV-I, estudos envolvendo o perfil epidemiológico em Belém, no Estado do Pará, Brasil, ainda são escassos (GLÓRIA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2018).

CAPÍTULO 07

FISIOPATOLOGIA DAS PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-I

O HTLV-I é agente etiológico que pode estar associado à leucemia/linfoma de células T (ATLL) do adulto (UCHIYAMA *et al.*, 1987), a paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-I (GESSAIN *et al.*, 1985), sendo também, relacionado a outros quadros clínicos como dermatite infecciosa (NISHIOKA *et al.*, 1989; MORGAN *et al.*, 1998), uveíte (MOCHIZUKI *et al.*, 1996), entre outras. Embora a grande maioria dos infectados permaneça como portador assintomático, cerca de 1 % (KONDO *et al.*, 1987) a 5 % (BLATTNER *et al.*, 1982) desses indivíduos tem chance de desenvolver algum tipo de doença associada ao HTLV-I (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

7.1 LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO

A Leucemia/linfoma de células t do adulto (ATLL) ocorre em cerca de 5 % dos indivíduos infectados, manifestando-se em geral, após longo período de latência e constitui forma grave de leucemia/linfoma, que ocorre na vida adulta, pelo menos 20 a 30 anos após a infecção, sendo que homens e mulheres são igualmente afetados, entretanto, indivíduos infectados na infância tem maior risco de desenvolver ATLL (MURPHY *et al.*, 1989; PROIETTI, 2015).

A leucemia de célula T do adulto é uma agressiva proliferação linfóide associada à infecção pelo HTLV-I (UCHIYAMA *et al.*, 1977) o qual causa transformação e expansão clonal de células T, resultando em aproximadamente 1 - 4 % com um número estimado de 10 a 20 milhões de hospedeiros infectados, com uma média no período de latência maior que 50 anos (KAPLAN, 1993; GESSAIN *et al.*, 1996). A média de tempo estimada entre infecção pelo HTLV-I e malignância é de 20 a 30 anos (TUKODOME *et al.*, 1989)

Dados epidemiológicos indicam que a ATLL se desenvolve principalmente em indivíduos infectados no nascimento e sugere que a idade no início da infecção viral pode ser importante para o desenvolvimento da leucemia (YAMAGUCHI *et al.*, 1983; MURPHY *et al.*, 1989; BLATTNER, 1990). No Japão, o período de latência da doença é em média 60 anos, enquanto no Brasil a doença manifesta-se uma década mais cedo, não responde satisfatoriamente à quimioterapia e é geralmente fatal (BITTENCOURT & FARRÉ, 2008; ROMANELLI, 2010).

A ATLL afeta quase exclusivamente adultos e é extremamente rara em crianças, embora alguns casos infantis tenham sido descritos (POMBO *et al.*, 1990). Os indivíduos soropositivos assintomáticos que apresentam integração monoclonal do DNA proviral nos linfócitos do sangue periférico são considerados casos pré-ATLL, esta condição ocorre em cerca de 1,7 % dos portadores (IMAIZUMI *et al.*, 2005).

A malignidade da ATLL é caracterizada por apresentar quadros de hipercalemia, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia, envolvimento da pele e presença de linfócitos anormais, além de manifestações clínicas gerais como mal-estar, febre, dispnéia, dor abdominal, sede, sonolência e icterícia (UCHIYAMA *et al.*, 1977; TAKATSUKI, 2005). No soro de pacientes com ATLL são detectados altos níveis de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) e forma solúvel de interleucina-2 de cadeia alpha e aparência de característica de células leucêmicas profundamente contorcidas ou núcleo lobulado (UCHIYAMA, 1997; UCHIYAMA, 1977; TAKATSUKI, 1977). Os diversos aspectos clínicos da ATLL proporcionaram quatro subdivisões, as quais denominam-se aguda, crônica, linfomatosa e indolente (UCHIYAMA, 1997).

A ATLL de forma aguda é mais agressiva, apresenta aspectos clínicos como linfadenomegalia, hepatosplenomegalia, lesões gastrointestinais, cutâneas, ósseas e do sistema nervoso central, algumas características do curso da doença a excluem dos demais subtipos (UCHIYAMA, 1997). As principais manifestações são leucemia aguda, abundância de linfócitos atípicos no sangue, hipercalemia e lesões cutâneas. Dada a agressividade desta forma, há rápida evolução para o óbito (SHINOYIAMA, 1991).

Shinoyama (1991) relata que a forma crônica da ATLL se assemelha a forma aguda, devido a diversidade de características clínicas semelhantes, entretanto, os pacientes crônicos apresentam linfocitose absoluta, incluindo presença de linfócitos T anormais e ocasionalmente células em formato de flor. O autor comenta que os valores de HDL apresenta-se duas vezes maior que o valor normal, não exibindo hipercalemia ou envolvimento do Sistema Nervoso Central, ossos e trato gastrointestinal, porém pode apresentar envolvimento linfonodal, de fígado, baço, pele e/ou pulmões e no sangue periférico podem ser identificados 5 % ou mais de linfócitos anormais (Figura 4).

Figura 4 - Presença de pápulas disseminadas recorrentes na fase crônica em um adolescente que teve dermatite infeciosa associada ao HTLV-I



Fonte: Bittencourt & Farré (2008).

Na forma indolente da ATLL os pacientes apresentam um nível normal de linfócitos ($<4 \times 10^9/l$) e 5 % ou mais de linfócitos de células T no sangue periférico. Parâmetros bioquímicos como Desidrogenase lática (LDH) aumenta em até 1,5 vezes do valor normal; há ausência de derramamentos cavitários, acometimento do sistema nervoso central, baço, fígado, ossos e trato gastrointestinal, entretanto, pode haver lesões na pele e/ou pulmão (Figura 5). No caso dos pacientes que apresentam Linfócitos T anormais no sangue periférico com valor menor que 5 %, é necessário que o estudo histológico comprove lesões cutâneas e pulmonares (SHINOYIAMA, 1991).

Figura 5 - Eritrodermia e descamação acentuada observadas na forma Indolente.



Fonte: Bittencourt & Farré (2008).

Na forma linfomatosa da ATLL há presença de linfadenomegalia, ausência de linfocitose com 1 % ou menos de linfócitos anormais, para esta classificação é necessária comprovação histológica de linfadenopatia e nenhuma manifestação leucêmica, a qual é definida como ausência de linfocitose ($<4 \times 10^9/l$) (SHINOYIAMA, 1991).

7.2 PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL/MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I

A paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) é uma doença inflamatória imune correlatada à infecção pelo HTLV-I (GESSAIN, 2000; COUTINHO *et al.*, 2011), na qual tecidos e nervos podem ser danificados, principalmente ocular, reumática e dermatológica, sendo predominante em áreas tropicais (CASTRO-COSTA *et al.*, 1994), estima-se que 20 milhões de indivíduos estejam infectados no mundo GESSAIN (2000), entretanto apenas uma pequena proporção, em torno de 0,25 a 5 % dos portadores do vírus desenvolve o quadro de mielopatia (GONDIM, 2016).

Castro-Costa (1996) caracterizou como uma doença de evolução lenta e progressiva, apresentando sinais piramidais variáveis e diversos graus de injúrias esfincterianas e sensitivas, já os membros superiores (exceto hiperreflexia) bem como as funções cerebrais e do tronco encefálico são eximidos na mielopatia por HTLV, pois a afecção acomete preferencialmente os níveis mais baixos da medula torácica ROPPER (2009), análises neurológicas geralmente mostram fraqueza e espasticidade nos membros inferiores com padrão adutor. (ARAÚJO *et al.*, 1998; MILAGRES, 1998).

Um estudo realizado por FRANZOI (2007) revelou que as características epidemiológicas dos pacientes não apresentaram divergência quando comparadas aos dados presentes na literatura, no qual pacientes foram predominantemente mulheres cuja média de idade é de 40 anos e que devido sua alta prevalência no Brasil tem havido uma crescente demanda para tratamento de reabilitação de indivíduos com TSP/HAM nos últimos anos.

A principal manifestação sintomática é a Síndrome do neurônio motor superior, originando-se em uma das pernas, sendo evidente na parte proximal, progredindo para bilateralidade no curso da doença em meses ou anos, com a evolução da doença, a mobilidade do paciente passa a restringir-se ao uso de cadeira de rodas (COOPER, 2009). Ropper (2009) comenta que os sinais sensoriais apresentam redução das sensações vibratórias e proprioceptivas difusamente

abaixo do nível torácico, além de dormência, dores lombares que muitas vezes irradia para a perna. O autor relata que achados como Sinal de Babinski e hiperreflexia (com predomínio nos membros inferiores) são frequentes e comumente observados e as manifestações neurodegenerativas como atrofia muscular neurogênica ou polimiosite são raramente relatadas.

A progressão da doença contribui para o surgimento de disfunções na bexiga e intestino, além de severa constipação, infecções urinárias são recorrentes devido a dissinergia do músculo destrusor do esfínter durante a micção, sendo estas complicações do trato urinário secundário os principais agravos (ARAÚJO, 2002; MORI *et al.*, 2004). A sintomatologia da infecção pode mostrar-se atípica, apresentando possíveis complicações na qual o paciente pode relatar febre, mal-estar, forte desconforto abdominal, litíase urinária, vesículo-refluxo uretral, pielonefrite crônica, insuficiência renal crônica e sepse no trato urinário (RIBAS *et al.*, 2002; MORI *et al.*, 2004).

Outras possíveis manifestações da TSP/HAM são síndromes cerebelares, encefalites, esclerose lateral amiotrófica e Parkinson, dessa maneira, há grande necessidade de se considerar um diagnóstico diferencial de condições neurológicas de origem desconhecida (VERDONCK *et al.*, 2007; GONÇALVES *et al.*, 2008; COOPER (2009). Atualmente são poucos os estudos de evidência epidemiológica que possam certificar a associação de tais complicações com a infecção pelo HTLV-I (COOPER, 2009).

ARAÚJO *et al.*, (2009) sugerem que em áreas endêmicas para HTLV-I testes devem ser realizados em pacientes com sinais e sintomas de mieopatia e anormalidades na substância branca do cérebro (através de imagem por ressonância magnética), de modo que se possa averiguar a possível associação de tais alterações com a infecção pelo HTLV-I. Os mecanismos de fisiopatogênese da TSP/HAM, os quais promovem as lesões no tecido nervoso, ainda não estão bem elucidados, pois não está claro se a mielopatia se desenvolve devido à uma resposta imunológica celular e humoral contra às células infectadas ou pela citotoxicidade da própria infecção viral (PROIETTI, 2015). Embora o sítio mais frequente de lesão do sistema nervoso na infecção pelo HTLV-I seja a corda espinhal torácica, que conduz o desenvolvimento da TSP/HAM, o vírus pode afetar todos os componentes neuroaxiais, incluindo músculos, porém o dano muscular não é relacionado pela invasão direta das fibras musculares pelo o vírus, mas pelo

processo de imuno-mediação (OZDEN *et al.*, 2004).

Mesmo com considerável viremia, os portadores assintomáticos de TSP/HAM apresentam marcadores imunológicos tal como hipergamaglobulinemia com altos títulos de anticorpos para HTLV-I, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tanto no soro como no fluido cérebro-espinhal, além da crescente frequência de elevadas populações e subpopulações de células T no sangue periférico e medula espinhal afetada (NAGAI *et al.*, 1998; GRETEN *et al.*, 1998).

A mielopatia conduz um processo inflamatório de desmielinização crônica e progressivo (Figura 6), em níveis baixos da medula (torácica baixa, lombar e sacra), ocasionado pela infiltração parenquimatosa de células CD4 (linfócito helper modificado) (MERSKEY & BOGDUK, 1994). A inflamação envolve a medula espinhal, provocando comprometimentos motores (fraqueza e espasticidade em membros inferiores); sensitivos (parestesias e dores neuropáticas), distúrbios esfincterianos vesicais e instinais, além de disfunção erétil no homem (MERSKEY & BOGDUK, 1994); (OSAME *et al.*, 1987); (FURUKAWA *et al.*, 2000); (IJICHI *et al.*, 1989).

Figura 6 - Desmielinização medular pelo vírus HTLV-I: indivíduo saudável (esquerda) e um paciente com HAM/TSP (direita).



Fonte: NAP-USP (2019).

Em um estudo realizado por Araújo e Serpa (1996) de HAM/TSP no Brasil, os autores demonstraram taxas de prevalência de 14,7 % a 57,0 % para o HTLV-I entre os pacientes com mielopatia espástica tropical. A predominância da patologia

ocorre entre mulheres e os fatores de risco correlacionados foram promiscuidade sexual e transfusão de sangue (BITTENCOURT & FARRÉ, 2008). Com base nestes dados, inquéritos sorológicos em áreas com alta prevalência de HTLV-I são necessários para triagem dos indivíduos acometidos pela infecção, possibilitando também, compreender de forma mais acurada os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos da infecção pelo HTLV-I (ROMANELLI, 2010).

7.3 DERMATITE INFECCIOSA ASSOCIADA AO HTLV-I

A Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I (DIH) é uma forma de eczema crônico, recidivante e que afeta crianças soropositivas para HTLV-I, infectadas por transmissão vertical, geralmente por amamentação por volta dos 18 meses de idade, porém esta doença também pode ser esporadicamente evidenciada em adultos, fato este que ainda precisa ser elucidado (OLIVEIRA, 2009).

A DIH é caracterizada principalmente pela presença de descamação, crostas e exsudação, com infecção purulenta, prurido e adenopatia leve a moderada (OLIVEIRA, 2009). Argôlo (2014) comenta que as manifestações dermatológicas afetam as regiões do couro cabeludo, retroauricular, narinas, pescoço, virilha, axila (Figura 7), pernas e torso, podendo aparecer em alguns casos blefaroconjuntivite (Figura 8), uma inflamação que afeta as pálpebras e a conjuntiva.

Figura 7 - Placas eritemato-exsudativas na região das axilas.



Fonte: Oliveira *et al.*, (2017).

Figura 8 - Blefaroconjutivite em criança portadora de HTLV-I.



Fonte: Bittencourt e Oliveira (2005).

As manifestações dermatológicas da DIH mimetizam-se a outras doenças, tais como a dermatite seborreica, dermatite atópica e micose fungoide, dificultando uma investigação mais apurada da doença, necessitando averiguar além da presença de dermatite crônica, recidivante em dois ou mais sítios, pesquisar também a sorologia positiva para HTLV-I concomitantemente a cultura positiva da pele ou narinas para *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus β-hemolítico* (CORREIA et al., 2017).

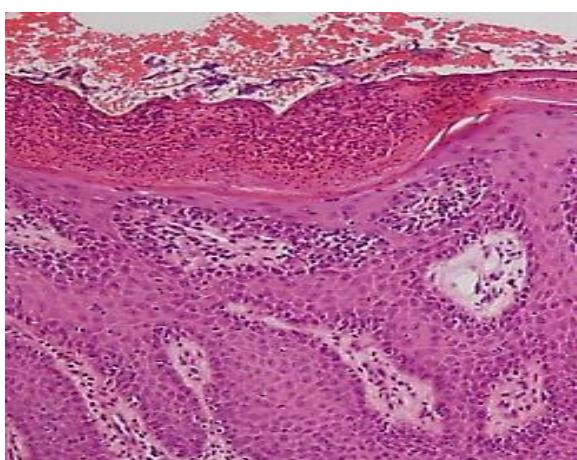
Oliveira (2009) e Correia (2017) comentam que os mecanismos patológicos da DIH ainda são desconhecidos, bem como os motivos da maioria das crianças portadoras de HTLV-I serem assintomáticas, entretanto os autores ressaltam que o desenvolvimento da DIH tenha um caráter multifatorial, envolvendo fatores genéticos, imunológicos e destacando que os portadores de DIH geralmente apresentam carga viral elevada.

A desregulação imunológica ocasionada pela infecção pelo HTLV-I provavelmente seja um fator significativo na presença de superinfecção por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus β-hemolítico*, o que pode justificar persistência das lesões na pele e a recidiva da DIH após interrupção do uso de antibióticos (ROMANELLI et al., 2010; SENA, 2015). Futsch et al., (2018) comentam que o HTLV-I é capaz de produzir uma proteína viral TAX, a qual é capaz de transativar citocinas pró-inflamatórias, as quais seriam responsáveis pela

manutenção e ampliação da reação inflamatória cutânea. A evolução da DIH apresenta-se de forma crônica e recidiva, sendo controlada com o uso prolongado de antibióticos, entretanto, próximo a adolescência a gravidade da infecção bacteriana parece diminuir em alguns casos (MELO; SEVERINO; CAVALCANTE, 2017).

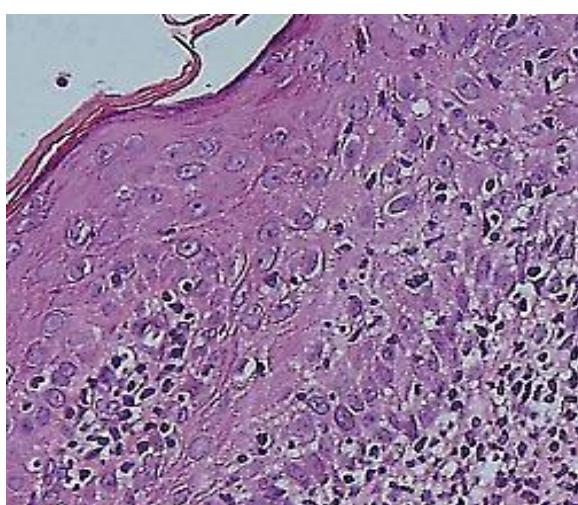
Histologicamente a DIH não apresenta diferenças significativas em comparação a outros eczemas, o que dificulta a utilização da análise histológica como forma de diagnóstico, geralmente apresenta *hiperqueratose* associada ou não a *paraqueratose*, com crostas, acantose (Figura 9) e infiltrações de linfócitos T na derme (Figura 10) (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Figura 9 - Acantose (espessamento da camada da epiderme com presença de crosta purulenta).



Fonte: Bittencourt e Oliveira (2005).

Figura 10 - Infiltração de Linfócitos T na derme.



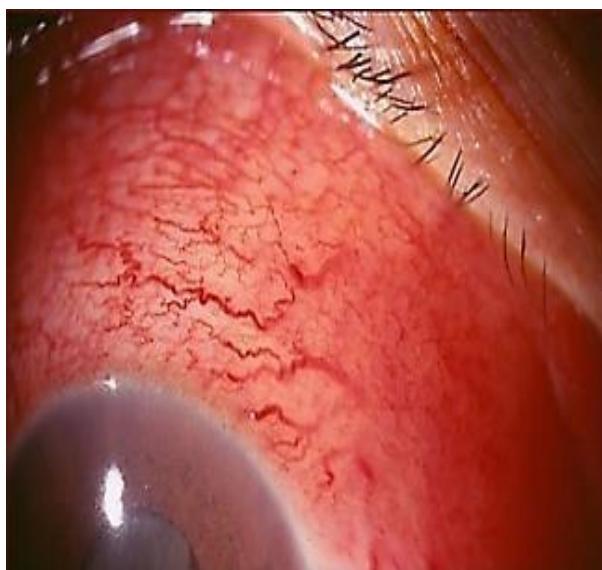
Fonte: Bittencourt e Oliveira (2005).

A DIH pode estar associada com desenvolvimento futuro, ou mesmo na infância e adolescência, de HAM/TSP e ATLL, acredita-se que a expressão da proteína viral TAX leva a uma desregulação do ciclo celular que inibe o mecanismo de apoptose, fazendo com que a proliferação celular desordenada ocasione o aparecimento de células malignas (WEILER *et al.*, 2019).

7.4 UVEÍTE ASSOCIADA AO HTLV-I

A Uveíte Associada ao HTLV-I (HAU) é uma inflamação intra-ocular que pode afetar totalmente a úvea ou algumas das suas estruturas (íris, corpo ciliar e coroide), presente apenas nos portadores sintomáticos do vírus HTLV-I, a HAU apresenta como sintomas principais embaçamento visual (Opacidade vítreia), “moscas volantes”, ardor, prurido, dor, sensação de corpo estranho e vermelhidão na região frontal ocular (Figura 11) (KAMOI & MOCHIZUKI, 2012; NOZELA, 2014).

Figura 11 - Região frontal ocular apresentando vermelhidão.



Fonte: Oftalmonews (2019).

A HAU é mais comum em adultos de meia idade, entretanto alguns casos em crianças foram registrados na literatura, possivelmente em razão da elevada carga proviral e da resposta imunológica do indivíduo em relação a infecção pelo HTLV-I, o que também pode estar relacionado ao fato de que pacientes com HAM/TSP têm mais propensão a desenvolverem HAU, porém este fato ainda precisa ser melhor elucidado (NOZELA, 2014; COSTA, 2016).

Os mecanismos fisiopatológicos da HAU ainda não estão totalmente esclarecidos, entretanto, sabe-se que a presença de DNA proviral associado a

linfócitos T infiltrados no humor aquoso, principalmente TCD3+, causam a liberação de citocinas que levam a reação inflamatória local, caracterizando a uveíte (OLIVEIRA & AVELINO, 2007; CAMPOS, 2016; MELO *et al.*, 2017).

O diagnóstico da HAU baseia-se primariamente na sorologia positiva ou não do paciente para o vírus HTLV-I, desse modo, através de exclusão, faz-se o diagnóstico diferencial em relação a outros tipos de uveítes que estão associadas a moléstias como sífilis e doença de Behçet (KAMOI & MOCHIZUKI, 2012; BRUXELAS, 2019).

CAPÍTULO 08

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HTLV-I

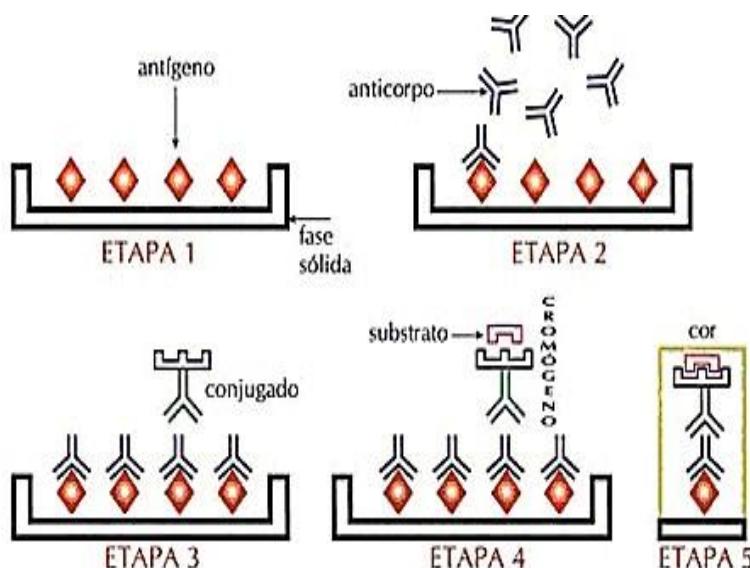
A principal dificuldade no diagnóstico precoce da infecção pelo HTLV-I está relacionada ao fato da maioria das infecções serem assintomáticas, desse modo, o diagnóstico da infecção ocorre principalmente em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública, fato este homologado como obrigatoriedade desde 1993 de modo a se evitar a transmissão do vírus através da doação de sangue (CAMPOS, 2016).

O Ministério da Saúde orienta que o diagnóstico da infecção seja feito inicialmente com testes de triagem (ELISA Indireto e Aglutinação de partículas) e caso a amostra seja positiva, executa-se os testes confirmatórios (Imunoflorescência Indireta, Western blot e PCR), os quais também são testes que diferenciam o vírus HTLV I do HTLV II (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

8.1 ELISA INDIRETO

Silva (2016) comenta que nos testes de ELISA Indireto é observada a interação antígeno-anticorpo a partir da ação de enzimas (fosfatase alcalina ou peroxidase), a qual é revelada por um cromógeno, através do aparecimento de coloração (Figura 12).

Figura 12 - Representação de um teste de ELISA Indireto.



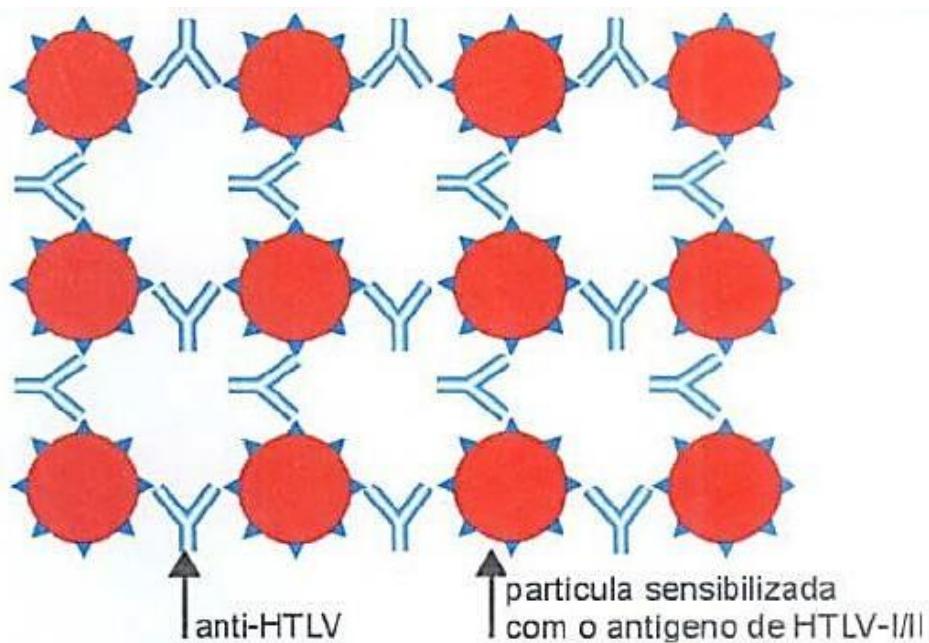
Fonte: Ministério da Saúde (1998).

Os resultados obtidos podem ser soro reagente (positivo), soro não reagente (negativo) ou inconclusivo, em decorrência principalmente da presença de anticorpos em baixos níveis, sendo estes resultados definidos a partir da verificação da intensidade colorimétrica, levando em consideração um valor de corte ou “cut-off” (CRUZ, 2011).

8.2 TESTE DA AGLUTINAÇÃO DE PARTÍCULAS

A metodologia da Aglutinação de partículas se baseia na interação de antígenos virais HTLV com partículas do látex, esta interação forma complexos de partículas na presença de anticorpos específicos para o HTLV (Figura 13) (ROMANELLI *et al.*, 2010).

Figura 13 - Representação de um teste de Aglutinação para HTLV.



Fonte: Ministério da Saúde (1998).

No teste de Imunofluorescência Indireta (IFI) os antígenos virais (HTLV I ou HTLV II) são fixados em lâmina de vidro numa área previamente demarcada, posteriormente é adicionada a amostra diluída, caso seja positiva, a amostra apresentará anticorpos específicos (anticorpos primários), que se ligarão aos antígenos virais (HTLV I ou HTLV II) presentes na lâmina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

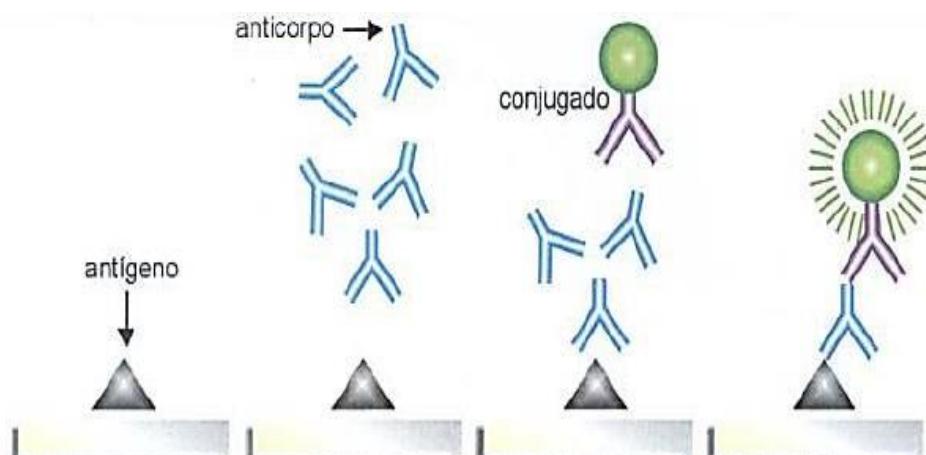
Os testes de aglutinação são utilizados em menor escala, devido à possibilidade de resultados falso-positivos ou falso-negativos serem mais evidente

em comparação a outros testes, fato este relacionado à manipulação inadequada de reagentes ou ao efeito prozona, pois excesso de anticorpos na amostra podem bloquear os sítios antigênicos e inibir a reação de aglutinação, ocasionando reações indeterminadas (ROMANELLI *et al.*, 2010).

8.3 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA

A adição de um conjugado composto por uma anti-imunoglobulina humana ligada ao isotiocianato de fluoresceína promoverá a emissão de fluorescência, a qual funcionará como um sinalizador para a existência da reação antígeno-anticorpo (Figura 14) (SILVA, 2016).

Figura 14 - Representação do teste de Imunofluorescência indireta.



Fonte: Ministério da Saúde (1998).

A (IFI) é um método simples, de baixo custo, porém há a necessidade de padronização da técnica, ter acesso a bons equipamentos de microscopia fluorescente e profissionais devidamente treinados para a correta interpretação dos resultados, de modo a se evitar erros que comprometam o diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

8.4 WESTERN BLOT

O teste imunoenzimático de Western blot é a metodologia mais utilizada na confirmação da infecção pelo HTLV, esta metodologia permite verificar a presença de anticorpos contra as principais proteínas do vírus (Figura 15) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 15 - Proteínas do HTLV usadas no critério de interpretação do teste de *Western blot*.

Proteínas virais	Genes	Características
gp46	<i>Env</i>	proteína de superfície do envelope viral
rgp46	<i>Env</i>	proteína recombinante derivada da gp 46
gp21	<i>Env</i>	proteína transmembrana do envelope viral
gd21	<i>pol</i>	Proteína recombinante contendo o epítopo imunodominante da gp 21
p24	<i>Gag</i>	proteína do capsídeo viral
p19	<i>Gag</i>	proteína da matriz viral

Fonte: Ministério da Saúde (2004).

Na metodologia de *Western blot* é utilizado um suporte sólido de nitrocelulose, no qual será adsorvido os抗ígenos virais, posteriormente é adicionada a amostra que se quer investigar, e caso esta for reagente, irá conter anticorpos específicos (anticorpos primários) que se ligarão aos seus respectivos抗ígenos presentes no suporte sólido de nitrocelulose (JHONSON, 2019).

O suporte de nitrocelulose é lavado para retirada dos anticorpos em excesso e em seguida é adicionado uma anti-imunoglobulina ligada a uma enzima (peroxidase ou fosfatase alcalina) que se conectam aos anticorpos específicos ligados aos抗ígenos virais, posteriormente um substrato-cromógeno da enzima é adicionado e ocorrerá reação nos locais onde houve a ligação anticorpo primário-抗ígenos virais (VENTURA, 2019).

A atividade enzimática sobre o substrato-cromógeno promove a coloração nos locais onde ocorreu a ligação anticorpo primário-抗ígenos virais, dando origem às bandas, após a lavagem para a retirada do excesso de coloração inespecífica, inicia-se a análise dos resultados obtidos e segundo a presença de determinados抗ígenos virais a metodologia de *Western blot* permite um diagnóstico diferencial para o HTLV I e HTLV II (Figura 16) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 16 - Parâmetros de resultados para HTLV-I e HTLV-II de acordo com as bandas encontradas no teste de Western blot.

Resultado	Bandas encontradas
Positivo para HTLV-I	p19 e/ou p24 + gd 21 + rgp 46-I
Positivo para HTLV-II	P19 e/ou p24 + gd21 + rgp 46-II
Positivo para HTLV-I e HTLV-II*	P19 e/ou p24 + gd 21 + rgp 46-I + rgp 46-II
Positivo para HTLV (não tipado)	P19 e/ou p24 + gd 21 ou gp46 (nativa ou recombinante)
Indeterminado	Qualquer combinação de bandas que não descritas acima
Negativo	Nenhuma reatividade

Fonte: Ministério da Saúde (2004).

8.5 A REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

A infecção pelo HTLV não se caracteriza por apresentar viremia plasmática, desse modo à detecção de RNA viral no plasma ou soro se mostra um método ineficiente para o diagnóstico, por este motivo a verificação da presença de DNA proviral contido nos linfócitos T infectados, é a melhor escolha para o diagnóstico molecular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

A reação em cadeia da polimerase (PCR, na sigla em inglês) irá verificar a presença ou não do DNA proviral nos linfócitos T do indivíduo (SILVA *et al.*, 2018). Este método utiliza iniciadores conhecidos como primers, os quais devem ser específicos para a região do material genético viral (JACKISCH *et al.*, 2017).

A PCR permite a amplificação de sequências do DNA proviral, mesmo que este se apresente em pequenas quantidades, contribuindo na elucidação de padrões indeterminados em testes de Imunofluorescência Indireta ou Western blot, no diagnóstico da infecção ou co-infecção pelo HTLV I e HTLV II (CAMPOS *et al.*, 2015).

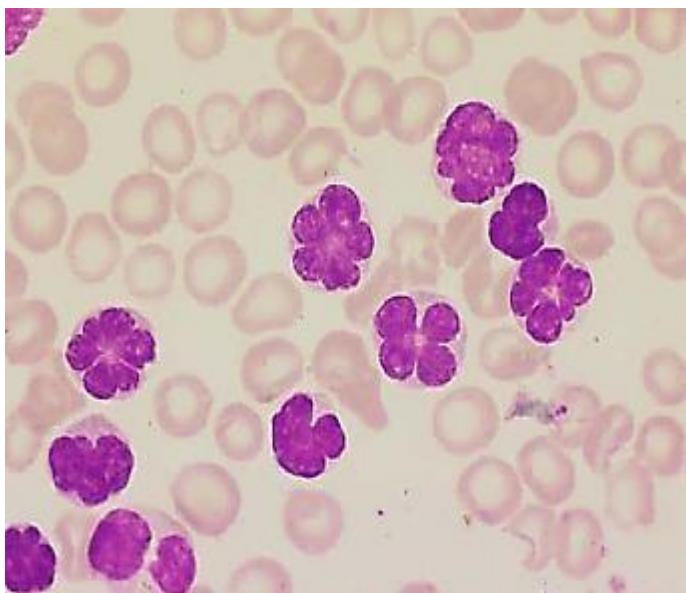
Apesar da considerável contribuição da PCR para o diagnóstico diferencial da infecção pelo HTLV, é notório o fato de que esta metodologia apresenta elevados custos de aplicação, atrelado ao fato de que a lisura de seus resultados depende diretamente de aspectos como a utilização correta de primers, quantidade e a qualidade de DNA extraído empregado no processo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

CAPÍTULO 09

TRATAMENTO DAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

Os pacientes que apresentarem sorologia positiva para o HTLV-I e que estejam manifestando sintomas como: ascite (inchaço no abdômen), derrame pleural, lesões osteolíticas e presença de linfócitos com morfologia atípica em *flower cells* (Figura 17) e núcleos polilobulados, devem ser monitorados, pois estes são importantes sinais clínicos da leucemia/linfoma de células T (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998). Outras manifestações clínicas também podem ser evidenciadas, tais como: astenia, dor abdominal, tosse, artropatia, diarreia e episódios de infecções repetidas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Figura 17 - Morfologia atípica de linfócitos (*flower cells*).



Fonte: Blood Work (2016).

Os pacientes com leucemia/linfoma de células T (ATLL) são geralmente imunodeficientes, com predisposição a infecções oportunistas e podem apresentar um curso clínico arrastado e muitas vezes assintomático até ocorrer a progressão da doença para a forma aguda (SANTOS & RODRIGUES, 2012). Nos casos com lesões de pele, a fotoquimioterapia extracorpórea é usada com benefícios promovendo a regressão das lesões, porém, não evita a transformação em forma aguda posteriormente, pois caracteriza-se como uma doença bastante agressiva e de evolução fatal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

A paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), é uma mielopatia associada ao HTLV-I, e que se caracteriza por causar fraqueza, enrijecimento dos membros inferiores e o comprometimento do equilíbrio dinâmico (SHUBLAQ *et al.*, 2010). Todos os grupos musculares podem ser acometidos, de maneira a tornar a marcha espástica, ou seja, o indivíduo apresenta um caminhar rígido arrastando os pés (SHUBLAQ *et al.*, 2010).

O tratamento medicamentoso da HAM/TSP se baseia na administração de fármacos que atuam no sistema nervoso central, de modo a promoverem o controle da espasticidade e consequentemente amenizar o enrijecimento dos membros inferiores sendo o principal deles o baclofeno, outros fármacos induzem o relaxamento muscular, pois possuem ação ansiolítica e sedativa, e são derivados dos benzodiazepínicos (RIBAS & MELO, 2002).

O tratamento fisioterápico da HAM/TSP destina-se a melhora da qualidade de vida e diminuição da morbidade da mielopatia, pois os exercícios ativos e/ou passivos melhoram a espasticidade e o equilíbrio e preservam a integridade articular (COLLA *et al.*, 2014). A Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I (DIH) é notoriamente uma patologia de caráter crônico e que está sempre associada a infecção bacteriana por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus β-hemolítico*, portanto o tratamento com uso prolongado de antibióticos como a eritromicina ou de associação dos fármacos sulfametoxazol(trimetoprim é o mais indicado (MELO, 2017). O acompanhamento da DIH deve ser feito de forma contínua, pois a descontinuação da antibioticoterapia promove a rápida recidiva da doença (STEGLICH *et al.*, 2015).

Bruxelas (2019) aponta que nos casos de Uveíte Associada ao HTLV-I (HAU) o tratamento mais eficaz é a utilização de corticosteroides, principalmente a prednisolona, sendo a dose de acordo com o quadro clínico do indivíduo afetado. O autor ressalta que na maioria dos casos a resposta ao tratamento é favorável, entretanto a recidiva da HAU está presente em aproximadamente 60 % dos pacientes, tornando necessário um acompanhamento a longo prazo destes indivíduos.

CAPÍTULO 10

CONCLUSÃO

É notório o fato de que a infecção pelo HTLV-I é um grave problema de saúde mundial, seja pelos diferentes mecanismos de transmissão viral ou pelo fato de que muitas pessoas são portadoras assintomáticas de HTLV-I e acabam disseminando o vírus sem ter o real conhecimento, devido principalmente a diagnósticos inconclusivos ou equivocados.

A carência de estudos epidemiológicos mais específicos contribui para o cenário de negligência em relação a infecção pelo HTLV-I, o mapeamento de novas áreas endêmicas ou de grupos de riscos é de suma importância para o direcionamento de políticas públicas que visem informar a população sobre este vírus ainda tão desconhecido.

Torna-se necessária uma ampla mobilização da sociedade para o reconhecimento da importância e das consequências da infecção pelo HTLV-I nos portadores, bem como atentar a comunidade científica para a elaboração de novos estudos que visem elucidar totalmente os mecanismos patológicos da infecção, de modo que se busque medidas terapêuticas mais eficazes para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos portadores de HTLV-I.

REFERÊNCIAS

AMOUSSA, Adjile Edjide Roukkiyath. **Origem do HTLV-1aa no Brasil: Contribuição da população africana na introdução do vírus.** 2018. 115f. Tese (Doutorado em Patologia Humana) – Instituto Gonçalo Moniz. Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.

ARAÚJO AQC, Andrada-Serpa MJ. Tropical spastic paresis/HTLV-I associated myelopathy in Brasil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 13:33-7, 1996.

ARAÚJO, A.Q.C et al., HTLV-1 and neurological conditions: When to suspect and when to order a diagnostic test for HTLV-1 infection? *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 67, n.1, p.132-138, 2009.

ARAÚJO, Davi Farias; DO VALE, Otoni Cardoso; GONDIM, Francisco de Assis Aquino. PARAPARESIA ESPÁTICA TROPICAL E OUTROS ASPECTOS NEUROLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HTLV. **Lesões medulares clínicas e experimentais**, p. 177.

ARAÚJO, Shirley Cristina Melo. **Atenção à saúde aos portadores de HTLV: Um olhar sobre um serviço de referência.** 2012. 65 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2012.

ARAÚJO, Alexandra PQC et al. Juvenile human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. **Clinical infectious diseases**, v. 35, n. 2, p. 201-204, 2002.

ARGÔLO, Juliana Moreira. **Análise da integração viral e clonalidade de Linfócitos T na dermatite infecciosa associada ao HTLV-1.** 2014. 87 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Salvador-Bahia, 2014.

ARRUDA, Alcínia Braga de Lima et al. Levantamento de casos de HTLV positivos ou indeterminados nos candidatos à doação de sangue. *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 2, n. 4, p. 3881-3895, 2019.

BITTENCOURT AL. Transmissão vertical do vírus linfotrópico para a célula T humana tipos I e II (HTLV- I/II). *J Bras Ginecol*, 108: 187-4, 1998.

BITTENCOURT, Achiléa L.; FARRE, Lourdes. Leucemia/linfoma de células T do adulto. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro , v. 83, n. 4, p. 351-359, Aug. 2008.

BLATTNER, W. A. et al. A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 3, p. 1102-08, 1990.

BRUXELAS, Carolina Fernandes Pereira. Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 Uveitis. *American Academy of Ophthalmology*, 2019.

CABRAL, Fábio Aparecido Barbosa. **Avaliação da carga viral plasmática do HTLV-1 em indivíduos assintomáticos e desenvolvendo a mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).** 2010. 32 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

CAMPOS, Karoline Rodrigues. **Desafios no diagnóstico da infecção pelos vírus linfotrópicos de células T Humanas Tipo 1 e Tipo 2 (HTLV – 1 e HTLV – 2) em pacientes infectados com HTLV – 1.** 2016. 134f. Dissertação de mestrado – Centro de Imunologia Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2016.

CAMPOS, Karoline Rodrigues. Comparação de testes laboratoriais para o diagnóstico da infecção por vírus Linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV – 1) e tipo 2 (HTLV – 2) em pacientes infectados por HIV – 1. **Rev Inst Adolfo Lutz.** São Paulo, 74(1):57-65, 2015.

CASTRO-COSTA, Carlos Maurício et al. Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV: Aspectos Neurológicos. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 2005.

CASTRO-COSTA, Carlos Maurício de et al. Tropical spastic paraparesis in the tropics and in Brazil: historical analysis. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 106- 109, 1994.

CASTRO-COSTA, C. M. Paraparesia espástica tropical: uma redefinição necessária. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 54, n. 3, p. 535-535, 1996.

CATALAN-SOARES BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF. Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) in the last decade (1990-2000). **Rev Bras Epidemiol.** 2001 Aug;4(2):81- 95.

COLLA, Ludmila. Proposta de Tratamento Fisioterapêutico para uma Paciente Portadora de Paraparesia Espástica Tropical: Estudo de Caso. **Revista UNINGÁ**, Vol.18,n.3,pp.17-20 (Abr-Jun 2014).

CORREIA, P. S. et al. Dermatite Infeciosa Associada a Infecção por HTLV-1 no Adulto: Difícil Diagnóstico e Importante Manejo Clínico. **Revista SPDV**, 75(1), 2017.

COOPER, S.A.; VAN DER LOEF, M.S.; TAYLOR, G.P. **The neurology of HTLV-1 infection.** Pract Neurol., v9,p.16-26, 2009.

COSTA, Carlos Araújo da. **Diversidade Clínica e Peculiaridade da Transmissão do Vírus Linfotrópico-T Humano em famílias da Região Metropolitana de Belém-Pará.**

2016. 104f. Tese (Doutorado em Doenças Tropicais) – Universidade Federal do Pará, 2016. COUTINHO, Isa de Jesus. Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) nas atividades de vida diária (AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1. **ACTA FISIATR.** 18(1): 6 – 10, 2011.

CRUZ, Dinaura Maramaldo. **Vírus Linfotrópico de Células T Humano (HTLV) – Tipo 1 e Tipo 2: Estudo epidemiológico dos doadores de sangue soropositivos – Maranhão, Brasil.** 2011. 116f. Dissertação de Mestrado – Saúde e Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2011.

FABBRO, Márcia Maria Ferrairo Janini Dal. Infecção pelo HTLV 1/2: Atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no estado de Mato Grosso do sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** Campo Grande, v. 41, n. 2, p. 148-151, abr. 2008.

FRANZOI, Ana Cristina; ARAÚJO, A. Q. C. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). **Spinal cord**, v. 45, n. 1, p. 64, 2007.

FURUKAWA, Y. et al. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I- associated myelopathy/tropical sp **J Infect Dis**. 2000 Nov;182(5):1343-9. Epub 2000 Sep 22.

Furukawa, Y., Yamashita, M., Usuku, K., Izumo, S., Nakagawa, M., Osame, M., 2000. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. Infect. Dis.* 182 (5), 1343–1349.

FUTSCH, N. et al. Cytokine Networks Dysregulation during HTLV-1 Infection and Associated Diseases. **Viruses**, 10(12): 691, 2018.

GESSAIN, A. et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet**, v. 2, n. 8452, p. 407-10, 1985.

GESSAIN, A., 1996. Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. In: *Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1* (P. Höllsberg & D. A. Hafler, ed.), pp. 33-64, Chichester: John Wiley & Sons.

GESSAIN, Antoine et al. Origins of HTLV-1 in South America (letter 1). **Nature medicine**, v. 6, n. 3, p. 232, 2000.

GOUBAU P. **Aspectos controversos da infecção pelo HTLV**. Conferência apresentada no 5º Simpósio Internacional sobre HTLV; 1998 Maio 27-30; Fortaleza Ceará.

GONCALVES, Denise U. et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) inflammatory network. **Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)**, v. 7, n. 2, p. 98-107, 2008.

GRETEL, Tim F. et al. Direct visualization of antigen-specific T cells: HTLV-1 Tax11–19-specific CD8+ T cells are activated in peripheral blood and accumulate in cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 13, p. 7568-7573, 1998.

GONDIM, Lorena Curvelo Dantas. MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1 EM SALVADOR-BAHIA. 2016.

HORIGUCHI, Cláudia Leal Ferreira. Transmissão do HTLV ½ em grupos familiares: possíveis vias de contaminação. **Rev Med Minas Gerais**. Minas Gerais, 2014.

IJICHI S, Eirak N, Osame M et al. Hypothetical pathogenesis of HAM/TSP: occurrence of proliferative response of lymphocytes in the central nervous system. In: Roman GC, Vernant J-C, Osame M, editors. **Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and the nervous**

system. New York: Alan R. Liss; 1989. p. 337-42.

IMAIZUMI, Yoshitaka et al. Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes (“pre-ATL”) in a 20-year follow-up study. **Blood**, v. 105, n. 2, p. 903-904, 2005.

JACKISCH, Sabine Elisa. Desenvolvimento de primers para identificação e diferenciação de espécies de Candida em secreção vaginal por PCR em tempo real (qPCR). **Revista Jovens Pesquisadores**, Santa Cruz do Sul, v.7, n. 1, p. 46-59, jan./jun. 2017.

JHONSON, Mary. Western Blot - **Protocol, Troubleshooting, and Survey Results on Instruments and Reagents**. Disponível em: <<https://www.labome.com/method/Western-Blot-Protocol-Troubleshooting-and-Survey-Results-on-Instruments-and-Reagents.html>>. Acesso em: 28 Maio 2019.

KAMOI, Koju; MOCHIZUKI, Manabu. HTLV-1 Uveitis. **Frontiers in Microbiology**. Volume 3, Article 270, 2012.

Kaplan, JE; Lhabbaz, RF; Murphy, EL; Hermansen, S; Roberts, C; Lal, R et al. Male to female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. **J Acquir Immune Defic Syndr Human Retroviro** 1996; 12: 193-201.

KONDO Y, Komo H, Miyamoto N, Yoshida R, Bando F, Hanaoka M. Risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I carriers. **Lancet** 1987; 2: 159.

LANNES, Priscila et al. Paraparesia espástica tropical – Mielopatia associada ao vírus HTLV-1: Possíveis estratégias cinesioterapêuticas para a melhora dos padrões de marcha em portadores sintomáticos. **Revista Neurociências**. v. 4, n. 3, set. 2006.

LEVINE, P. H.; BLATTNER, W. A. The epidemiology of diseases associated with HTLV-I and HTLV-II. **Infec Dis Clin North Am**, v. 1, n. 3, p. 501-10, 1987.

LOUREIRO, Paula. **Infecção pelo HTLV – 1: Diagnóstico e determinação de carga proviral em indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas em serviços de referência no Nordeste**. 2008. 172 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

MANNS, A., & BLATTNER, W. (1991). *The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease*. **Transfusion**, 31(1), 67–75.doi:10.1046/j.1537-2995.1991.31191096189.

MARIETTE, X. et al. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. **Lancet**, v. 345, n. 8941, p. 71, 1995.

MEDEIROS, Ana Cristina. **Investigação da Prevalência da Infecção por vírus Linfotrópico das Células T Humanas (HTLV) em gestantes de alto risco**. 2017. 105f. Dissertação (Mestrado em Tocoginecologia) – Universidade Federal do Paraná, 2017.

MERSKEY H, BOGDUK N (eds). **Classification of chronic pain**. Seattle: IASP Press. 1994.

MELLO, Marco Antônio Gomes. **HTLV em gestantes de dois Municípios da região sul da Bahia e a avaliação da transmissão materno-infantil.** 2013. 91 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2013.

MELO, Ana Luiza; SEVERINO, Sierlei dos Santos; CAVALCANTE, Suelen. Diagnóstico e tratamentos de doenças associadas à infecção por vírus Linfotrópico da célula T Humana 1 – htlv1. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 8, n. 1, 111-123, 2017.

MENDES, Selena Márcia Dubois. **Prevalência e Caracterização da Dor em Portadores de HTLV-1.** 2010. 89 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, 2010.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of chronic pain. 2. ed. Seattle: IASP Press, 1994.

MORI, Ken-ichi et al. Natural course of voiding function in patients with human T-cell lymphotrophic virus type 1-associated myelopathy. **Journal of the neurological sciences**, v. 217, n. 1, p. 3-6, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **HTLV I/II Triagem e Diagnóstico Sorológico em unidades Hemoterápicas e Laboratórios de Saúde Pública.** Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids – Brasília: Ministério da Saúde, 1998.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV.** Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids – Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV.** Secretaria de Vigilância em Saúde: Departamento de DST, AIDS e Hepatites Vitais – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de Recomendação: Western blot e PCR em tempo real em pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

MOCHIZUKI, M. et al. **HTLV-I uveitis.** J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, v. 13, n. 1, p. S50-6, 1996.

MORGAN, O. S. et al. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. **Lancet**, v. 2, n. 8673, p. 1184-7, 1989.

MURPHY, E.L. et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/ lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. **Int J Cancer**, v. 43, n. 2, p. 250-3, 1989.

NAGAI, Masahiro et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243

asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. **Journal of neurovirology**, v. 4, n. 6, p. 586-593, 1998.

NISHIOKA, K. et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. **Lancet**, v. 1, n. 8635, p. 441, 1989.

NOBUOKI eshima, Osuke Iwata, Sachiko Iwata, Minoru Tabata, Yasunori Higuchi, Toyojiro Matsuishi, Shigeru Karukaya, Age and gender specific prevalence of HTLV- 1, **Journal of Clinical Virology**.

NOZELA, Wendy Serra Oliveira. **Manifestações Oftalmológicas em pacientes com infecção pelo vírus Linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1) na faixa etária infanto-juvenil Bahia, Brasil**. Monografia (Bacharelado Medicina) – Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2014.

OLIVEIRA, L. M. L. et al. Case for diagnosis. Infective dermatitis associated with HTLV- 1: differential diagnosis of atopic dermatite. **An. Bras. Dermatol.** vol. 92 no. 4, Rio de Janeiro, 2017.

OLIVEIRA et al. Tratamento de Leucemia/Linfoma de Células T em adultos na Bahia, Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** vol.39 no.1 São Paulo, 2017.

OLIVEIRA, Maria de Fátima Paim. Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-I. **Gazeta Médica da Bahia**, 79:1, p. 50-55, 2009.

OLIVEIRA, Sebastião Rodrigues de; AVELINO, Mariza Martins. Importância da infecção pelo vírus Linfotrópico-T humano tipo 1 (HTLV-1), síndromes clínicas associadas e transmissão vertical. **Revista de Patologia Tropical**. Vol. 36 (1): 17-34, 2007.

Osame M, Usuku K, Isumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A et al. **Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I associated myelopathy, a new clinical entity [letter]**. **Lancet** 1986;1:1031-2.

OSAME, Mitsuhiro et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T- lymphotropic virus type I and adult T- cell leukemialike cells. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 21, n. 2, p. 117-122, 1987.

OTAGUIRI, Kátia Kaori. **Estudo funcional de microRNAs na infecção pelo HTLV-1**. 2013. 122 f. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2013.

OZDEN, Simona et al. Direct evidence for a chronic CD8+-T-cell-mediated immune reaction to tax within the muscle of a human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1- infected patient with sporadic inclusion body myositis. **Journal of virology**, v. 78, n. 19, p. 10320-10327, 2004.

PEREIRA, Wellison Amorim; MESQUITA, Ericka Miranda. Vírus Linfotrópico de Células T

Humana (HTLV): Doenças associadas e dificuldades no diagnóstico e tratamento. **Rev. Ciênc. Saúde.** Maranhão, v. 17, n. 1, p. 40-46, jan. 2015.

POMBO, de Oliveira MS; MATUTES, E; FAMADAS, LC; SCHULTZ, TF; CALABRO, ML; NUCCI, M. et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. *Lancet* 1990; 336:987.

PROIETTI, Anna Bárbara de Freitas Carneiro. **Cadernos Hemominas HTLV.** 6^a ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas, 2015. 652 p.

RIBAS, João Gabriel Ramos; MELO, Gustavo Correa Netto de. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 35, n. 4, p. 377-384, Aug. 2002.

ROMANELLI, Luiz Cláudio Ferreira; CARAMELLI, Paulo; PROIETTI, Anna Barbara de Freitas Carneiro. O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1 (HTLV – 1): Quando suspeitar da infecção? **Rev Assoc Med Bras**; 56(3): 340-7. Minas Gerais – Belo Horizonte, 2010.

ROPPER, A.H.; SAMUELS, M.A. Adams and Victor's: **Principles of Neurology**. 9.ed. Nova York: McGraw-hill Medical, 2009.

SANTOS, Rilma Ferreira de Souza. **Prevalência do Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1 (HTLV-I) nos Pacientes em Hemodiálise de Manutenção em Salvador.** 2013. 71 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

SENA, Cristina de Castro Lima Vargens. **Vírus Linfotrópico de Células T Humana tipo 1 (HTLV-1) e sua associação com Ceratoconjuntivite seca no Município de Salvador/Bahia.** 2015. 65f. Tese (Doutorado em Medicina e Saúde Humana) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, 2015.

SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the lymphoma study group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991;79:428-37.

SHUBLAQ, Márcia et al. Medidas de Avaliação na Paraparesia Espástica Tropical: Revisão de Literatura. **Rev Neurocienc** 2010;18(4):505-511.

SILVA, Karla Moraes. **Confecção e Ampliação de painel sorológico para HTLV.** 2016. 57f. Especialização em Vigilância Sanitária – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2016.

SILVA, Ingrid Cristiane. Moderada endemicidade pelo vírus Linfotrópico – T humano na região metropolitana de Belém, Pará, Brasil. **Rev. bras. epidemiol.** 21 11 Out 2018.

STEGLICH, Raquel Bisacotti et al. HTLV-1-associated infective dermatitis and probable HTLV-1- associated myelopathy in an adolescent female. **An. Bras. Dermatol.** vol.90 no.3

supl.1 Rio de Janeiro, 2015.

TAKATSUKI, Kiyoshi. Discovery of adult T-cell leukemia. **Retrovirology**, v. 2, n. 1, p. 16, 2005.

Tokudome, Shinkan, et al. "Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type I carriers in Saga, Japan." *Cancer research* 49.1 (1989): 226- 228.

UCHIYAMA, T. et al. **Adult T-cell leukemia: clinical and hematological features of 16 cases.** Blood, v. 50, p. 481-92, 1977.

VENTURA, Arnaldo. **Apostila de Virologia: Diagnóstico laboratorial dos vírus.**

Disponível em: <<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/20720/Diagn%.pdf>>. Acesso em: 05 Maio 2019.

VERNANT JC, Maurs L, Gessain A, Barin F, Gout O, Delaporte JM et al. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* 1987; 21:123-30.

Verdonck, K., Gonzalez, E., Van Dooren, S., Vandamme, A.M., Van-ham, G., Gotuzzo, E., 2007. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect. Dis.* 7, 266–281.

YAMAGUCHI, Kazunari et al. A proposal for smoldering adult T-cell leukemia: a clinicopathologic study of five cases. **Blood**, v. 62, n. 4, p. 758-766, 1983.

WEILER, N. et al. Infective dermatitis associated with HTLV-1 infection in a girl from Trinidad: Case report and review of literature. **Pediatric Dermatology**, 36, p. 12–16, 2019.

Agência Brasileira ISBN
ISBN: 978-65-86230-46-8