

Organizadora:

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti

Cadernos
Hemominas

HTLV

Volume XVI

6ª ed. atualizada e aumentada

Formato eletrônico

Belo Horizonte

Fundação Hemominas

2015

Ficha Catalográfica:

HT
2015

HTLV / Organizadora: Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti [recurso eletrônico] – 6.ed. atual. e aum. – Belo Horizonte: FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2015.

651 p. : il. ; – (Cadernos Hemominas; v. 16)

Inclui bibliografia.

Vários colaboradores.

ISBN: 978-85-60055-04-3 (e-book)

1. Vírus 1 Linfotrópico T Humano. 2. Vírus 2 Linfotrópico T Humano. 3. Infecções por HTLV-I. 4. Infecções por HTLV-II. I. Proietti, Anna Bárbara Carneiro de Freitas. II. FUNDAÇÃO HEMOMINAS. III. Título. IV. Série.

NLM: WC 502

Sumário

Apresentação	7
Prólogo	8
Colaboradores	9
Capítulos	
1. HTLV-1/2 – O vírus, sua multiplicação e estrutura genômica – Erna Geessien Kroon e Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti	15
2. Patogênese da infecção pelo HTLV - Marina Lobato Martins, Jaqueline Gontijo de Souza, Gabriela de Melo Franco, Débora Marques da Silveira e Santos e Edel Figueiredo Barbosa-Stancioli	28
3. Diagnóstico laboratorial do HTLV - Ester Cerdeira Sabino e Silvia Maia Farias de Carvalho	73
4. O sistema imune na infecção crônica pelo HTLV: Biomarcadores imunológicos de diagnóstico e monitoração de evolução e implicações no tratamento - Jordana G.A. Coelho-dos-Reis, Vanessa Peruhype-Magalhães e Olindo Assis Martins-Filho	84
5. Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 - Mariana de Melo Santos, Marina Gontijo Pinto, Nataly Barros Ubaldo Pereira, Teófilo Costa dos Santos, Victor Hugo Castro de Sá, Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti e Fernando Augusto Proietti	117
6. Epidemiologia molecular do HTLV no mundo - Filipe Ferreira de Almeida Rego, Luiz Carlos Júnior Alcântara, Svetoslav Nanev Slavov e Simone Kashima Haddad	140
7. Transmissão vertical do HTLV - Mariana Amaranto de Souza Damásio, Débora Borowiak Reiss, Gabriela Seabra Freitas, Rafael Henrique Campolina Bastos, Anísia da Soledade Dias Ferreira, Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti e Maria Sueli da Silva Namen Lopes	150
8. HTLV-2 (<i>Human T-lymphotropic virus 2</i>): Epidemiologia, características biológicas e associações clínicas - Jaqueline Gontijo de Souza, Débora Marques da Silveira e Santos, Gabriela de Melo Franco, Marina Lobato Martins, Bernardo Hinkelmann Nédír e Edel Figueiredo Barbosa-Stancioli	162

9. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL) – Paula Loureiro e Maria Sueli Silva Namen Lopes	181
10. Manifestações neurológicas associadas ao vírus HTLV-1 – Luiz Cláudio Ferreira Romanelli, Osvaldo Massaiti Takayanagui e Carlos Maurício de Castro Costa (“In Memoriam”)	231
11. Manifestações otoneurológicas associadas ao HTLV-1 – Denise Utsch Gonçalves e Lilian Felipe	269
12. A bexiga neuropática na mielopatia associada ao HTLV - João Gabriel Ramos Ribas	278
13. Dor crônica na mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) - Elaine Coutinho Netto	295
14. Aspectos da reabilitação no paciente com mielopatia associada ao HTLV-1 - Ana Paula Flôr Alves Nepomuceno, Cynthia Maris Lemes Ponzó Ribeiro, Gabriela Afonso Galante Maia, Priscilla Dall’Agnol, Gustavo Corrêa Netto de Melo e João Gabriel Ramos Ribas	304
15. Manifestações oftalmológicas na infecção por HTLV-1 - Sonia Regina Almeida Alves Pinheiro	318
16. Manifestações dermatológicas na infecção pelo HTLV-1 - Antonio Carlos Martins Guedes, Marcelo Grossi Araújo e Luiza de Queiroz Ottoni	330
17. A infecção pelo HTLV-1 na faixa infanto-juvenil - Achiléa Candida Lisboa Bittencourt	345
18. Manifestações reumáticas associadas ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1) – Boris A. Cruz	373
19. Depressão e Infecções Virais - Bárbara Perdigão Stumpf e Fábio Lopes Rocha	384
20. Co-infecção HIV-HTLV - Carlos Brites	395
21. Infecções associadas ao HTLV-1 - Edgar M. Carvalho, Maria de Lourdes Bastos e Silvane Santos	408
22. Marcadores genéticos do hospedeiro e virais de valor prognóstico em pessoas vivendo com HTLV-1 - Tatiane Assone, Arthur Paiva e Jorge Casseb	426

23. A importância da realização de um atendimento integrado e multidisciplinar às pessoas vivendo com HTLV - Bernardo Galvão–Castro, Maria Fernanda Rios Grassi, Ana Verena Silva Galvão-Castro, Ceuci Nunes, Alexandre Silva Dumas, Ney Boa-Sorte, Ana Veronica Mascarenhas, Aidê Nunes da Silva, Ana Karina Galvão-Barroso, Cláudio Paulo dos Santos, Humberto Castro Lima Filho, Katia Nunes Sá, Maira Macedo, Noilson Lázaro, Ramon Kruschewsky, Regina Ratsham-Pinheiro, Sônia Rangel, Viviana Olavarria, Thessika Hialla Almeida Araújo	437
24. Do outro lado da mesa: vivendo com HTLV – a experiência da Vitamóre - Sandra do Valle	451
25. Aconselhamento e prevenção da infecção por HTLV – Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti	460
26. Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH) – 1997-2014 – Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti, Fernando Augusto Proietti, Marina Lobato Martins Gonçalves e Anísia da Soledade Dias Ferreira	470
Referências bibliográficas	479
Autores correspondentes	650

Apresentação

A Fundação Hemominas está continuamente empenhada na melhoria de seus serviços, visando o atendimento com excelência aos pacientes e à sociedade em geral. Neste contexto, a busca de aperfeiçoamento e novos conhecimentos é primordial.

Temos o prazer de apresentar a sexta edição do livro HTLV, que contém o trabalho de revisão da literatura efetuado por cientistas e técnicos de todo o país, especialistas nas diversas áreas de abrangência da infecção pelos vírus linfotrópico de células T humanos.

O fato de publicar o presente livro tanto em papel, como na internet, propiciará maior divulgação sobre o HTLV, o que é muito necessário, dado o virtual desconhecimento da sociedade e das equipes de saúde sobre esses agentes que são associados a doenças tão graves.

Tendo se tornado referência nas pesquisas e atendimentos daquelas pessoas vivendo com o vírus linfotrópico de células T humano (HTLV), a Hemominas abriga ainda o Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), grupo criado em 1997 e que congrega sete instituições de pesquisa. No vigésimo ano de atuação ininterrupta do GIPH, esta produção vem coroar os trabalhos contínuos do grupo, bem como celebrar suas diversas parcerias bem sucedidas com outros grupos do país e do exterior.

Esperamos que o presente trabalho seja de utilidade para que as equipes de saúde e pesquisadores possam ter uma fonte ampla e fidedigna de consulta.

Júnia Guimarães Mourão Cioffi
Presidente da Fundação Hemominas

Prólogo

O presente volume representa o trabalho de 78 colaboradores, em 26 capítulos, ligados à área de estudo dos Vírus Linfotrópicos de Células T Humano, HTLV. Trata-se de algo notável, sobretudo quando constatamos o desconhecimento em torno da infecção por estes vírus no Brasil. Trata-se de uma doença que atinge considerável número de brasileiros, causando doenças neurológicas (principalmente a mielopatia), hematológicas (leucemia, linfoma), bem como doenças dermatológicas e oftalmológicas graves. Apesar disto, o HTLV-1 é relativamente desconhecido das equipes de saúde e população em geral, sendo frequentemente confundido com o HIV.

Esperamos que a presente edição possa contribuir para o atendimento aos pacientes, para a prevenção dessa infecção e para que mais alunos se interessem por este tema, aprofundando as pesquisas de seu tratamento e sua prevenção, inclusive com o desenvolvimento de vacinas eficazes e de fácil acesso.

Agradecemos a todos os colaboradores da presente edição e das edições passadas, e às pessoas que foram fundamentais para que este livro se materializasse: Maria da Conceição Fernandes de Castro, que organizou e formatou todo o material, fazendo os contatos com os autores; Eduarda Bolina Santos e Teófilo Costa Santos, que reviram a extensa bibliografia com cuidado e dedicação, sendo que este último elaborou também a arte da capa. Agradecemos à Inês Iunes pela ficha catalográfica, à Kátia Coelho e Ediléa Maria Reis Costa Bertolletti pela publicação na internet e à Regina Vasconcelos pela publicação em papel. Finalmente, agradecemos à Fundação Hemominas por incentivar a pesquisa sobre HTLV e sediar o Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), atualmente em seu vigésimo ano de atuação.

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti

Coordenadora, Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV - GIPH

Colaboradores

Achiléa Candida Lisboa Bittencourt - Pesquisadora Sênior do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), Brasil. Professora Emérita da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da UFBA. Coordenadora do Grupo de Pesquisa sobre Manifestações Infanto-Juvenis da Infecção pelo HTLV-1, Salvador, BA.

Aidê Nunes da Silva - Professora do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA.

Alexandre Silva Dumas - Professor do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA.

Ana Karina Galvão-Barroso - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP), Salvador, BA.

Ana Paula Flôr Alves Nepomuceno - Fisioterapeuta do Programa de Neuroreabilitação em Lesão Medular, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Belo Horizonte, MG.

Ana Verena Silva Galvão-Castro - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP), Salvador, BA.

Ana Veronica Mascarenhas - Professora do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA.

Anísia da Soledade Dias Ferreira - Assessoria Internacional, Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti – Assessoria Internacional, Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Antônio Carlos Martins Guedes - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

Arthur Paiva - Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL.

Bárbara Perdigão Stumpf - Hospital dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Belo Horizonte, MG.

Bernardo Galvão–Castro - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP); Professor do curso de Medicina, EBMSP, Salvador, BA.

Bernardo Hinkelmann Nédir - Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

Boris A. Cruz – Chefe do Departamento de Reumatologia do Biocor Instituto, Belo Horizonte, MG.

Carlos Brites - Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

Carlos Maurício de Castro Costa “In Memoriam” – Serviço de Neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará (UFC) e Ambulatório de Doenças Neurológicas associadas ao HTLV-1 e 2 do HU/UFC, Fortaleza, CE.

Ceuci Nunes - Professora do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA.

Cláudio Paulo dos Santos - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP), Salvador, BA.

Cynthia Maris Lemes Ponzo Ribeiro - Fisioterapeuta do Programa de Neuroreabilitação em Lesão Medular, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Belo Horizonte, MG.

Débora Borowiak Reiss - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Débora Marques da Silveira e Santos - Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Denise Utsch Gonçalves - Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Edel Figueiredo Barbosa-Stancioli - Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Edgar M. Carvalho - Serviço de Imunologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA); Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia - Doenças Tropicais (CNPq/MCT), Salvador, BA.

Elaine Coutinho Netto - Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Salvador, BA.

Erna Geessien Kroon - Laboratório de Virologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

Ester Cerdeira Sabino - Departamento de Moléstias Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Fábio Lopes Rocha - Hospital dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Belo Horizonte, MG.

Fernando Augusto Proietti - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Centro de Pesquisas René Rachou (CPqRR-FIOCRUZ), Belo Horizonte, MG.

Filipe Ferreira de Almeida Rego - Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia computacional da Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA.

Gabriela Afonso Galante Maia - Fisioterapeuta do Programa de Neuroreabilitação em Lesão Medular, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Belo Horizonte, MG.

Gabriela de Melo Franco - Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Gabriela Seabra Freitas - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Gustavo Corrêa Netto de Melo - Médico do Programa de Neuroreabilitação em Lesão Medular, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Belo Horizonte, MG.

Humberto Castro Lima Filho - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP); Professor do curso de Medicina, EBMSP, Salvador, BA.

Jaqueline Gontijo de Souza - Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

João Gabriel Ramos Ribas - Médico do Programa de Neuroreabilitação em Lesão Medular, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Belo Horizonte, MG.

João Gabriel Ramos Ribas - Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Belo Horizonte, MG.

Jordana G. A. Coelho-dos-Reis - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração, CPqRR-FIOCRUZ, Belo Horizonte, MG.

Jorge Casseb - Laboratório de Imunologia e Dermatologia - LIM56, Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo (USP).

Katia Nunes Sá - Professora do curso de Fisioterapia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA.

Lilian Felipe - Curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal Fluminense, Nova Friburgo, RJ.

Luiz Carlos Júnior Alcântara - Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia computacional, da Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA.

Luiz Cláudio Ferreira Romanelli – Fundação Hemoninas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Luiza de Queiroz Ottoni - Médica Dermatologista. Membro da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Maira Macedo - Doutoranda do curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA.

Marcelo Grossi Araújo - Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

Maria de Lourdes Bastos - Serviço de Imunologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA); Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Salvador, BA.

Maria Fernanda Rios Grassi - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP); Laboratório Avançado de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) Bahia; Professor do curso de Medicina, EBMSP, Salvador, BA.

Maria Sueli Silva Namen Lopes – Serviço de Pesquisa, Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Mariana Amaranto de Souza Damásio - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Mariana de Melo Santos - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Marina Gontijo Pinto – Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Marina Lobato Martins - Gerência de Desenvolvimento Técnico Científico, Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Nataly Barros Ubaldo Pereira – Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Ney Boa-Sorte - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP); Professor do curso de Medicina, EBMSP, Salvador, BA.

Noilson Lázaro - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP), Salvador, BA.

Olindo Assis Martins-Filho - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração, CPqRR-FIOCRUZ, Belo Horizonte, MG.

Oswaldo Massaiti Takayanagui - Professor Titular do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Paula Loureiro – Universidade de Pernambuco-Faculdade de Ciências Médicas (UPE), Recife, PE.

Priscilla Dall’Agnol - Fisioterapeuta do Programa de Neuroreabilitação em Lesão Medular, Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade de Belo Horizonte, MG.

Rafael Henrique Campolina Bastos - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Ramon Kruschewsky - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP), Salvador, BA.

Regina Ratsham-Pinheiro - Professora do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA.

Sandra do Valle - Presidente do Grupo Vitamóre - Associação dos Portadores do Vírus HTLV, Rio de Janeiro, RJ.

Silvane Santos - Serviço de Imunologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA); Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Doenças Tropicais (CNPq/MCT), Salvador, BA; Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Feira de Santana, BA.

Silvia Maia Farias de Carvalho - Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Mariska Ribeiro, Rio de Janeiro, RJ.

Simone Kashima Haddad - Laboratório de Biologia Molecular do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP.

Sônia Rangel - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP), Salvador, BA.

Sonia Regina Almeida Alves Pinheiro - Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Svetoslav Nanev Slavov - Laboratório de Biologia Molecular do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP.

Tatiane Assone - Laboratório de Imunologia e Dermatologia - LIM56, Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo (USP).

Teófilo Costa dos Santos – Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Thessika Hialla Almeida Araújo - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV -

EBMSP); Professora do Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA.

Vanessa Peruhype-Magalhães - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração, CPqRR-FIOCRUZ, Belo Horizonte, MG.

Victor Hugo Castro de Sá - Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) e Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, MG.

Viviana Olavarria - Centro Integrativo e Multidisciplinar de atendimento ao portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV - EBMSP), Salvador, BA.

Edição e revisão do Livro HTLV 2015: Maria da Conceição Fernandes de Castro.

Revisão das bibliografias: Eduarda Bolina Santos e Teófilo Costa Santos.

Capa (arte): Teófilo Costa Santos.

HTLV-1/2 – O vírus, sua multiplicação e estrutura genômica

Erna Geessien Kroon

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti

Introdução

O vírus linfotrópico da célula T humana tipo 1 (HTLV-1 - “Human T cell lymphotropic vírus 1”) foi o primeiro retrovírus humano descrito. O vírus foi inicialmente associado com a leucemia de células T do adulto (ATL) no Japão em 1977, sendo depois encontrado em diversas partes do mundo. Foi isolado em 1980 de um paciente com linfoma cutâneo de células T (Poeiz et al, 1980). Posteriormente este vírus foi associado com as doenças neurológicas paraparesia espástica tropical (TSP) e mielopatia associada à HTLV (HAM), hoje conhecida como HAM/TSP.

O HTLV-2 (vírus linfotrópico das células T humana tipo 2 – “Human T lymphotropic virus 2”) foi identificado em 1982, numa linhagem contínua de células T obtidas de um paciente com tricoleucemia (leucemia de células pilosas), e apresenta diferenças antigênicas em relação ao HTLV-1 (Kalyanaraman et al, 1982). Este vírus raramente foi associado a manifestações neurológicas.

O HTLV pertence à família *Retroviridae* e à subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus*. As infecções causadas por estes vírus são antigas nos homens (ver capítulo 5, dos aspectos epidemiológicos). Retrovírus relacionados ao HTLV estão disseminados em primatas do velho mundo. O nome PTLV (vírus linfotrópico de células T

de primatas - *Primate T-lymphotropic virus*) tem sido proposto para agrupar vírus relacionados que têm como hospedeiros primatas humanos (HTLV) e não humanos (STLV, vírus linfotrópico da célula T de símios - *Simian T-lymphotropic virus*). A similaridade do genoma de HTLV-1 com STLV pode ser mesmo maior do que entre o HTLV-1 e o HTLV-2 (Goubau et al, 1996). Os HTLV se originaram independentemente e estão relacionados a STLV-1 e STLV-2 respectivamente.

Os estudos sugerem que o HTLV deve ter emergido do contato entre humanos e primatas não humanos infectados. A possibilidade de transmissão zoonótica do STLV para populações humanas naturalmente expostas aos primatas, através de atividades como a caça, merece atenção da saúde pública por causa da natureza transmissível e patogênica desses vírus aos humanos.

Em 2005, foram descritos dois novos tipos de HTLV, HTLV-3 e HTLV-4, em populações do sul do Camarão que têm contatos com primatas não humanos (Wolfe et al, 2005, Calattini et al, 2005). A origem do HTLV 3 parece ser o STLV-3, mas para o HTLV-4 não foi identificado nenhum equivalente de STLV, sendo também distinto filogeneticamente de HTLVs conhecidos. Ainda não se sabe se o HTLV-3 e 4 podem ser transmitidos entre seres humanos e se são capazes de desencadear doenças em seus portadores, como ocorre com os outros HTLVs (Wolfe et al, 2005, Gessain et al, 2013).

As sequências de nucleotídeos de HTLV-1 e 2 apresentam uma similaridade de 65%. A variabilidade genética observada entre as amostras, tanto do HTLV-1 quanto do HTLV-2, tem levado à descrição de subtipos e as análises filogenéticas mostram as relações evolutivas entre eles.

O HTLV-1 é classificado em quatro subtipos (A-D). O subtipo A (cosmopolita) é o mais disseminado, sendo encontrado em muitas populações e áreas geográficas e compreendem quatro grupos moleculares, o japonês, o transcontinental e da África do Norte e do Leste (ver capítulo 6, sobre a epidemiologia molecular do HTLV). Não existe uma relação entre o subtipo e a doença causada pela amostra de vírus, sendo a variabilidade genômica do HTLV-1 muito mais dependente da sua origem geográfica.

Estrutura da partícula viral

O HTLV possui uma estrutura morfológica similar à de outros retrovírus. Os vírus apresentam uma estrutura complexa que consiste de um envelope, um nucleocapsídeo e um nucleóide. A morfologia dos vírus é de esférica a pleomórfica medindo de 80 a 100 nm de diâmetro (Figura 1). As projeções da superfície são constituídas de pequenas espículas que estão densamente dispersas cobrindo uniformemente a superfície viral. O cerne é esférico e o nucleóide concêntrico. O envelope é composto de uma proteína de superfície (SU) extracelular e uma proteína transmembrana (TM) que atravessa esta estrutura e ancora a SU. Junto à membrana do envelope se encontra a proteína da matriz (MA), a proteína Gag que está adicionada de um ácido graxo e na região amino-terminal apresenta uma modificação característica de muitas proteínas que se situam na face interna da membrana celular. O capsídeo (CA) de simetria icosaédrica, é composto principalmente pelas proteínas codificadas pelo gene *gag*, constitui o cerne da partícula viral. Esta estrutura abriga, no seu interior, o genoma viral composto por duas fitas de RNA diméricas de polaridade positiva, às quais estão associadas a várias pequenas proteínas básicas, chamadas de proteínas do nucleocapsídeo (NC). Outras proteínas também estão presentes no interior do CA, como a transcriptase reversa (TR) e a integrase (IN), essenciais no processo de integração do DNA no genoma da célula hospedeira (Figura 2) (Goff, 2001).

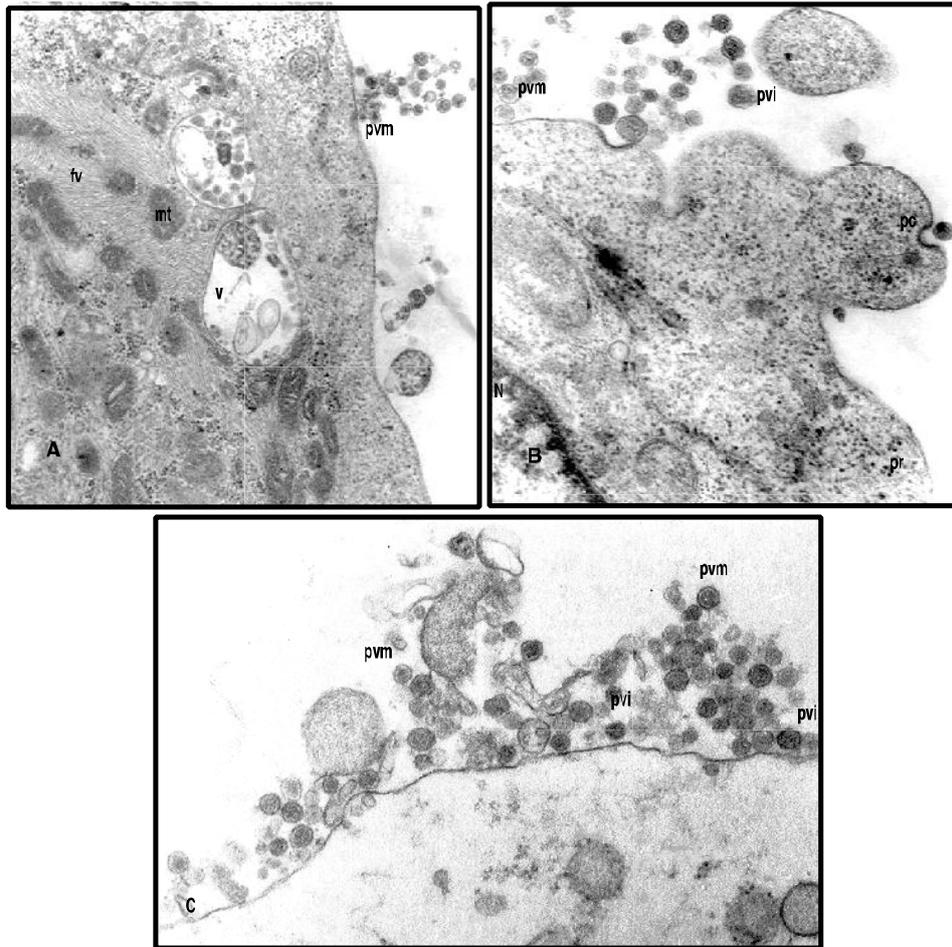


Figura 1 – Partículas virais do HTLV-1 produzidas por cultura de célula MT-2 (linhagem celular de cordão umbilical co-cultivadas com células infectadas pelo vírus HTLV-1) *in vitro*. A: 32.000x; B: 42.000x C - 80.000 x. (Microfotografia de autoria de Olga Pfeilsticker, ICB, UFMG).

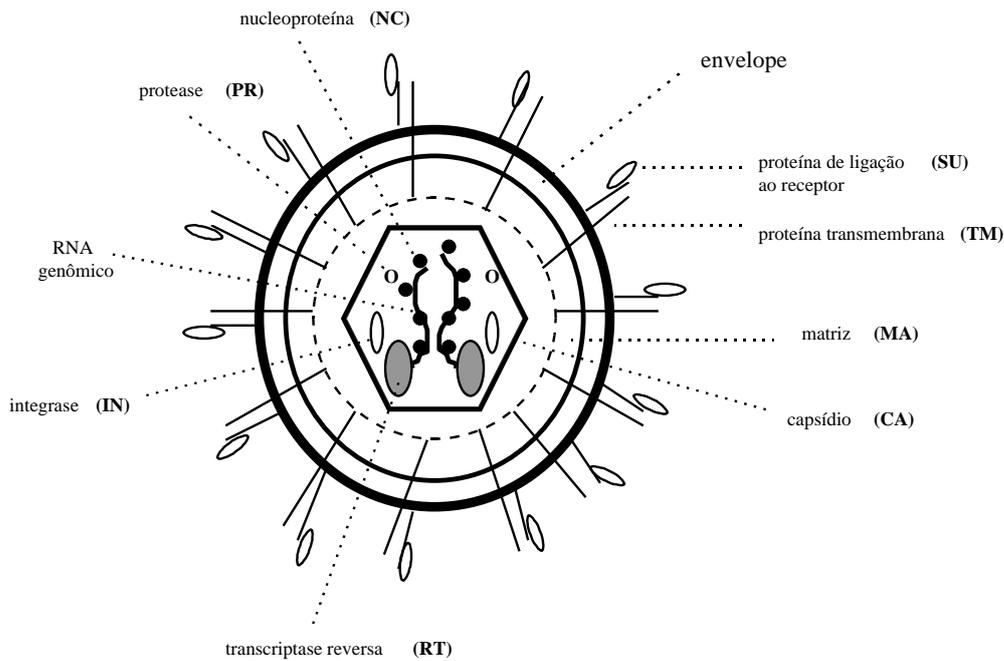


Figura 2 – Desenho esquemático de estrutura de um retrovírus.

Estrutura genômica do HTLV e seus produtos protéicos

O HTLV tem um genoma de RNA de fita simples com uma organização similar aos outros retrovírus, possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma sequência próxima à extremidade 3' conhecida como região X, a qual contém os genes reguladores *tax* e *rex* (Figura 3 e tabela 1). O DNA proviral do HTLV-1 e do HTLV-2 possuem 9032 pb (Seiki et al, 1983) e 8952 pb (Shimotohno et al, 1985), respectivamente. As extremidades do genoma são flanqueadas por duas regiões repetidas, chamadas LTR (*long terminal repeats*), cujas sequências são essenciais na integração do DNA proviral no DNA cromossômico do hospedeiro e também para a regulação transcricional do genoma do HTLV (Green & Chen, 2001).

Três espécies de mRNAs são transcritos do DNA proviral do HTLV. Uma fita de RNA de sequência completa é utilizada para a síntese dos produtos dos genes *gag* e *pol* e também

para o RNA genômico que é empacotado nos vírus. Um mRNA subgenômico é sintetizado a partir de uma única etapa de processamento e codifica o produto do gene *env*, enquanto outro mRNA subgenômico é produzido pela remoção de dois introns e codifica para as proteínas regulatórias da região X (figura 4). O mRNA viral na região X contém pelo menos 4 fases de leitura aberta (orfs I, II III e IV) e as proteínas Rex e Tax são ambas codificadas pelo mesmo mRNA policistrônico, através das orfs III e IV, respectivamente (figura 3).

O gene *gag* compreende os nucleotídios 802 a 2019 no genoma do HTLV I e seu final 3' sobrepõe-se ao início da orf que codifica para a protease (proteína Pro -PR). Esta região é inicialmente traduzida como um precursor poliproteico, e a subsequente clivagem dá origem às proteínas Gag maduras: a proteína da MA de 19 kD (p19), a proteína do CA de 24 kD (p24) e a proteína do NC de 15 kD (p15).

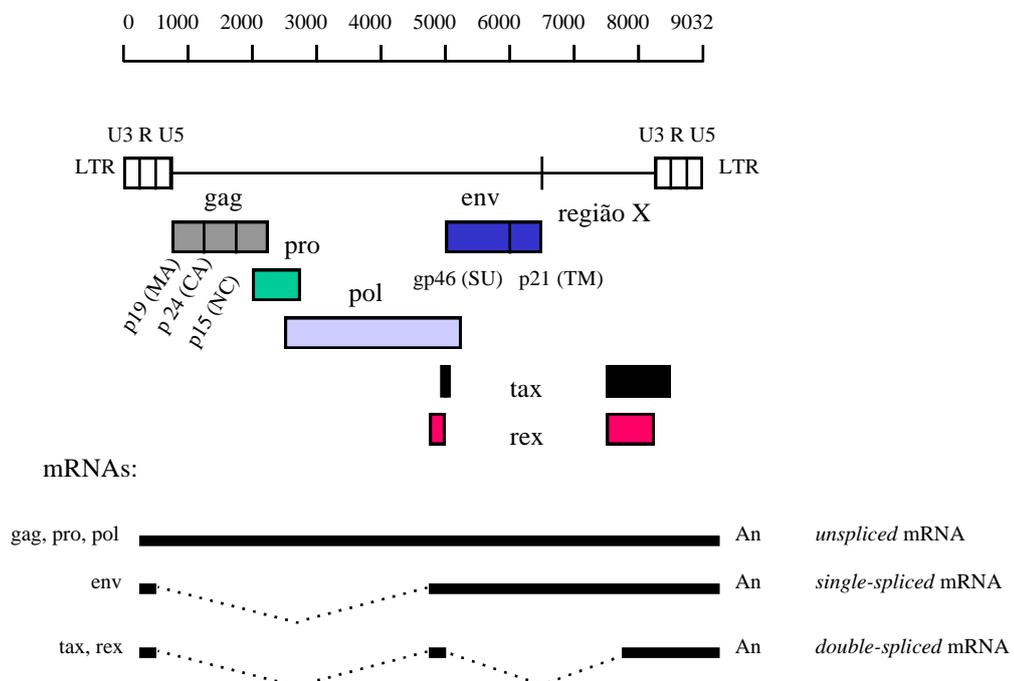


Figura 3 – Organização genômica do HTLV. O genoma proviral está representado com as indicações das posições dos genes conhecidos e seus produtos protéicos. As múltiplas espécies de RNAs geradas por processamento (*splicing*) alternativos são mostradas mais abaixo.

O gene *pro* é codificada por desvio de leitura do gene *gag* e *pol*, entre os nucleotídeos 2052 a 2755 no genoma do HTLV I. A enzima Pro (PR) atua sobre as cadeias poliproteicas, clivando-as para a formação das proteínas estruturais maduras encontradas na partícula viral. Esta clivagem é altamente específica e separa as proteínas Gag e Pol. A PR é responsável pelo processamento dos produtos Gag maduros e pela sua própria clivagem para gerar a molécula de PR madura.

O gene *pol* compreende os nucleotídios 2497 a 5187 no genoma do HTLV I, sendo que a porção 5' do gene *pol* codifica a TR e sequencias *downstream* codificam a IN e RNase H. A TR é a enzima responsável pela síntese do DNA viral a partir do seu genoma RNA e é, portanto, fundamental para a fase inicial do ciclo de multiplicação dos retrovírus. Além da atividade de DNA polimerase, ela possui uma atividade de RNase H, a qual é responsável pela remoção da fita do RNA molde após a síntese da cadeia de DNA, degradando seletivamente o RNA da molécula híbrida DNA-RNA. A TR está presente no cerne da partícula viral e sua atividade ocorre no citoplasma da célula hospedeira.

A IN, também codificada pelo gene *pol*, e é a enzima que dá prosseguimento ao ciclo de multiplicação dos retrovírus após a síntese do DNA viral pela TR. Ela é responsável pela integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira, através da clivagem do DNA da célula e sua ligação com o DNA viral.

Os produtos dos genes *pro* e *pol* são responsáveis pela atividade enzimática dos retrovírus e sua síntese se faz pela extensão ocasional dos produtos de Gag, resultando na presença de

um número muito menor destas enzimas, quando comparado com a síntese das proteínas estruturais.

O gene *env*, que corresponde a sequência de nucleotídeos 5180 a 6647 no genoma do HTLV-1, codifica as proteínas do envelope viral (ENV). A proteína precursora do ENV é clivada para gerar os produtos maduros, a glicoproteína de superfície de 46 kD (gp46- SU) e a proteína transmembrana de 21 kD (p21- TM). Como no caso de outros retrovírus, ocorre associação não covalente entre as proteínas de superfície (SU) e a proteína transmembrana (TM), de modo que a proteína TM ancora a proteína SU no envelope da partícula viral (Delamarre et al, 1996). As glicoproteínas do envelope, por estarem associadas à resposta humoral e celular, seriam boas candidatas para o desenho de uma possível vacina para o HTLV.

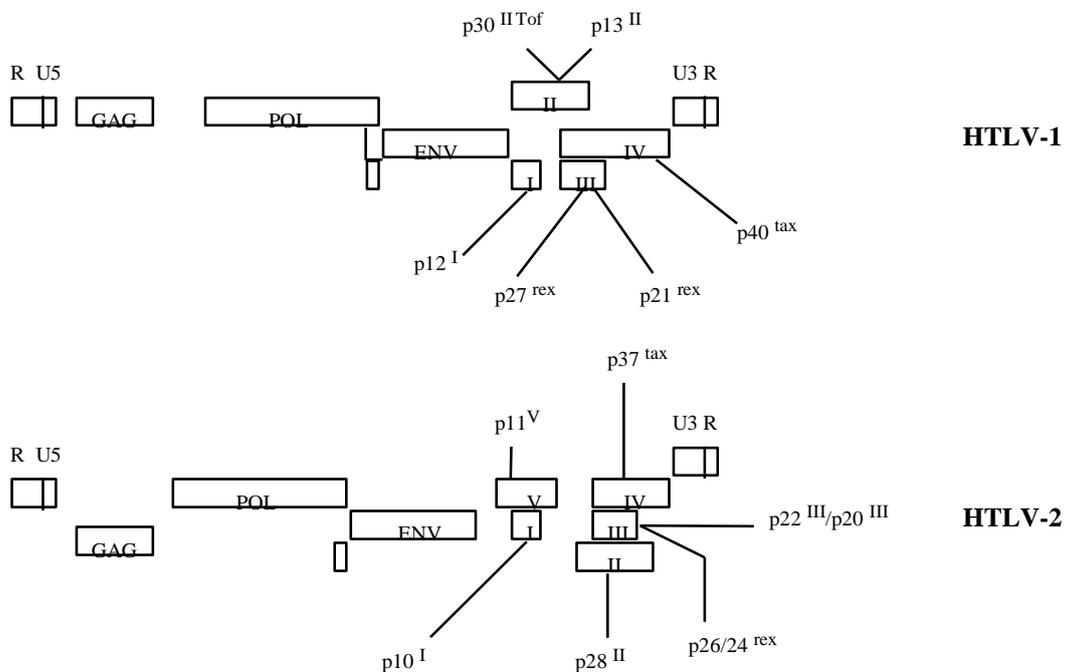


Figura 4 – Representação esquemática da região X do HTLV-1 e HTLV-2, mostrando as proteínas codificadas pelos orfs I ao V.

Muitas destas proteínas virais são imunogênicas e anticorpos contra elas são detectados no soro de pessoas infectadas com o HTLV. Os testes sorológicos para diagnóstico, como o ELISA e o *Western Blotting*, são baseados nesta detecção (Constantine et al, 1991).

Maiores detalhes sobre as proteínas virais e sua influência na patogênese do vírus, encontram-se no capítulo 2 a seguir.

Tabela 1 – Proteínas do HTLV-1 e suas funções

HTLV-1 proteínas e glicoproteínas	Funções
Proteínas Envelopadas (codificadas por <i>env</i>)	
Proteína de superfície (gp46)	Liga-se ao receptor da célula hospedeira.
Glicoproteína transmembrana (gp21)	Ancora glicoproteínas de superfície ao vírus
Proteínas estruturais (codificadas por <i>gag</i>)	
Proteína matriz (p19)	Organizam componentes virais na membrana celular interna.
Proteína Capsídea (p24)	Protege RNA viral e proteínas (cápside central)
Proteína Nucleocapsídica (p15)	Proteína que liga os ácidos nucleicos
Proteínas Funcionais (codificadas por <i>pol</i>)	
Protease (p14)	Cliva poliproteínas a componentes funcionais
Transcriptase reversa (p95)	Converte RNA de fita única em DNA de fita dupla
Integrase	Facilita a inserção do provírus no DNA da célula hospedeira
Proteínas reguladoras (codificadas por <i>pX</i>)	
Tax (p40)	Ativa a transcrição do provírus. Ativa a transcrição de uma ampla variedade de genes do hospedeiro. Desregula fatores reguladores do ciclo celular e imortaliza as células T.
Rex	Modula o transporte de RNA viral: exporta mRNAs do núcleo não combinados e combinados uma única vez
p12 ^I	Replicação viral e ativação de células T
p27 ^I	Desconhecida
p13 ^{II}	Interfere na proliferação e transformação celular, promove apoptose e seu alvo é a mitocôndria.
p30 ^{II}	Modula a transcrição
HBZ (transcrita por fita negativa)	Baixa regulação da transcrição viral e suporte à proliferação de células ATL

Ciclo de Multiplicação Viral

O HTLV apresenta um ciclo de multiplicação típico dos retrovírus, caracterizado pelas etapas observadas na Figura 5.

A adsorção do vírus ocorre no domínio de ligação ao receptor (RBD) amino terminal da SU ao receptor da membrana celular GLUT1, um transportador de glicose, e as proteoglicanas heparan sulfato e a neurofilina-1 para facilitar a penetração do vírus (Lavorgna & Harhaj, 2014). A subunidade TM parece ser importante para a próxima etapa que é de fusão de membrana sendo que o cerne será introduzido no citoplasma da célula infectada.

A transcrição do genoma viral de RNA para DNA, pela enzima TR, usando como *primer* o tRNA^{Pro} ocorrerá dentro do cerne viral. Um passo importante para que a integração do genoma possa ocorrer é a entrada do DNA no núcleo da célula hospedeira. A proteína IN é responsável pela inserção do DNA linear no cromossomo do hospedeiro formando o provírus. O processo de integração do provírus marca o final da fase precoce do ciclo de multiplicação do vírus e inicia a fase tardia que é mediada por enzimas do hospedeiro. Ocorre a síntese de RNA viral tendo como DNA molde o provírus integrado. A síntese do RNA viral leva a formação de um longo transcrito primário, que é processado para formar os mRNAs e RNA genômico.

As proteínas são sintetizadas nos ribossomos a partir dos mRNAs e algumas são processadas pós-traducionalmente. O genoma RNA é empacotado devido a sequencias específicas próximo a terminação 5' denominadas sequencias de empacotamento ou regiões Psi. Partícula madura contém um RNA dimérico que é altamente condensado em uma estrutura estável, compactamente enovelada. Um aspecto importante na etapa de

empacotamento é a incorporação do tRNA junto com o genoma para servir como iniciador para a síntese da fita negativa de DNA. O processamento dos precursores Gag e Gag-Pro-Pol está ligado a montagem e brotamento, e é controlado de forma que os precursores não são clivados até a montagem.

A maturação é um processo complexo que é necessário para a formação de partícula infecciosa. Ocorre o processamento proteolítico das proteínas do CA, obtendo-se finalmente a partícula viral madura que está pronta para infectar novas células (Goff,2001; Manel, et al,2005).

O HTLV infecta principalmente células T CD4+ *in vivo*. No entanto, outras células vêm sendo descritas como alvo da infecção pelo HTLV como células dendríticas e mielóides. Modelos de patogênese atuais consideram que a via de penetração do HTLV possa ser um evento importante na determinação do desfecho da infecção viral, por causa da população alvo na infecção primária e conseqüente tipo de resposta imune que seria desencadeada (veja capítulo a seguir, sobre a patogênese do HTLV).

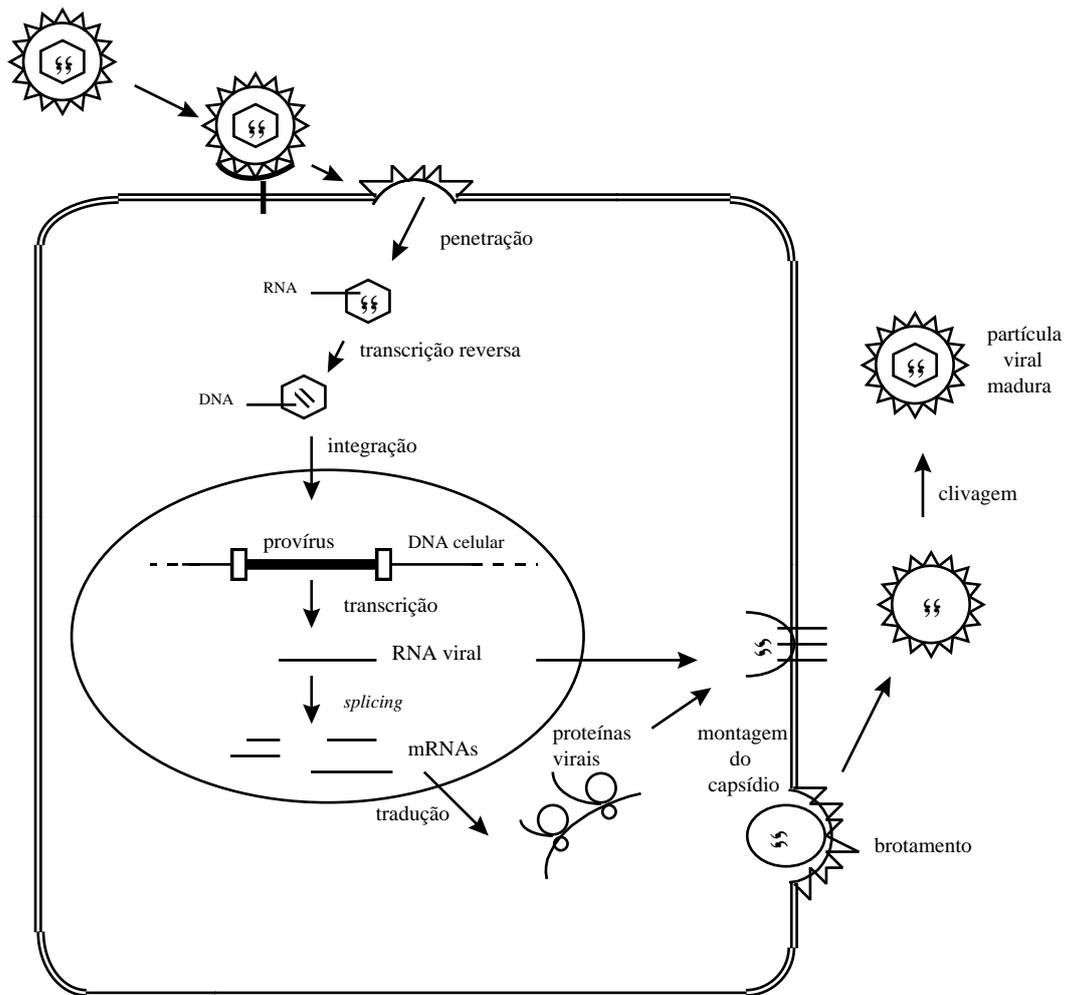


Figura 5 – Ciclo de multiplicação de um retrovírus.

PATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HTLV

Marina Lobato Martins

Jaqueline Gontijo de Souza

Gabriela de Melo Franco

Débora Marques da Silveira e Santos

Edel Figueiredo Barbosa-Stancioli

A infecção pelo HTLV não necessariamente implica no desencadeamento de processos patogênicos em seus portadores. Diferentes fatores estão envolvidos na interação vírus/hospedeiro, e o modo como esta interação se desenvolve determinará o estado do portador como indivíduo assintomático ou paciente sofrendo de doença hematológica (ATL) ou inflamatória (HAM/TSP, uveíte, artrite reumatóide, dermatite infecciosa, polimiosite, alveolite e síndrome de Sjögren, dentre outros acometimentos).

Embora muitos aspectos dos eventos que levam ao desenvolvimento das doenças associadas ao HTLV não estejam esclarecidos, a resposta imune do hospedeiro frente à infecção viral, principalmente a resposta celular desencadeada por células T CD8+ específicas anti-HTLV, é reconhecida como um evento crucial determinando o rumo da infecção (Bangham & Osame, 2005). Esta resposta celular parece ser influenciada pela via de infecção do hospedeiro – via mucosa ou sangue periférico, além de fatores genéticos individuais, como polimorfismos de genes HLA e genes envolvidos na resposta imune (Vine et al, 2002).

O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfóides T periféricas, predominantemente linfócitos T CD4+ de memória (CD45RO+) e linfócitos T CD8+, observando-se inicialmente um padrão policlonal de integração viral. As células infectadas são

transformadas e imortalizadas pelo vírus *in vitro*, tornando-se capazes de proliferar independentemente do estímulo de IL-2 exógena na cultura (Cann & Chen, 1996; Chen et al, 1983). O DNA proviral pode ser transmitido de uma célula a outra por proliferação da célula infectada, mas também por um mecanismo de “sinapse viral”, quando o vírus induz eventos de polarização das células e facilita a junção das células infectadas com a não infectada, facilitando a passagem viral (Bangham, 2003).

Em revisão recente, Satou & Matsuoka (2013) discutem a vantagem para o vírus HTLV-1 em infectar células Treg FoxP3+. As células Treg contêm duas possíveis características que podem contribuir para a sobrevivência e proliferação pós-infecção pelo HTLV-1. Primeiramente, as células Treg possuem efeitos supressores imunes através de um contato dependente e independente de células. Assim, as células Treg infectadas pelo HTLV-1 tendem a ser mais resistentes à morte pelas CTLs específicas para o HTLV-1 em relação às células T não regulatórias, resultando na sobrevivência preferencial de células Treg infectadas *in vivo*. Em segundo lugar, a alta capacidade proliferativa das células Treg pode resultar em uma expansão dominante de células infectadas pelo HTLV-1 na população de células Treg. Marcação *in vivo* de linfócitos tem mostrado que as células Treg FoxP3+ foram extremamente proliferativas *in vivo* com um tempo de duplicação de oito dias. Desta forma, é provável que o HTLV-1 utilize as características hiperproliferativas das células CD4+ FoxP3+ para realizar a expansão clonal. Embora a maioria dos indivíduos infectados seja assintomática, quando o HTLV-1 infecta células T CD4+ fundamentais para a regulação imune ou a defesa contra agentes patogênicos diversos, os indivíduos infectados desenvolvem inflamação crônica e/ou deficiência imunitária.

Na patogênese do HTLV, Tax, a mais importante proteína regulatória viral, funciona como um agente principal no desenvolvimento das diferentes doenças. Na ATL, a patogênese

está relacionada com a capacidade transativadora de Tax, levando ao descontrole do processo de proliferação celular. Na HAM/TSP, a patogênese tem relação com a invasão da célula infectada no Sistema Nervoso Central, e o desencadeamento de uma resposta inflamatória local crônica. A atividade de Tax é importante para a capacitação das células infectadas em transpor a barreira hemato-encefálica, ao mesmo tempo em que é o principal alvo da resposta imune celular (Cravois et al, 2000).

As proteínas regulatórias tax e rex

A proteína Tax é uma fosfoproteína de 40 KDa no HTLV-1 e de 37 KDa no HTLV-2 (Lee et al, 1984; Brady et al, 1987), sendo essencial para a replicação viral e para a transformação celular. Tax estimula a expressão dos genes virais, através de sua interação com fatores celulares e com a região LTR do genoma proviral (Figura 1). Estes fatores celulares pertencem à família CREB/ATF e à família AP-1: CREB, CREB 2, ATF-1, ATF-2, c-Fos e c-Jun; a proteína p300 e CBP (proteína de ligação à CREB). A região U3 da LTR contém sequências que controlam a transcrição do provírus, sendo responsáveis pela terminação e poliadenilação dos RNAs mensageiros virais. Nesta mesma região foi descrito um “motivo” contendo três repetições de 21 nucleotídeos, necessárias para transativação da Tax (Brady et al, 1987). Estes elementos repetitivos são altamente conservados e são denominados elementos de resposta a Tax (TRE), os quais são críticos para a ativação transcricional ativada por esta molécula (Kashanchi & Brady, 2005).

Tax localiza-se tanto no núcleo, como no citoplasma da célula, através de sinais de localização celular. A acumulação nuclear de Tax é favorecida pelo sinal de localização nuclear presente dentro dos primeiros 58 aminoácidos da porção N-terminal da proteína (Smith et al, 1992). Já o sinal de exportação nuclear rico em leucina permite a translocação de Tax do núcleo para o citoplasma (Alefantis et al, 2003). Além disso, Tax também pode

ser encontrada extracelularmente, sendo exportada através da via secretória, pela presença de um sinal secretório na sua porção C-terminal. Ela primeiramente sai do núcleo para o citoplasma, passa pelo retículo endoplasmático, complexo de Golgi e pós-Golgi, e posteriormente pela membrana celular (Alefantis et al, 2005).

Além de regular a expressão de genes da LTR viral, Tax interage com fatores de transcrição celulares e moléculas de sinalização para estimular ou reprimir a expressão de genes celulares (Figura 1). Esta proteína viral induz o aumento da expressão de várias citocinas e receptores envolvidos no crescimento e proliferação de células T (Kim et al, 1990; Tschachler et al, 1993), vários fatores de transcrição e proto-oncogenes.

Além desta atividade transativadora, Tax também é capaz de reprimir a expressão ou inativar um conjunto de genes celulares que atuam como inibidores do crescimento celular, podendo inibir o reparo do DNA e os eventos de morte celular programada (revisão em Franchini, 1995; Franchini & Streicher, 1995; Ferreira et al, 1997; Mesnard & Devaux, 1999; Yoshida, 2001).

O fator de resposta ao soro (SRF) é uma das principais proteínas celulares ativadas pela Tax (Figura 1). Como vários genes regulatórios de crescimento são responsivos à via de sinalização por SRF, Tax pode utilizar esta via para alterar o ciclo celular, e consequentemente contribuir para a transformação celular. Dentre os genes que possuem sítio de ligação para SRF e que podem ser ativados por Tax, encontra-se *c-fos*, um dos mais potentes oncogenes, apontando uma ligação entre a ativação de SRF por Tax e a oncogênese. Tax interage ainda com o fator de transcrição do hospedeiro NF- κ B (Figura 1), evento crítico para a transformação, proliferação e sobrevivência das células infectadas pelo HTLV-1. A proteína Tax estimula a ativação tanto da via canônica quanto da não canônica de NF- κ B, envolvidas na regulação da inflamação e apoptose, e na regulação da

organogênese linfóide, respectivamente, induzindo uma expressão aumentada das proteínas dessas vias, como citocinas estimulatórias e receptores, mantendo a ativação celular (Curren et al, 2012).

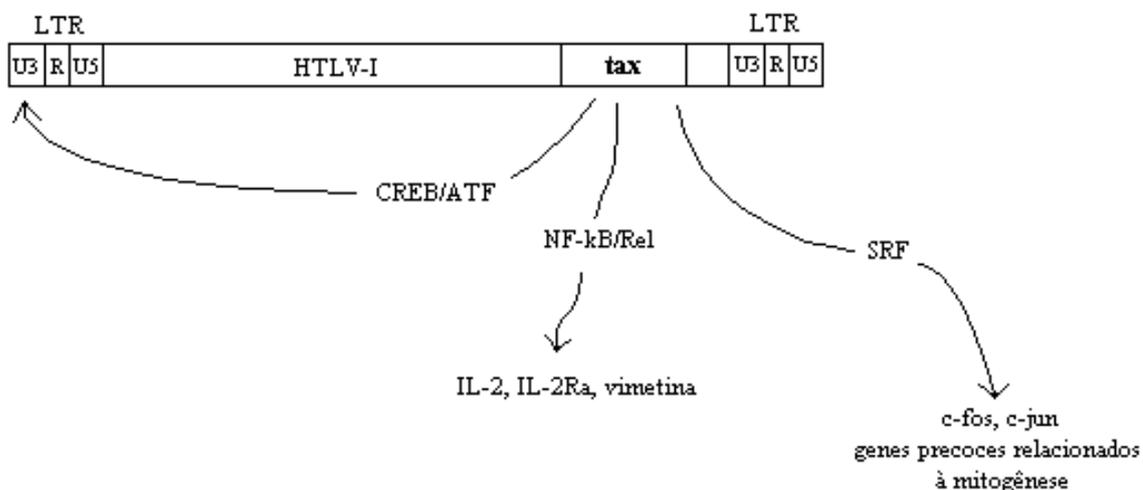


Figura 1 – As três vias de transativação por Tax. Adaptado de Franchini, 1995.

As propriedades patogênicas do HTLV-1 e HTLV-2 guardam acentuada diferença, pois enquanto para o HTLV-1 existe clara associação com doenças, para o HTLV-2 esta relação ainda está pouco estabelecida, com apenas alguns relatos de portadores do HTLV-2 com quadros brandos de doença neurológica ou com maior incidência de infecções. Muitos estudos chamam a atenção para a diferença de atividade funcional da Tax do HTLV-1 (Tax-1) e do HTLV-2 (Tax-2), o que poderia explicar, pelo menos em parte, a diferença de patogenicidade encontrada entre os dois tipos virais.

Tanto a Tax-1 quanto a Tax-2 protegem as células infectadas da apoptose (morte celular programada), porém apenas Tax-1 possui esta atividade reforçada, protegendo inclusive células que mostram acúmulo de mutações e danos no DNA, o que é importante para a

transformação celular. Tax altera a via de transição G1/S por interagir com as quinases dependentes de ciclinas, resultando na fosforilação ou degradação da proteína Retinoblastoma (Rb) e a transição G1/S (Yang et al, 2011). Tax liga-se diretamente às proteínas checkpoint Chk1 e Chk2, inativando-as e modulando a passagem pelo “checkpoint” G2/M, aumentando a taxa de replicação, podendo resultar em acúmulo de mutações e promoção da transformação celular (Curren et al, 2012).

Tax-2 possui menor habilidade de ativar tanto os elementos na região LTR quanto os fatores transcricionais celulares. Outro fato que chama a atenção para a diferença entre o HTLV-1 e o HTLV-2 que pode ser importante na patogênese, é que a Tax-1 é encontrada igualmente no núcleo e citoplasma, enquanto a Tax-2 possui predomínio citoplasmático. Também foi demonstrado que Tax-1 possui um domínio regulatório (motivo PDZ) na porção C-terminal que a Tax-2 não possui. Moléculas que contêm este domínio possuem importante papel no recrutamento e organização das proteínas envolvidas na sinalização celular e na comunicação célula a célula por polarização (Feuer & Green, 2005), evento utilizado pelo HTLV para a disseminação no organismo (Bangham, 2003).

Rex é outra proteína viral regulatória considerada essencial para a replicação do HTLV, regulando a expressão de genes virais com eventos pós-transcricionais (Cann & Chen, 1996). O gene *rex* codifica as proteínas de 27/21 KDa para o HTLV-1 e de 26/24 KDa para HTLV-2. Esta proteína possui importante papel na patogênese viral, tanto para o HTLV-1 quanto para o HTLV-2, uma vez que ela reconhece um elemento de resposta específico em RNAs mensageiros parcialmente processados. Rex estabiliza estes mensageiros, inibindo o seu processamento completo e degradação, e utiliza um sistema celular (CRM-1) para exportá-los do núcleo ao citoplasma. Ao exercer este controle pós-transcricional, Rex favorece a tradução dos seguintes mRNAs: os que não sofrem processamento (“unspliced”)

e codificam para as proteínas Gag/Pol; e os que sofrem um único processamento (“single spliced”) e codificam para as proteínas do envelope. Ao mesmo tempo, Rex tem um efeito negativo sobre o processamento e transporte dos mRNAs com duplo processamento (“double spliced”) que codificam para a própria proteína Rex, Tax e outros mRNAs com processamentos alternativos (que codificam para as proteínas acessórias). Portanto, Rex favorece o acúmulo de proteínas estruturais e enzimáticas em detrimento das proteínas regulatórias e acessórias, e um fino balanço entre a expressão e atividade de Tax e Rex pode ditar o estado de replicação viral e da própria expressão de Tax nas células infectadas. Rex também é auto-regulável por eventos de fosforilação induzidos por moléculas celulares somente quando eventos específicos mostram que a célula hospedeira oferece as melhores condições para a produção viral. Rex é indispensável para a eficiente multiplicação, infecção e disseminação viral, regulando a indução das fases latente e produtiva do ciclo celular do HTLV. O controle da expressão pós-transcricional de proteínas estruturais e enzimas virais seria severamente reprimidos na ausência de Rex, levando a ciclos de replicação virais não produtivos (Younis & Green, 2005).

Assim como Tax, Rex não apenas regula a expressão viral, mas também pode interferir com as funções da célula hospedeira em diferentes níveis, ao afetar a transcrição e a tradução de vários genes celulares (Franchini, 1995; Franchini & Streicher, 1995; Ferreira et al, 1997).

As proteínas acessórias do HTLV-1

Além das proteínas regulatórias virais Tax e Rex, as proteínas acessórias do HTLV-1 são importantes para o desenvolvimento das doenças associadas a esta infecção viral. A região pX do genoma do HTLV-1, que compreende as ORF I a IV, produzem formas alternativas de mRNA, as quais codificam as quatro proteínas acessórias p12^I, p27^I, p13^{II} e p30^{II}. Estas

contribuem para a infectividade viral, manutenção de altas cargas virais, ativação das células do hospedeiro e regulação da transcrição gênica (Michael et al, 2004). A figura 2 mostra as ORFs do HTLV-1 e o mapa de transcrição dos mRNAs que codificam para as proteínas regulatórias e acessórias do HTLV-1.

A proteína p12^I do HTLV-1 possui características de uma molécula sinalizadora, sendo altamente hidrofóbica, com dois domínios transmembrana que se sobrepõem com dois motivos de “zíper de leucina”, podendo contribuir para a localização da mesma (Michael et al, 2004). p12^I localiza-se nas endomembranas celulares do retículo endoplasmático (RE) e do complexo de Golgi, ligando-se diretamente às proteínas calreticulina e calnexina, proteínas residentes no RE, envolvidas na sinalização celular mediada por cálcio (Ding et al, 2001). Neste sentido, p12^I possui um papel no estabelecimento da infecção pelo HTLV-1 por ativar as células do hospedeiro. A proteína p12^I também se associa com as formas imaturas das cadeias γ e β do receptor de IL-2, resultando numa expressão de superfície reduzida das cadeias do receptor. A associação entre a proteína p12^I do HTLV-1 com as formas imaturas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) parece interferir com a interação desta molécula com a β 2 microglobulina, diminuindo a expressão do MHC-I de superfície e dirigindo a sua degradação para o proteossoma. Esses dados sugerem que p12^I pode auxiliar o vírus a escapar da vigilância imunológica, regulando negativamente a expressão de superfície do MHC de classe I (Michael et al, 2004).

Collins e colaboradores (1998) demonstraram que a eliminação seletiva da ORF I da região pX resultou na redução da infectividade viral. Coelhos inoculados com HTLV-1 cuja expressão do mRNA da ORF I foi abolida falharam em estabelecer infecção persistente, evidenciado por resposta de anticorpos anti-HTLV-1 reduzida, falência na produção do

antígeno viral p19 em culturas de PBMC e detecção apenas transitória do provírus por PCR. A expressão de p12^I promove a ativação de células T e provavelmente facilita a replicação viral e a infecção produtiva, por aumentar a produção de interleucina-2 (IL-2) nas células T Jurkat e em linfócitos primários (Ding et al, 2003).

Além dos efeitos relatados acima, a proteína p12^I pode ainda ser clivada no retículo endoplasmático para gerar a proteína p8^I (Van Prooyen et al, 2010). Estudos têm demonstrado que a proteína p8^I aumenta a transmissão do vírus entre as células, através da formação de conduítes celulares, favorecendo o aumento da carga proviral. O vírus HTLV-1 passa através dos conduítes celulares, como foi evidenciado pela presença de partículas virais maduras no sítio de contato entre dois conduítes ou entre um conduíte e a superfície da célula T alvo (Van Prooyen et al, 2010; Bai & Nicot, 2012).

A proteína acessória do HTLV-1 p30^{II} age como um fator de transcrição. p30^{II} localiza-se no núcleo e contém regiões ricas em serina e treonina. Em altas concentrações, p30^{II} suporta a persistência viral por reduzir a expressão de genes virais e assim reduzir a eliminação imune das células infectadas pelo HTLV-1, favorecendo a propagação silenciosa dos genomas provirais do HTLV-1 por divisão celular através da expansão clonal das células infectadas. Isto se dá pela ligação de p30^{II} aos mRNA “double spliced” Tax/Rex, retendo-os no núcleo (Nicot et al, 2005).

p30^{II} tem o papel potencial em promover a transcrição viral, proliferação celular, competitivamente reprimindo a transcrição de genes celulares dependentes de CBP/p300 e por promover a disseminação do vírus *in vivo*. p30^{II} desregula múltiplos genes envolvidos nos efeitos pré-apoptóticos e anti-apoptóticos, incluindo genes que interagem com Bcl-2, genes da via de apoptose mediados por Fas, caspases e genes associados com a via de fragmentação do DNA. A expressão de p30^{II} também altera a expressão de múltiplos genes

envolvidos na regulação de diferentes estágios do ciclo celular, incluindo: supressor 1 do “checkpoint” ciclina B1, Kinase WEE1, CDC14A, Lck, JAK2, GAS7, JUN e MDM2. p30^{II} também altera a expressão de vários genes envolvidos na adesão celular, incluindo integrinas, imunoglobulina (MADCAM1), caderinas, CD84/Ly-9, CD58 e CD43. A expressão de p30^{II} aumenta ainda expressão de NFAT, AP-1 e a atividade transcricional mediada por NF-κB. Além disso, a expressão de p30^{II} foi associada com a expressão alterada de múltiplos genes envolvidos em vários estágios de ativação de células T, incluindo CD28, Vav-2, CD72, CD46, LcK tirosina kinase, CHP (inibidor da calneurina endógeno), *c-jun* e *c-fos*, proteína Kinase D, e fator de crescimento epidermal (Michael et al, 2004).

A proteína p13^{II} acumula-se na membrana mitocondrial interna, principalmente como uma proteína integrada, sendo sugerido que ela controle a permeabilidade mitocondrial e/ou a fosforilação oxidativa (Nicot et al, 2005). A expressão de p13^{II} destrói o potencial da membrana interna mitocondrial, altera a morfologia mitocondrial, conduzindo a uma aparente dilatação e fragmentação da sua rede, sugerindo seu papel na apoptose.

Adicionalmente, acredita-se que p13^{II} induza mudanças na permeabilidade mitocondrial e/ou altere processos como a sinalização de cálcio, que depende da rede mitocondrial e do retículo endoplasmático.

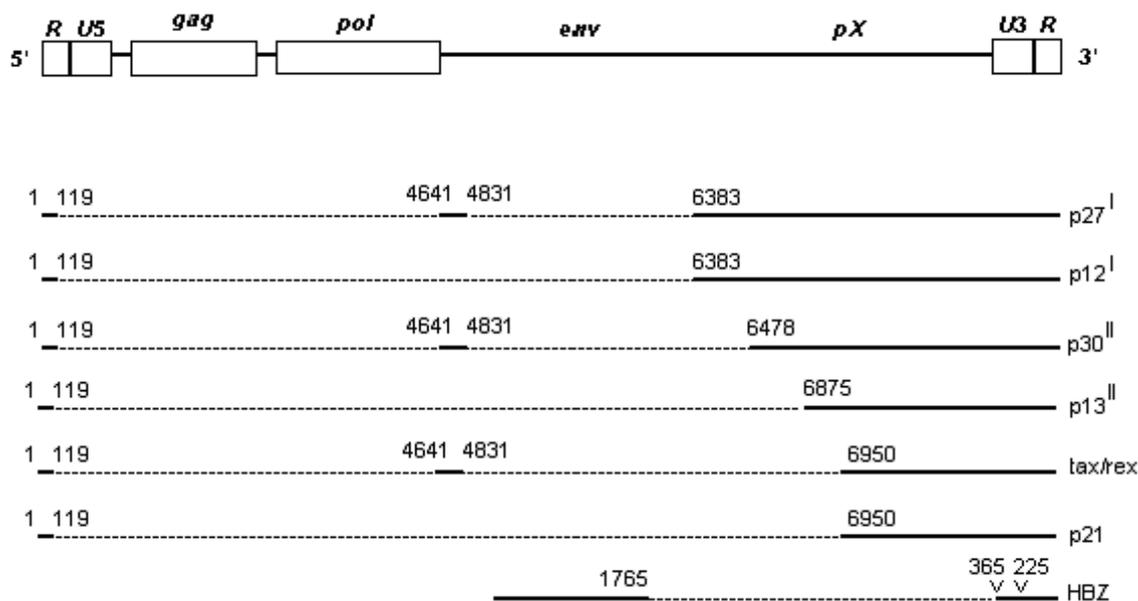


Figura 2 – Transcritos alternativos da região pX do HTLV-1, incluindo o mRNA de HBZ feito a partir da fita negativa. Adaptado de Li et al, 2009.

A proteína hbz

Mais recentemente, foi despertado um grande interesse por um transcrito produzido a partir do promotor 3' LTR na fita negativa do provírus, codificando a proteína fator de zíper de leucina básico do HTLV-1 (HBZ, *HTLV-1 basic leucine zipper factor*) (Figura 2).

Dois transcritos de HBZ foram descritos, com sítios de iniciação transcricional nas regiões U5 e R da 3' LTR. Os transcritos de HBZ sofrem um único processamento (“single spliced”), mas utilizam dois sítios doadores de “splice”, um na posição 225 (transcrito menos expresso) e outro na posição 365 (forma principal), sendo o sítio acceptor do “splice” na posição 1765 para ambas as formas (Li & Green, 2007). A transcrição de HBZ é dependente de Sp1 (Yoshida et al, 2008).

A expressão de mRNA para HBZ é de 20-50 vezes menor do que o mRNA para Tax. Todavia, ao contrário do mRNA para Tax, o mRNA para HBZ é consistentemente expresso em células de ATL e age aumentando a proliferação das células T (Mesnard et al, 2006), sugerindo ser indispensável para o desenvolvimento da ATL. Também foi detectada a expressão de HBZ em células T de portadores assintomáticos, e foi sugerido que este gene pode atuar na patogênese da HAM/TSP, pois sua expressão foi correlacionada com os níveis de carga proviral e de neopterina (Saito et al, 2009). Nós verificamos a expressão do mRNA de HBZ em níveis bem mais altos que do mRNA de tax, mas que não se diferenciaram significativamente entre portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP com baixa e alta carga proviral. Além disso, o nível de expressão de HBZ, mas não de tax, foi significativamente associado com a desabilidade motora nos pacientes com HAM//TSP. A expressão do mRNA de HBZ correlacionou significativamente e moderadamente com a carga proviral nos portadores assintomáticos, mas essa correlação foi mais fraca nos pacientes com HAM/TSP. Também houve correlação significativa entre a expressão do mRNA de HBZ e de tax nos portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP, sendo muito mais forte neste último grupo. Este quadro contraria o que vem sendo proposto para ATL, em que a proteína HBZ teria um papel em suprimir a expressão do mRNA de tax. Esta forte correlação positiva observada no PBMC dos pacientes com HAM/TSP entre a expressão dos mRNAs de tax e HBZ poderia ser alcançada pela expressão de cada gene viral em distintos clones celulares ou pela indução da expressão de Tax por HBZ ou vice-versa. Em concordância com esta última hipótese, a proteína Tax potencia a transcrição do mRNA de HBZ (Landry et al, 2009), e o mRNA de HBZ (mas não a proteína HBZ) indiretamente promove a expressão de Tax por inibir a transcrição do mRNA de p30 (Choudhary et al, 2011). Assim, é possível que mecanismos regulatórios controlando o nível de expressão de Tax que atuam na patogênese da HAM/TSP e ATL

incluam níveis de HBZ, se acumulados predominantemente na forma de mRNA ou proteína. Em conjunto, nossos resultados mostraram que a alta expressão de mRNA de tax é um marcador de risco para HAM/TSP, enquanto a alta expressão do mRNA de HBZ parece ser um marcador para a progressão dessa doença, indicando que ambos os genes tem importantes mas distintos papéis na patogênese da HAM/TSP (Andrade et al, 2013).

A proteína HBZ inibe a transativação da transcrição viral mediada por Tax a partir da 5' LTR, por se heterodimerizar com CREB2 (Figura 3). Ela também pode se dimerizar com JunD e ativar a expressão de genes celulares com resposta à Jun (Basbous et al, 2003; Thebault et al, 2004). Por outro lado, foi visto que o RNA de HBZ pode estimular a transcrição de E2F1 e de muitos genes celulares que respondem a este fator de transcrição, atuando na proliferação de células T, demonstrando que o HBZ possui um importante papel na oncogênese do HTLV-1 (Satou et al, 2006). Mais interessante é que este efeito é exercido pelo RNA de HBZ, e não pela proteína, e análises mutacionais sugerem que a estrutura secundária do RNA de HBZ é importante para esta função proliferativa.

O RNA e a proteína de HBZ são constitutivamente expressados por todo o processo de oncogênese do HTLV-1 nas células T (Matsuoka & Green 2009), sendo implicados em papéis importantes para a manutenção de fenótipos malignos das células T transformadas, mesmo na ausência da expressão de Tax (Cheng et al, 2012).

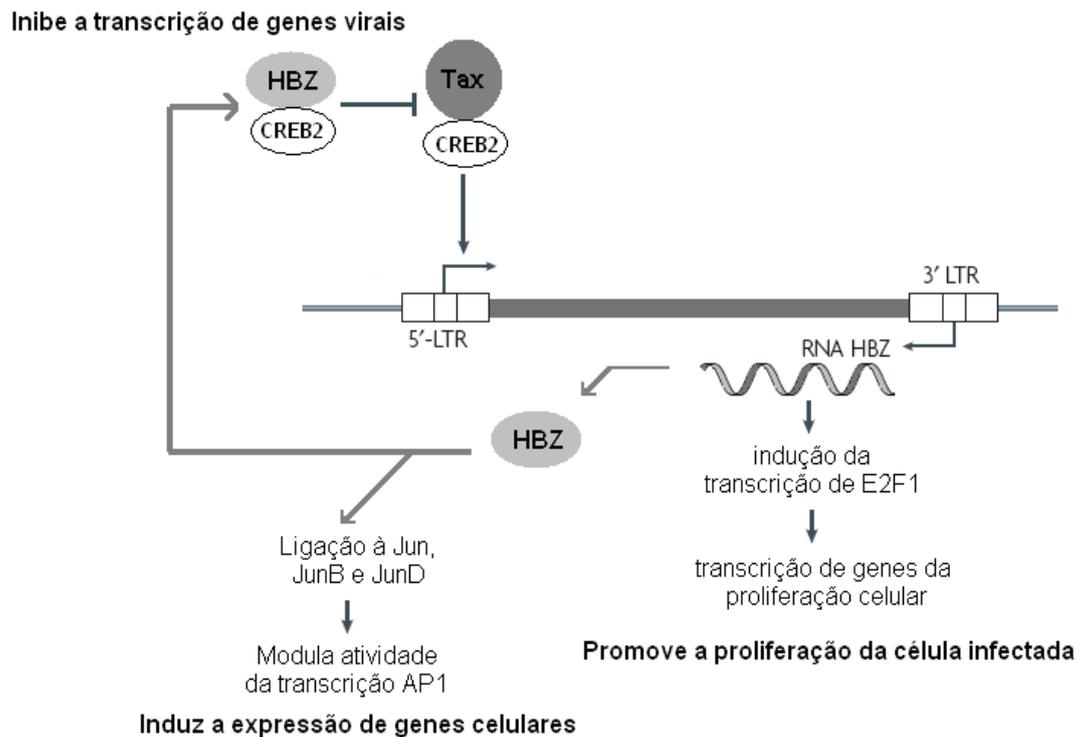


Figura 3 – Atividades do RNA e proteína de HBZ. HBZ apresenta uma função bimodal, com o RNA exercendo atividade de estimulação do crescimento celular pela indução da transcrição de E2F1, e da proteína HBZ com indução da transcrição de Jun e com inibição da transcrição dos genes virais pela 5' LTR, antagonizando o efeito de transativação da Tax. Adaptado de Matsuoka & Jeang, 2007.

O quadro 1 apresenta um resumo das funções das proteínas regulatórias e acessórias do HTLV-1.

Quadro 1 – Funções das proteínas regulatórias e acessórias do HTLV-1.

Proteínas virais	Função	Referência
Tax (p40)	Imortalização da célula	Akagi et al, 1995.
	Transativação da LTR	Sodroski et al, 1994.
	Indução de vias de sinalização por NF- κ B, CREB, SRF e AP-1	Yao & Wigdahl, 2000; Jeang, 2001.
	Inativação de supressores de tumores	Reid et al, 1993; Hangaishi et al, 1996.
	Instabilidade cromossomal	Jin et al, 1998.
	Indução de resposta imune por CTL	Kannagi et al, 2004.
Rex (p27)	Exportação nuclear de mRNAs unspliced ou single spliced	Hidaka et al, 1988.
p21^{Rex}	Ação antagonista contra Rex	Furukawa et al, 1991.
p30	Inibição do transporte dos mRNAs Tax e Rex para o citoplasma	Nicot et al, 2004.
	Modulação transcricional viral pela interação com CBP e p300	Zhang et al, 2000.
p13	Efeitos na mitocôndria e na proliferação celular	Ciminale et al, 1999; Nicot et al, 2004.
p12	Aumento do cálcio no citoplasma	Ding et al, 2001.
	Potencia produção de IL-2	
	Ação supressora de MHC-I	Johnson et al, 2001.
HBZ	Supressão da transativação mediada por Tax	Gaudray et al, 2002.
		Basbous et al, 2003.

Patogênese da ATL

A proliferação e diferenciação de células eucarióticas são disparadas por sinais extracelulares e são reguladas por uma rede de interações entre diferentes moléculas – transdução de sinal. A acumulação de alterações genéticas controlando estes sistemas regulatórios traz como consequência a transformação celular e a origem do câncer. O HTLV-1 é um vírus com potencial oncogênico, embora não possua nenhum oncogene derivado do genoma celular. Sua capacidade oncogênica advém da atividade de suas proteínas regulatórias, ao afetar a expressão de genes celulares envolvidos no controle do crescimento celular.

Estimulação e repressão transcricional por tax

Tax pode ativar a transcrição de genes celulares por dois mecanismos básicos. O primeiro é a interação de Tax com proteínas celulares que se ligam a “enhancers” presentes nas regiões promotoras de diferentes genes. Este mecanismo se dá no núcleo da célula e envolve três diferentes “enhancers”: (1) a sequência CRE (elemento de resposta à cAMP), à qual se ligam as proteínas CREB/ATF ou CREM; (2) o sítio de ligação para membros da família de proteínas NF- κ B que incluem p50, p52, p65 e c-Rel; e (3) a sequência SRE (elemento de resposta ao soro) à qual se liga SRF. O segundo mecanismo se dá no citoplasma, através da inibição ou desestabilização de inibidores de fatores de transcrição, como I κ B, permitindo a liberação e ativação de NF- κ B (Figura 4).

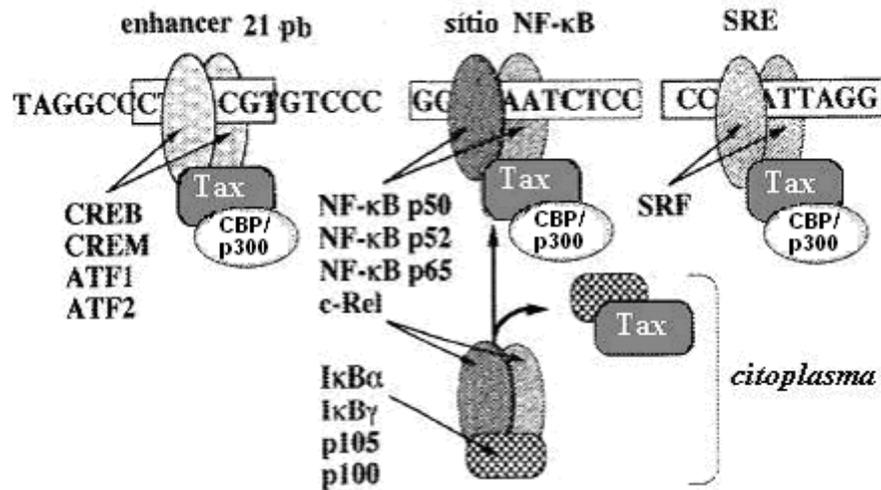


Figura 4 – Ativação da transcrição por Tax, através da sua ligação a fatores de transcrição CREB, NF-κB e SRF. Tax também pode se ligar a IκB, resultando na desestabilização do complexo inativo e liberação de NF-κB. Adaptado de Yoshida, 2001.

A habilidade de Tax de interagir com esses diferentes reguladores da proliferação celular pode alterar o controle da progressão do ciclo celular, mas não está claro qual das diversas atividades de estimulação de Tax é essencial para a imortalização e transformação dos linfócitos T infectados. Tax interfere com os “checkpoints” celulares, prevenindo a morte celular programada e promovendo a proliferação de células T infectadas.

Interferência do ciclo celular pela tax

Na estimulação da célula ao crescimento, a progressão entre as fases do ciclo celular se faz através da formação de complexos ciclina/CDK (quinase dependente de ciclina). As ciclinas funcionam como a subunidade regulatória deste complexo: elas se acumulam na célula de uma maneira periódica através do ciclo. Quando a célula está em repouso, as CDKs estão complexadas com proteínas inibidoras e estão inativas. Sinais extracelulares, como fatores de crescimento, induzem a síntese de ciclinas tipo D, permitindo a formação

de complexos ativos e a progressão através do ponto de restrição do ciclo celular (Figura 5).

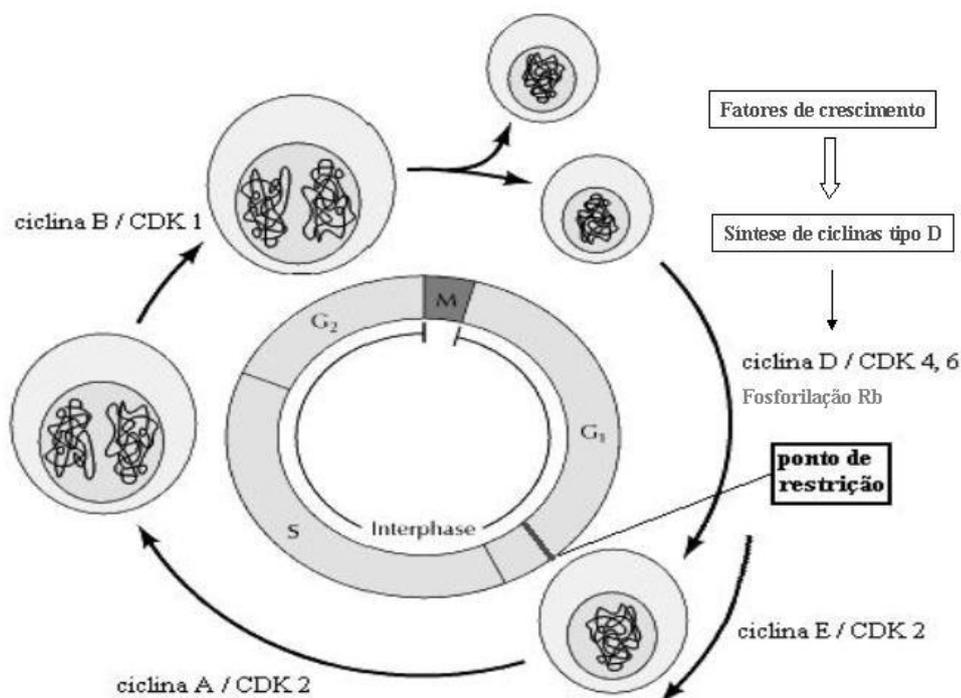


Figura 5 – Regulação do ciclo celular por quinases dependentes de ciclinas. A passagem de uma fase a outra é controlada por complexos ciclinas/CDK, e requer a passagem pelo ponto de restrição na fase G₁. Isto é mediado pela ativação dos complexos ciclina D/CDK 4, 6, e é coincidente com a fosforilação da proteína do Retinoblastoma (Rb).

Tax pode induzir a progressão da fase G₁ à S do ciclo celular por alterar este mecanismo de controle (Figura 6). Foi demonstrado que Tax se liga a duas proteínas supressoras de tumor, p16^{INK4} e p15^{INK4}, através do mesmo domínio de ligação para o IκBα. p16^{INK4} e p15^{INK4} funcionam como proteínas inibidoras do ciclo celular por se ligarem à quinase CDK4, deixando-a inativa. Quando a ciclina D está disponível, p16^{INK4} e p15^{INK4} são deslocadas para a formação do complexo ciclina D/CDK4, ocorrendo a ativação de CDK4. CDK4 então fosforila a proteína supressora de tumor retinoblastoma (Rb) e, neste estado

fosforilado, Rb desliga-se do fator de transcrição E2F. E2F pode então se ligar a sequências “enhancer” no DNA e ativar vários genes cujas funções são requeridas para a progressão da fase G1 para S no ciclo celular (Figura 6). A ligação de Tax aos inibidores p16^{INK4} e p15^{INK4} suprime suas atividades inibitórias e ativa CDK4, que fosforila Rb, desestabilizando o complexo Rb-E2F. E2F pode então ativar a transcrição gênica, como acontece na resposta normal da célula ao crescimento (Yoshida, 2010). Estes genes transcritos incluem os que codificam para proteínas regulatórias como: (1) proteínas para a síntese de DNA e cromatina (dihidrofolato redutase, timidina quinase, DNA polimerase α , PCNA – antígeno nuclear da célula em proliferação, e histona H2A); (2) proteínas reguladoras do ciclo celular (ciclina A, ciclina E, ciclina D1, p107, pRb, cdc6, hsrc 1, E2F-1 e E2F-2); e (3) proto-oncogenes celulares, incluindo c-myc, N-myc, erb-B e B-myb. Tax também se liga diretamente as proteínas Chk1 e Chk2, inativando-as. Isto resulta em uma interação entre Cdc25 e ciclina B/Cdk1, sem, no entanto, passar pelo “checkpoint” G2/M. Ciclina B/Cdk1 é responsável por regular o “checkpoint” G2/M, o qual, ao ser estimulado por Cdc25, sinaliza para a célula entrar em mitose. Tax interage com outras proteínas celulares e efetivamente modula a taxa de transição entre vários estágios do ciclo celular. Ela induz E2F e ciclina B/Cdk1 a desregular a fase S e fazer a transição da mitose em um modo acelerado. Este aumento na taxa de replicação pode resultar em acúmulo de mutações por todo o ciclo, promovendo a transformação celular. Tax localiza-se no centrôssomo durante a fase M. Centrôssomos funcionam como centro organizador de microtúbulos (MTOC), modulando a rede de microtúbulos celulares. Esta rede é crítica para funções como segregação cromossômica, divisão e desenvolvimento celular, e sustentação intracelular. A localização de Tax neste sítio durante a fase M sugere um papel chave na aneuploidia (Curren et al, 2012).

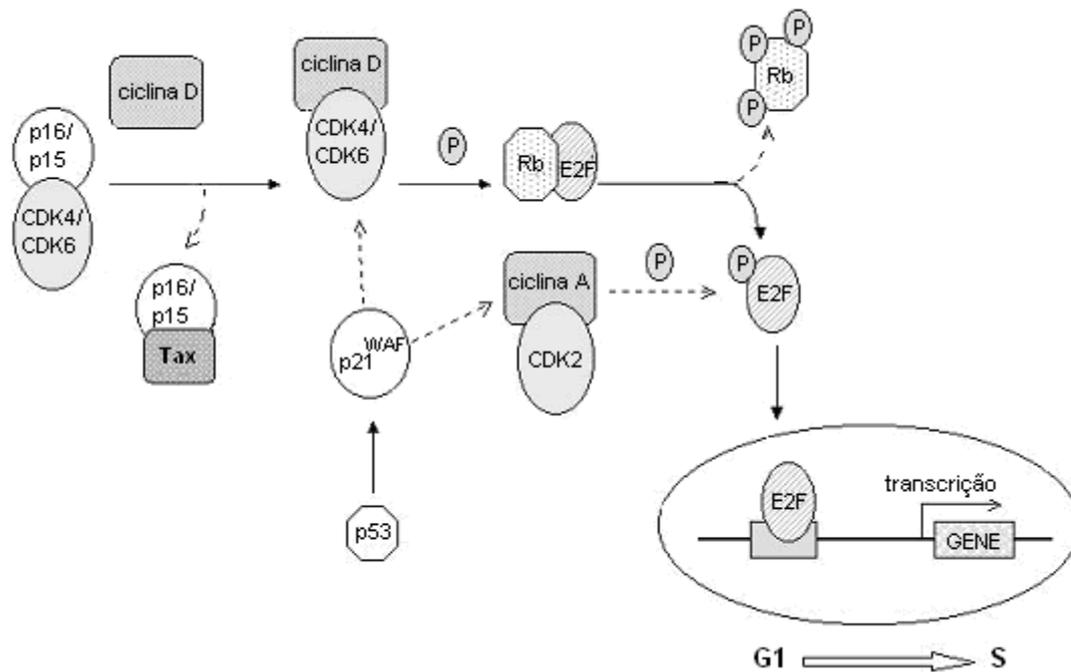


Figura 6 – Representação esquemática da regulação da transição da fase G1 para S do ciclo celular. Complexos ciclinas-CDK ativados fosforilam a proteína Rb, que neste estado libera E2F, que é então capaz de ativar a transcrição de genes requeridos para a transição da fase G1 para S. As CDKs A e D podem ser negativamente reguladas por inibidores específicos como p16^{INK}, p15^{INK} e p21^{WAF}, este último estimulado por p53. A ligação de Tax aos inibidores p16^{INK} e p15^{INK} tem o efeito de induzir a proliferação celular. Adaptado de Mesnard & Devaux, 1999.

Diversos estudos mostraram que Tax induziu o aumento da expressão de diferentes genes relacionados com o crescimento celular, como os protooncogenes *c-fos*, *c-myc* e *egr*, fatores de crescimento ou seus receptores como IL-1 (interleucina 1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-2R α (cadeia α do receptor para IL-2), IL-21 e seu receptor IL-21R (Mizuguchi et al, 2009), *c-sis* (PDGF, fator de crescimento derivado de plaqueta), GM-CSF (fator estimulante de colônias de macrófago-granulócito), TGF- β (fator de crescimento transformante β), PTHrP (proteína relacionada ao hormônio da paratireóide), vimetina (proteína do citoesqueleto), MHC-I (complexo principal de histocompatibilidade de classe I), NF- κ B (fator nuclear κ -

B) e TNF- β (fator de necrose tumoral β). Tax também pode inibir a transcrição de genes envolvidos na regulação da proliferação celular, como p56^{Lck}, uma tirosina quinase da família src importante na regulação da ativação da célula T; no reparo do DNA, como o gene que codifica a enzima β -polimerase envolvida no sistema de reparo por excisão de base; ou na apoptose, como o gene que codifica para Bax, um supressor de tumor (Jeang et al, 1990; Brauweiler et al, 1997; Lemasson et al, 1997).

Como uma consequência na falha em reparar o DNA danificado, células infectadas com HTLV-1 acumulam lesões aneuploidogênicas (número incorreto de cromossomos) e clastogênicas (quebras do DNA), as quais devem contribuir no desencadeamento de um fenótipo transformado (Jeang & Majone, 1999). Neste sentido, pode ser que as lesões clastogênicas induzidas durante a fase S do ciclo celular sejam mantidas pela ação de Tax sobre a transcrição de genes envolvidos no reparo do DNA lesado, como por exemplo, o sistema de reparo por excisão (Kao & Marriott, 1999), enquanto que as lesões aneuploidogênicas sejam decorrentes da interação de Tax com proteínas que controlam a transição G2/M, como por exemplo, MAD-1 (“mitotic arrest-defective”), que regula a montagem do fuso mitótico (Jin et al, 1998). Portanto, Tax não somente força as células infectadas para a fase S, mas também desregula sua transição G2/M. Dessa maneira, a replicação de DNA danificado e a sua manutenção pela proliferação celular seriam capazes de introduzir mutações ao acaso no genoma da célula infectada, contribuindo para a transformação celular, e explicando a alta incidência de instabilidade cromossomal e anormalidades nas células ATL.

Tax também tem ação sobre a atividade de p53. Embora altos níveis de expressão de p53 sejam encontrados em células infectadas com HTLV-1, Tax é capaz de suprimir a sua atividade funcional, abolindo a parada em G1 e apoptose induzida por este supressor de

tumor, o que deve ser importante na imortalização e transformação da célula T induzida pelo vírus (Cereseto et al, 1996a; Mulloy et al, 1998). Apesar desta disfunção de p53, p21^{WAF}, um inibidor de CDK que é normalmente induzido pela p53, é altamente expressada em linhagens de células T infectadas com HTLV-1 (Cereseto et al, 1996a), e Tax é mais uma vez a responsável por esta alta expressão, ao transativar o promotor de p21^{WAF} de uma maneira independente de p53 (De La Fuente et al, 2000). Esta observação parecia inesperada, uma vez que grande parte da parada do crescimento mediada por p53 ocorre através da estimulação de p21^{WAF}, que regula o ciclo celular ao inibir CDKs necessárias para a progressão da fase G1 para S, e também ao inibir a habilidade de PCNA em ativar a DNA polimerase δ , resultando na inibição da replicação do DNA. No entanto, altos níveis de p21^{WAF} também são vistos em outras células transformadas, como, por exemplo, queratinócitos expressando a oncoproteína E7 do papilomavírus (Morozov et al, 1997), onde E7 é capaz de superar a parada induzida por p21^{WAF}. Porém, estudos mostraram que em contextos específicos, p21^{WAF} também pode promover a organização de um complexo ativo p21^{WAF}/ciclina D2/CDK4 que fosforila Rb e promove a transição de G1 a S, ao invés de inibi-la (Kehn et al, 2004).

Em resumo, Tax tem capacidade de interferir em diferentes níveis, atuando na ativação e repressão da transcrição de genes celulares, e inibindo a atividade de reguladores do ciclo celular e de proteínas supressoras de tumores. Estes efeitos pleiotrópicos de Tax, em conjunto, levam à promoção da proliferação celular, à acumulação de DNA danificado, e à inibição de apoptose das células anormais, contribuindo, portanto, para a transformação da célula infectada.

Modelo de patogênese da ATL

Apesar de todos os efeitos da proteína Tax em expandir a população das células infectadas, sua expressão é detectada em baixo nível nos portadores do vírus. Isto parece ser devido à sua capacidade imunogênica, de modo que se sua expressão fosse contínua, a célula infectada se tornaria um alvo fácil para a resposta imune do hospedeiro. A baixa expressão de Tax nas células infectadas deve ser controlada por proteínas virais, que funcionam como reguladores “feedback” negativos no controle da expressão de Tax (Figura 7). Isto deve ser necessário para evitar a destruição das células infectadas pela resposta imune do hospedeiro, disparada pelo reconhecimento de peptídeos de Tax na superfície celular. Deste modo, no modelo de patogênese da ATL, apenas um certo nível de Tax é transitoriamente expresso numa população limitada de células infectadas a cada vez, e em outras populações em diferentes tempos, de modo a manter um baixo nível desta proteína viral ao longo da infecção. Durante uma expressão transitória de Tax numa determinada população, a despeito da resposta imune e destruição de algumas destas células, uma expansão celular pode ser eficientemente potenciada através dos múltiplos mecanismos de ação da proteína Tax: estimulação de vários genes envolvidos na proliferação celular, indução da progressão das fases G1 a S e S2 a M do ciclo celular, indução do acúmulo de mutações e anormalidades genéticas, por atenuação dos pontos de controle do ciclo celular, do sistema de reparo do DNA e da apoptose. Esta situação aconteceria repetidamente por um longo período no portador, com expansão de clones de células infectadas. Finalmente, a expansão clonal de populações celulares com DNA danificado, com atividade de Tax permitindo novos acúmulos de mutações, levaria a um processo de transformação maligna de algum clone celular, com expansão monoclonal do clone maligno e desencadeamento da ATL (Yoshida, 2001 e 2010).

A importância da proteína Tax no processo de malignização das células T infectadas é reforçada pelas diferenças apresentadas entre a Tax do HTLV-1 e a Tax do HTLV-2, pois a primeira tem apresentado maior capacidade de transativação, de interferir na atividade funcional de proteínas regulatórias e de induzir micronúcleos, que servem como diagnóstico de dano genético nas células (Cereseto et al, 1996b; Semmes et al, 1996 e 1999; Mahieux et al, 2000).

HBZ ganhou recente destaque na patogênese da ATL ao exercer um efeito negativo sobre a expressão de Tax. Foi visto que HBZ tem expressão constitutiva em células ATL e de portadores assintomáticos, e atua como um fator transcricional que reprime a expressão das proteínas virais codificadas pela fita positiva, incluindo a proteína Tax. Transcritos de Tax são detectados em aproximadamente 40% dos casos de ATL, enquanto que o mRNA para HBZ tem sido detectado em todos os casos de ATL estudados. HBZ antagoniza a ativação da transcrição viral exercida por Tax, mas também exerce atividade de promoção da proliferação celular, e sua expressão tem sido correlacionada com níveis de carga proviral (Satou et al, 2006).

Por tudo isso, sugere-se que HBZ, juntamente com Rex e p30, suprime a função de Tax, protegendo as células infectadas do ataque de linfócitos T citotóxicos, e assim contribuindo para a persistência de clones de células mutadas que podem continuamente progredir até alcançar o fenótipo de células tumorais. Neste modelo, Tax seria importante nos estágios iniciais da infecção, promovendo o crescimento celular, a infecção de célula a célula e a instabilidade genética das células infectadas. Posteriormente, a expressão de Tax cessaria, para evasão da vigilância imunológica. Os dados sugerem que HBZ tem um papel crítico para a oncogênese desencadeada pelo HTLV-1 (Matsuoka & Green, 2009; Yoshida, 2010).

Além das proteínas virais, fatores do hospedeiro também têm papel em determinar o desfecho da infecção pelo HTLV, como tem sido demonstrado pela identificação de polimorfismos em genes que conferem susceptibilidade ou proteção para ATL, ou outras doenças associadas ao HTLV.

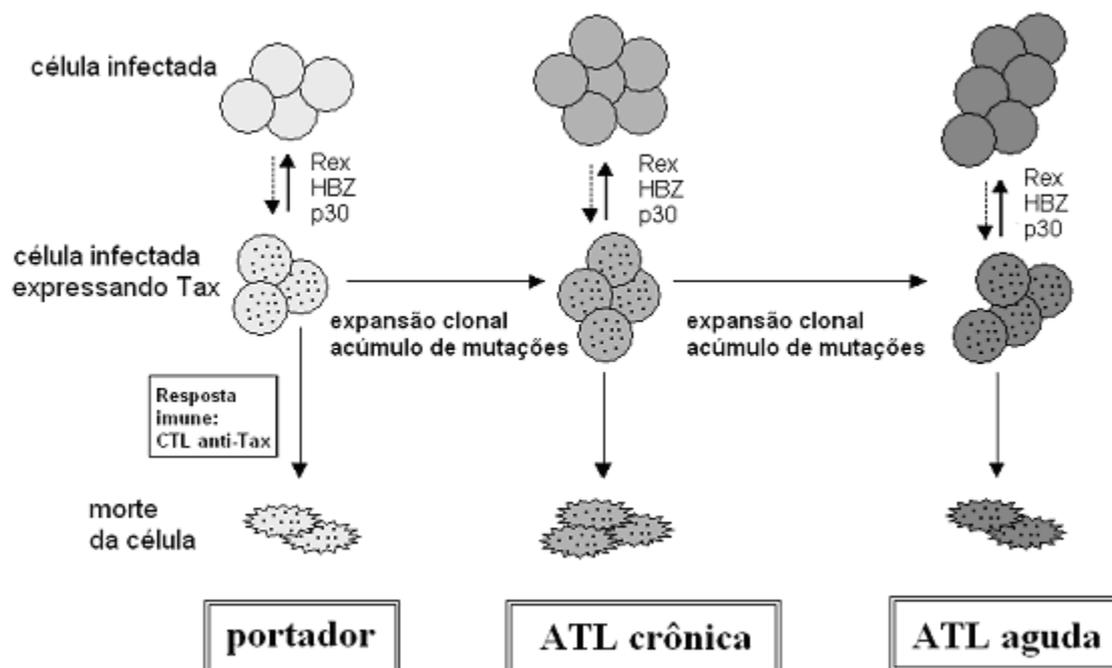


Figura 7 – Modelo de patogênese da ATL. Ao longo da infecção pelo HTLV, apenas uma pequena quantidade de células expressa Tax. Células expressando Tax são alvo fácil para destruição pela resposta imune do hospedeiro e, portanto, sua expressão deve ser transitória. Rex e HBZ regulam negativamente a expressão de Tax. No entanto, um clone de células expressando Tax pode proliferar mais eficientemente, e pode acumular mutações. A repetição deste evento por um longo período pode levar ao acúmulo de mutações num mesmo clone celular, desencadeando a malignização dos linfócitos T que caracteriza a ATL. Adaptado de Yoshida, 2010.

Patogênese da HAM/TSP

A baixa incidência de HAM/TSP (2 a 3%) nos portadores do HTLV-1 sugere que interações vírus-hospedeiro têm um papel na patogênese desta doença inflamatória. Uma

carga proviral (número de linfócitos infectados) elevada e uma resposta imune aumentada para HTLV-1 são características dos pacientes com HAM/TSP, quando comparadas com o observado em portadores assintomáticos. No fluido cérebro-espinhal (CSF) de pacientes com HAM/TSP, linfócitos CD4+ infiltrantes parecem ser o principal reservatório para o vírus. O HTLV-1 pode atravessar a barreira hemato-encefálica por migração dos linfócitos infectados (Cavrois et al, 2000), e, como no sangue periférico, a proliferação das células infectadas dentro do CSF é confrontada por uma intensa imunidade celular anti-HTLV-1 nos pacientes HAM/TSP.

Os primeiros anticorpos específicos anti-HTLV-1 que aparecem após a infecção são anti-Gag, e predominam nos primeiros dois meses. Subsequentemente, anticorpos anti-Envelope aparecem e finalmente, próximo de 50% das pessoas infectadas produzem anticorpos anti-Tax (Manns et al, 1991; Mueller & Blattner, 1997). O nível de anticorpos anti-HTLV-1 nos indivíduos infectados está correlacionado com a carga proviral e ativação das células no sangue periférico. Nos pacientes com HAM/TSP, a alta carga proviral está acompanhada por uma maior resposta imune humoral ativa.

Tax mostra-se como o principal antígeno viral desencadeador de uma resposta por linfócitos T citotóxicos (CTL), esta última sendo indicada como tendo um papel importante na patogênese da HAM/TSP. CTLs anti-HTLV-1 estão em níveis anormalmente altos nos portadores do vírus, frequentemente excedendo 1% da população de células CD8+. As CTLs anti-HTLV-1 estão cronicamente ativadas, e a maioria reconhece uma única proteína viral, a Tax (Jacobson et al, 1990; Parker et al, 1992; Hanon et al, 2000; Nagai et al, 2001). Estes linfócitos CD8+ específicos para Tax produzem citocinas pró-inflamatórias, e esta atividade parece estar diretamente envolvida no desenvolvimento da HAM/TSP. A frequência destas células mostra significativa correlação com a carga proviral do HTLV-1,

ou seja, quanto maior a carga proviral apresentada pelo indivíduo, maior a frequência desta população de células CD8+ efectoras (Nagai et al, 2001).

Tem sido sugerido que a eficiência da resposta CTL anti-HTLV-1 é um importante determinante da patogênese da HAM/TSP. Esta resposta apresenta uma variação individual que poderia explicar porque algumas pessoas infectadas com HTLV-1 desenvolvem uma alta carga proviral e doenças como HAM/TSP, enquanto que outras permanecem assintomáticas. Neste sentido, fatores do hospedeiro devem estar implicados e várias pesquisas têm sido feitas na investigação de genes polimórficos em portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP, particularmente sobre os haplótipos HLA (complexo principal de histocompatibilidade humano). Esta investigação é baseada na hipótese de que alelos HLA controlam a carga proviral do HTLV-1 e, portanto influenciariam a susceptibilidade ou resistência à HAM/TSP. Já foi possível definir alguns alelos HLA de proteção ou de susceptibilidade para HAM/TSP: portadores japoneses que carregavam HLA-A*02 tinham uma carga proviral significativamente menor do que aqueles que não possuíam este alelo, e tiveram 28% menos risco de desenvolver HAM/TSP (Jeffery et al, 1999). Ao contrário, o alelo HLA de classe II, HLA-DR*0101 (HLA-DR1) pareceu aumentar o risco de HAM/TSP nesta população, mas esta predisposição foi vista apenas nas pessoas que careciam do alelo protetor HLA-A2 (Jeffery et al, 1999). Estudando esta mesma população, estes pesquisadores definiram um ano mais tarde que o alelo HLA-Cw*08 também estava associado com proteção da doença. Nesta população, possuir os alelos HLA-A*02 e HLA-Cw*08 evitava 36% de potenciais casos de HAM/TSP. Já o alelo HLA-B*5401 foi associado com maior susceptibilidade à HAM/TSP, e com uma carga proviral mais alta nos pacientes com HAM/TSP (Jeffery et al, 2000). Desde que os genes HLA de classe I determinam a especificidade dos CTLs, esta observação sugere que estes alelos restringem os linfócitos T que são particularmente

eficientes em destruir as células infectadas pelo HTLV-1, reforçando a hipótese de que a resposta CTL ao vírus é um importante determinante de risco para a doença.

Existem três mecanismos para explicar a patogênese da HAM/TSP (Ijichi et al, 1993; Wucherpfennig et al, 1995; Jacobson,1996; Taylor et al,1998; Osame et al, 1999; Nagai et al, 2000; Jacobson et al, 2002; Osame et al, 2002; Levin et al, 2002; Wucherpfennig, 2002; Lepoutre et al, 2009): a da citotoxicidade direta, a da autoimunidade, e a do dano circundante. O primeiro mecanismo pressupõe que o HTLV-1 infecta células residentes no sistema nervoso central, como astrócitos, neurônios e oligodendrócitos, os quais apresentariam antígenos virais em sua superfície celular. Os CTLs específicos circulantes atravessariam a barreira hemato-encefálica, e encontrariam a célula infectada, causando sua morte por liberação de citocinas. O segundo mecanismo presume que o mimetismo molecular de auto-antígenos com proteínas virais levariam a um estado de autoimunidade. Proteínas neuronais, como as riboproteínas nucleares hnRNP-A1 e hnRNP-A1^B, foram mostradas para apresentarem reatividade cruzada com anticorpos anti-Tax. Neste mecanismo, células CD4+ encontrariam este antígeno viral na periferia e ao atravessar a barreira hemato-encefálica, confundiriam a célula neuronal com uma célula infectada, disparando uma resposta autoimune com morte da célula neuronal. No terceiro mecanismo, células CD4+ infectadas com HTLV-1 e linfócitos CD8+ específicos anti-HTLV-1 migrariam através da barreira hemato-encefálica, se encontrariam no sistema nervoso central e as células da glia seriam destruídas pelas citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos CTLs contra as células CD4+ infectadas (Figura 8). Já foi observado que células infectadas pelo HTLV-1 têm maior capacidade para migrar através da camada endotelial da barreira hemato-encefálica, por induzir a expressão de moléculas de adesão como LFA-1 (antígeno associado à função de linfócito), ICAM-1 (molécula de adesão intracelular-1),

VCAM-1 (molécula de adesão vascular-1) e VLA-4 (antígeno muito tardio-4) (Romero et al, 2000).

Parece que estes três mecanismos podem estar acontecendo ao mesmo tempo e contribuindo para a patogênese da HAM/TSP.

Em concordância com este último mecanismo, foi mostrado que clones de CTLs anti-HTLV-1 secretaram citocinas pró-inflamatórias (INF- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, GM-CSF), quimiocinas e metaloproteinases potencialmente inflamatórias (Kuroda et al, 1993; Ohbo et al, 1991; Biddison et al, 1997), as quais poderiam ser tóxicas em altas concentrações locais, como no sistema nervoso central. Alguns pesquisadores (Bangham, 2000a e b) têm sugerido que portadores que apresentem uma forte resposta CTL à proteína Tax conseguiriam manter a população de células infectadas expressando esta proteína num nível baixo e equilibrado, e com menor carga proviral, enquanto que nos portadores com uma resposta CTL pouco eficiente para eliminar as células infectadas, a população de células expressando Tax estaria em alto nível, com alta carga proviral, de modo que a resposta CTL ficaria constantemente super-estimulada, com secreção de um excesso de mediadores inflamatórios como INF- γ e TNF- α . Realmente, foi mostrado que a frequência de células T CD8+ INF- γ + correlacionou-se positivamente com a carga proviral em pacientes com HAM/TSP, mas não em portadores assintomáticos (Kubota et al, 2000).

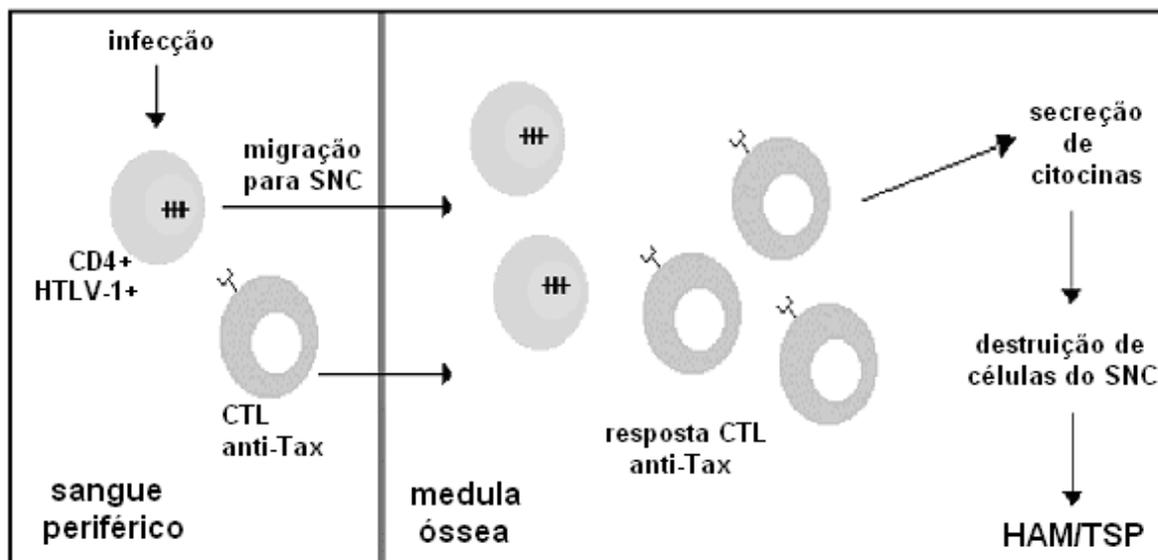


Figura 8 – Modelo de patogênese da HAM/TSP. A migração das células infectadas pelo HTLV-1 e das células T citotóxicas (CTL) anti-Tax para o sistema nervoso central (SNC) desencadeia uma resposta inflamatória crônica com a liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando à destruição das células residentes do SNC e às manifestações clínicas da HAM/TSP.

Durante o curso da HAM/TSP, a infiltração de linfócitos varia, sendo que nos estágios iniciais, células CD4+, células CD8+ e linfócitos B infiltram no sistema nervoso central em níveis relativamente iguais, mas nos estágios tardios, há uma marcada predominância de células T CD8+ específicas anti-Tax (Levin et al, 1997).

O papel dos CTLs em controlar a infecção pelo HTLV-1 também foi demonstrado pela análise do perfil de expressão gênica nos linfócitos T CD4+ e CD8+ circulantes de portadores com baixa ou alta carga proviral (Vine et al, 2004). Através de análise por micro-arranjo de células CD4+ e CD8+ de portadores assintomáticos e pacientes HAM/TSP subdivididos em baixa (<0,1% de PBMCs) e alta (>1% de PBMCs) carga proviral, além de indivíduos não infectados, estes pesquisadores identificaram um pequeno grupo de genes que estavam com expressão aumentada na população de células CD8+

circulantes nos indivíduos com baixa carga proviral (assintomáticos ou pacientes HAM/TSP). Caracteristicamente, a maioria destes genes codifica para proteínas que participam na citotoxicidade mediada por célula, como por exemplo, granzima, e na ativação da célula T durante o reconhecimento de antígeno. Já nas células CD4+, não houve expressão diferenciada de genes entre os indivíduos com alta e baixa carga proviral. Os pesquisadores concluíram que a resposta CTL tem um papel dominante em determinar em cada indivíduo o valor de equilíbrio da carga proviral do HTLV-1.

Todas estas evidências reforçam a ideia de que determinantes genéticos da resposta CTL ao HTLV-1 e da produção de mediadores inflamatórios são importantes em determinar a susceptibilidade a doenças como HAM/TSP.

Assim, embora a resposta CTL seja importante no controle da carga proviral, esta resposta contribui para a danificação tecidual no sistema nervoso central através de uma resposta inflamatória cronicamente ativa. Uma alça auto-regulatória deve ocorrer entre a carga proviral e as células T CD8+ para mantê-las num equilíbrio que garanta o estado assintomático do portador.

Por que o grande número de CTLs ativadas circulando nos pacientes com HAM/TSP não são efetivas na sua resposta citotóxica para controlar a carga proviral? Tem sido sugerido que esta resposta esteja desregulada pela infecção viral de três tipos de células: células T CD4+, células T CD8+ e células dendríticas. As células dendríticas são importantes na apresentação de antígenos, sendo capazes de ativar células T CD8+ *naive* em células T citotóxicas. Para isto, as células dendríticas necessitam encontrar um antígeno, migrar para os linfonodos e apresentar o antígeno para as células CD4+. Após o reconhecimento, as células CD4+ são ativadas e expressam uma molécula co-estimulatória, como CD40L, que pode se ligar ao seu receptor nas células dendríticas e induzir a sua maturação. As células

dendríticas maduras podem então ativar as células T CD8+. Ao infectar todos estes três tipos de células (CD4+, CD8+ e células dendríticas), o HTLV-1 pode desregular a atividade CTL resultante destas interações celulares (Ali et al, 1993; Hanon et al, 2000; Nagai et al, 2001).

Outro fator que parece ter implicação na patogênese da HAM/TSP é a presença da Tax extracelular no sistema nervoso central. Tax pode alcançar o meio extracelular por apoptose ou por secreção da célula infectada. Níveis de Tax extracelular contribuem para respostas hiper-ímunes e inflamatórias, e sua presença no sistema nervoso central, demonstrada em pacientes HAM/TSP (Cartier et al, 2005), pode disparar os diferentes mecanismos de patogênese da doença neurológica: ela pode induzir a produção de citocinas, tanto pelas células da resposta imune quanto pelas próprias células residentes do sistema nervoso central, causando a lise destas últimas e danificação do tecido neuronal. Livres no sistema nervoso central, também podem ser internalizadas por células apresentadoras de antígeno, desencadeando o processo de reconhecimento de Tax pelas células T CD8+ específicas e a lise das células expressando Tax ou auto-antígeno mimético no sistema nervoso central. Enfim, a produção de moléculas tóxicas ou lise celular específica poderia resultar em uma significativa danificação do tecido neuronal, e desenvolvimento da HAM/TSP (Lepoutre et al, 2009).

Uma outra proteína viral veio mais recentemente ser inserida no cenário da patogênese da HAM/TSP. Já tendo sido considerada como tendo um papel importante na patogênese da ATL, HBZ foi implicada na patogênese da HAM/TSP pela observação de que o nível do seu mRNA foi significativamente mais alto em pacientes com HAM/TSP do que em portadores saudáveis, correlacionando-se positivamente com a carga proviral. A expressão do transcrito para HBZ por células infectadas foi milhares de vezes mais alta que a

expressão de mRNA para tax nos pacientes com HAM/TSP e nos portadores saudáveis, e também correlacionou positivamente com o nível de neopterinina no fluido cerebro-espinhal, sendo esta um marcador de ativação imune celular usada para monitorar a atividade da doença e a eficácia do tratamento da HAM/TSP (Saito et al, 2009). Os resultados deste estudo sugeriram que o nível de mRNA para HBZ possa ser usado como um marcador para avaliar a progressão da doença neurológica e como um marcador alternativo para prever a longo termo o desfecho ou não em HAM/TSP. Nós verificamos que o nível de expressão do mRNA de HBZ, mas não de tax, foi significativamente associado com a desabilidade motora nos pacientes com HAM//TSP (Andrade et al, 2013).

Um marcador de risco para doenças associadas ao HTLV-1: a carga proviral

Diferente do HIV existe pouca partícula do HTLV-1 livre no plasma, de modo que a medida da carga viral na infecção pelo HTLV é a chamada carga proviral, que é o número de cópias de DNA proviral por um determinado conjunto de células, ou seja, a proporção de células infectadas que carregam um provírus. É importante salientar que a ausência ou baixa formação de partículas virais não significa que o HTLV não esteja se expressando nas células infectadas. Existem evidências de que linfócitos naturalmente infectados com HTLV-1 contêm persistente replicação viral, com expressão de antígenos (Hanon et al, 2000). Apesar da baixa viremia, o HTLV-1 pode ser transmitido célula-célula através de partículas livres, como ocorre em células dendríticas. Além disso, a expressão de proteínas virais e replicação do seu genoma nas células infectadas permite a transmissão do HTLV para outras células através diferentes formas: formação de “sinapses” celulares, sem necessidade de produção de novas partículas virais, formação de condúites celulares e de biofilmes virais na superfície das células (Igakura et al, 2003, Pais-Correa et al, 2009, Van Prooyen et al, 2010, Pique & Jones, 2012).

A carga proviral do HTLV-1 é na maioria das vezes medida em células mononucleares do sangue periférico (PBMC), e é caracteristicamente alta quando comparada à infecção por outros vírus. Embora os números variem muito de um indivíduo para outro, a média da carga proviral num portador saudável é significativamente mais baixa que em pacientes com ATL, HAM/TSP ou outras doenças de caráter inflamatório (veja Quadro 2), embora existam sobreposições de valores entre os grupos assintomáticos e sintomáticos.

Além de ser um determinante importante para a patogênese da HAM/TSP, uma carga proviral elevada também parece ter importância no desenvolvimento da uveíte (Ono et al, 1995 e 1998) e artrite reumatóide (Yakova et al, 2005). No contexto da ATL, uma condição associada com uma carga proviral aumentada também é considerada para ser um estágio intermediário, e é frequentemente complicada por infecção oportunista, como *estrongiloidíase* ou *micose*.

Quadro 2 – Variação da carga proviral do HTLV-1 em portadores assintomáticos e em pacientes com ATL e doenças inflamatórias neurológicas (HAM/TSP) ou extraneurais.

Carga proviral HTLV-1		Referência
Assintomático	ATL	
3,01%	1,72 - 153%	Kamihira et al, 2003
2,71% (sem flower cell)		
3,84% (com flower cell)		
0 - 30,7% (média: 3,2%)	15,8 - 239,8% (média: 88,3%)	Hishizawa et al, 2004
	Uveíte	
<1%	3,84%	Ono et al, 1995
	Artrite reumatóide	
0 - 9,7% (média: 1,01%)	0,1 - 37,3% (média: 6,74%)	Yakova et al, 2005
	Doença do tecido conectivo	
	0,15 - 41,1% (média: 12,08%)	
	HAM/TSP	
1,55%	14%	Tosswill et al, 1998
0,8 - 3,8% (média: 1,1%)	3,1 - 8,5% (média 5,6%)	Hashimoto et al, 1998
ND - 24,85% (mediana: 0,34%) ¹	0,01 - 29,42% (mediana: 5,44%)	Nagai et al, 1998
ND - 20,79% (mediana: 3,32%) ²		
0,07 - 6,3%	3,7 - 19,3%	Wattel et al, 1992
0,04 - 8%	2 - 20%	Kubota et al, 1993
3,91% (sem <i>S. stercoralis</i>)	-----	Satoh et al, 2002
15,3% (com <i>S. stercoralis</i>)		
0,05 - 47,56% (mediana: 2,71%)	0,05 - 53,6% (mediana: 6,79%)	Montanheiro et al, 2005
0 - 0,86% (mediana: 0,79%)	0,1 - 46,1% (mediana: 8,13%)	Olindo et al, 2005
	1,2 - 37,5% (mediana: 12,86%) ³	
	0,1 - 46,1% (mediana: 6,8%) ⁴	
2,51 - 16,23% (mediana: 5,61%)	13,85 - 29,14% (mediana: 17,83%)	Adaui et al, 2006
0 - 13,8% (mediana: 1%)	0 - 44,6% (mediana: 6,3%)	Silva et al, 2007
	Outras anormalidades neurológicas⁵	
	0 - 13,9% (mediana: 5,3%)	

ND- não detectável; 1- portadores assintomáticos sem parentesco com pacientes HAM/TSP; 2- portadores assintomáticos com parentesco com pacientes HAM/TSP; 4- pacientes com rápida progressão da HAM/TSP; 5- pacientes com lenta progressão da HAM/TSP; 6- neuropatia periférica isolada, déficit cognitivo brando isolado, disfunção urinária isolada.

Alguns aspectos interessantes podem ser observados no Quadro 2 em relação à carga proviral nos portadores assintomáticos. No trabalho de Kamihira e colaboradores (2003), os portadores assintomáticos que apresentavam células tipo “flower cell” apresentaram

maior carga que aqueles assintomáticos sem estas células atípicas. “Flower cells” são características de ATL (veja capítulo 9, sobre a ATL), e este resultado indica que o acompanhamento da presença e frequência de células atípicas nos portadores assintomáticos pode ser importante para a avaliação de risco de desenvolvimento de ATL. No estudo desenvolvido numa coorte japonesa (Nagai et al, 1998), foi observado um nível maior (próximo de 9 vezes) da carga proviral nos portadores assintomáticos que eram familiares de pacientes com HAM/TSP (média de 3,21%), comparado com os assintomáticos que não tinham parentes com esta doença (0,34%), sugerindo que fatores genéticos do hospedeiro devem contribuir para a replicação do HTLV-1 *in vivo*, sendo pois importantes na determinação da susceptibilidade ou resistência ao vírus. E numa outra avaliação com portadores assintomáticos (Satoh et al, 2002), a co-infecção por HTLV-1 e *Strongiloides stercoralis* elevou consideravelmente a carga proviral como resultado de uma extensiva proliferação de um número restrito de clones infectados com o vírus (expansão oligoclonal). As evidências indicam que a infecção repetitiva por *S. stercoralis* torna-se um cofator importante no desenvolvimento de ATL.

O nível de carga proviral do HTLV também é importante na transmissão sexual ou vertical do vírus, além do tempo de exposição ao fator de risco (relação sexual ou aleitamento materno).

Num estudo investigando a transmissão sexual, foi mostrado que a transmissão sexual do HTLV-1 do homem para a mulher está altamente associada com a carga proviral. Foi observado que a média do número de cópias provirais nos homens transmissores foi de 85,85%, enquanto que os não transmissores tinham em média 0,98% (Kaplan et al, 1996). O risco da transmissão também foi associado com a duração da relação, sugerindo que o contato sexual repetido aumenta a probabilidade da transmissão viral. Em outro estudo que

acompanhou por 10 anos casais com um parceiro portador, os dois casos detectados de transmissão do HTLV-1 se deu através de parceiros com maior carga proviral em relação aos que não transmitiram a infecção (Roucoux et al, 2005).

A transmissão do HTLV-1 da mãe para o filho, através do aleitamento materno, também tem como fator de risco a elevada carga proviral da mãe, assim como altos títulos de anticorpos anti-HTLV-1 (Yoshinaga et al, 1995; Ureta-Vidal et al, 1999).

Quais os parâmetros influenciam a carga proviral e como ela se comporta ao longo da infecção pelo HTLV ainda são questões não completamente resolvidas. Abaixo, nós discutiremos alguns aspectos em relação à carga proviral.

Carga proviral x idade e sexo

Alguns estudos mostraram que a idade do portador parece não influenciar a carga proviral, de modo que não há diferença significativa entre a carga proviral de portadores assintomáticos ou sintomáticos jovens ou idosos (Nagai et al, 1998; Matsuzaki et al, 2001; Olindo et al, 2005). No entanto, Iwanaga e colegas (2010) observaram que portadores assintomáticos e sintomáticos com idade entre 40 e 59 anos têm carga proviral significativamente maior que aqueles com idade inferior a 40 anos. Em nosso estudo com portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP da coorte GIPH, nós observamos ausência de correlação significativa entre a carga proviral e a idade, e também com a idade no início da doença ou duração da doença (Furtado et al, 2012).

Em relação ao sexo, os dados são controversos. Nos portadores assintomáticos, parece que não há diferença significativa da carga em relação ao sexo masculino e feminino. Mas nos pacientes HAM/TSP, Nagai e colegas (1998) descreveram uma carga proviral significativamente maior nas mulheres quando comparada aos pacientes masculinos. Já em

estudo (Olindo et al, 2005), foi descrito que pacientes HAM/TSP masculinos apresentaram uma carga proviral significativamente maior que pacientes do sexo feminino. Na coorte GIPH, o nível de carga proviral não foi significativamente diferente entre homens e mulheres do grupo assintomático, e nem entre homens e mulheres do grupo de pacientes com HAM/TSP (Furtado et al, 2012).

Flutuação da carga proviral

Pouco é conhecido sobre a flutuação da carga proviral ao longo da infecção pelo HTLV-1 e na patogênese das doenças associadas. Considera-se que a carga proviral em cada indivíduo seja relativamente estável na maior parte do tempo ao longo da infecção. É provável que um equilíbrio dinâmico em cada portador seja alcançado pelo balanço entre o aumento das células infectadas pelo HTLV-1 e a taxa de sua eliminação pela resposta imune contra o vírus.

Nos pacientes com HAM/TSP, a flutuação da carga proviral tem sido observada em função do tratamento com corticosteróides (Matsuzaki et al, 2001; Takenouchi et al, 2003) ou com drogas antiretrovirais (Taylor et al, 1999; Machuca & Soriano, 2000), ou correlacionada com a piora clínica, embora em alguns pacientes sejam observadas trocas na carga proviral sem qualquer alteração nos seus graus de desabilidade motora (Takenouchi et al, 2003).

Na ATL, também há relato de flutuação da carga proviral devido ao alo-transplante de células tronco usado como tratamento, com queda após o transplante e posterior aumento. Uma elevação da carga proviral foi observada em alguns pacientes antes da recidiva da doença (Hishizawa et al, 2004).

Nós estudamos a flutuação da carga proviral no sangue periférico de portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP participantes da coorte GIPH, considerando

uma variação de pelo menos 0,5 log da carga proviral entre a primeira e última amostra como uma flutuação relevante, e verificamos que a carga proviral do HTLV-1 foi mais estável nos portadores assintomáticos (70,4% deles) que nos pacientes com HAM/TSP (64,3%). Foi interessante observar que todos os pacientes com HAM/TSP com uma alta carga proviral que mostraram flutuação em seu nível tenderam a diminuir a carga, exceto um, enquanto que aqueles pacientes com alta carga proviral tenderam a mostrar aumento na carga. Por outro lado, todos os portadores assintomáticos com flutuação da carga proviral diminuiram seus níveis na última amostra coletada. Esses resultados indicam que esses indivíduos ainda não tinham alcançado um nível estável de carga proviral, e mostraram uma tendência para alcançar um equilíbrio típico de seus estados clínicos. É importante enfatizar que alguns portadores assintomáticos com alta carga proviral vêm mantendo altos níveis de células infectadas por um longo tempo (mais de 10 anos) sem mostrar progressão para doença. Assim, pode ser mais importante monitorar a carga proviral em intervalos mais curtos em portadores que apresentem um aumento relevante de carga proviral do que aqueles que têm uma carga proviral estável, mesmo que em altos níveis (Furtado et al, 2012).

Carga proviral na HAM/TSP

Numa avaliação de pacientes japoneses com HAM/TSP, Matsuzaki e colaboradores (2001) mostraram que pacientes que eram mais velhos no início da doença (idade maior que 65 anos) tendiam a ter maiores cargas provirais que os pacientes mais jovens, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Nos pacientes acompanhados por 10 anos, a carga proviral flutuou com os tratamentos para HAM/TSP, apesar de nenhum aumento significativo ter ocorrido. A carga proviral correlacionou com a progressão da doença, especialmente com a fraqueza muscular. Considerando todos os pacientes, houve

correlação do número de cópias provirais com o título de anticorpos anti-HTLV-1 no fluido cérebro-espinhal, mas não com o título observado no soro. Em conjunto, os dados apresentados sugeriram que a carga proviral não podia ser diretamente e imediatamente relacionada aos sintomas clínicos nos pacientes HAM/TSP, mas poderia ser relacionada ao início da doença e à sua progressão. Confirmando estes dados, Takenouchi e colegas (2003) também mostraram que em 83% dos pacientes HAM/TSP com piora clínica, a carga proviral apresentava-se aumentada durante a piora ou precedia este momento. Além disso, um estudo em outra coorte de pacientes com HAM/TSP (Martinica, Ilhas Francesas) mostrou uma carga proviral significativamente mais alta nos pacientes com progressão rápida de HAM/TSP, do que naqueles com progressão lenta (Olindo et al, 2005). Nós observamos nos pacientes com HAM/TSP da coorte GIPH que a média da carga proviral não foi estatisticamente diferente entre pacientes com e sem bexiga neurogênica, intestino neurogênico, ou dor neuropática. Assim, apesar da importância desses sintomas clínicos para o diagnóstico da HAM/TSP e avaliação da sua progressão, eles não mostraram correlação com a carga proviral no sangue. Por outro lado, a carga proviral foi significativamente maior em pacientes cadeirantes do que naqueles capazes de andar sem auxílio, e também foi maior em pacientes com lesões mais severas da corda espinhal. Juntos, esses dados sugerem que a carga proviral está associada com a lesão espinhal, mas não com a função autônoma (Furtado et al, 2012).

Os dados atuais sugerem que monitorar a carga proviral nos pacientes com HAM/TSP é útil como um marcador da lesão espinhal e progressão para a desabilidade motora, mas a carga proviral não pode ser diretamente relacionada aos sintomas clínicos.

Embora a carga proviral do HTLV-1 medida no sangue periférico esteja associada com HAM/TSP, ela não é por si só uma condição capaz de diagnosticar ou de dar prognóstico

para esta patologia, visto que alguns pacientes com HAM/TSP apresentam uma baixa carga proviral, principalmente aqueles com idade acima de 60 anos ao início da doença, assim como alguns portadores assintomáticos apresentam alta carga proviral (Nagai et al, 1998; Matsuzaki et al, 2001; Furtado et al, 2012).

A avaliação da carga proviral no fluido cérebro-espinhal (CSF) vem se mostrando como uma ferramenta que melhor define a patogênese da HAM/TSP. Na HAM/TSP, células infectadas com HTLV-1 presentes no compartimento do sistema nervoso central (SNC) são consideradas importantes na patogênese da doença, por disparar uma resposta inflamatória local. A presença constante destas células neste compartimento por migração de células infectadas que circulavam no sangue periférico, e pela sua proliferação neste compartimento, gera uma resposta inflamatória crônica local pela estimulação constante de uma resposta imune antiviral. Isto é sugerido pelas observações de que há maior correlação entre a carga proviral no CSF do que com a carga medida no sangue periférico e a manifestação clínica da HAM/TSP (Takenouchi et al, 2003; Lezin et al, 2005). Já foi mostrado que a carga proviral no CSF foi significativamente maior que a carga no sangue periférico nos pacientes HAM/TSP, enquanto que nos portadores assintomáticos elas foram similares. Além disso, a carga no CSF foi significativamente diferente entre os pacientes HAM/TSP e portadores assintomáticos, sempre maior que 10% nos pacientes e menor que 10% nos portadores, ou seja, não houve sobreposição de valores entre os dois grupos (Lezin et al, 2005). Estes dados sugerem que a carga medida no CSF possa ser usada como um novo parâmetro de diagnóstico da HAM/TSP.

Como discutido anteriormente, o HTLV-1 tem capacidade de ativar a expressão de moléculas de adesão na superfície celular e favorecer a transposição da barreira hematoencefálica pelas células infectadas. Takenouchi e colegas (2003) descreveram que a taxa da

carga proviral nas células do CSF por células do sangue periférico foi significativamente mais elevado nos pacientes com estágio progressivo de HAM/TSP quando comparado àqueles numa fase estável, e também foi maior nos pacientes com menor tempo de doença. Isto sugere que a carga proviral no CSF aumenta no início e desenvolvimento da HAM/TSP ou de acordo com a piora clínica, e diminui até alcançar um estado de estabilidade.

Diante dos diferentes dados publicados, foi proposto um modelo de evolução da carga proviral do HTLV-1 na patogênese da HAM/TSP (Figura 9) (Grant et al, 2002). Durante a infecção primária, a carga proviral no sangue periférico seria alta, com um pico momentâneo, seguido por uma queda que se manteria equilibrada sobre o período de latência clínica. Dependendo da efetividade da resposta imune do hospedeiro em manter esta carga equilibrada, o portador permaneceria assintomático. Se esta carga sair do equilíbrio e aumentar continuamente, o portador desenvolveria HAM/TSP. Após instalação da doença, a carga diminuiria e alcançaria um novo platô, mantendo-se relativamente estável ao longo da doença. A invasão da medula óssea por células infectadas pelo HTLV, e o aumento contínuo da população infectada neste compartimento corresponderia com a progressão clínica da HAM/TSP.

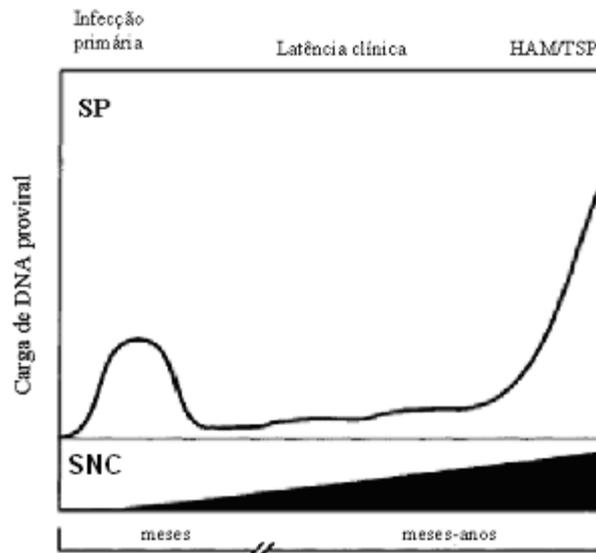


Figura 9 - Modelo de evolução da carga proviral do HTLV-1 no curso da infecção. Enquanto a carga proviral do HTLV-1 no sangue periférico (SP) permaneceria relativamente estável ao longo da infecção, o aumento progressivo da carga proviral no sistema nervoso central teria (SNC) teria como desfecho a HAM/TSP. Adaptado de Grant et al, 2002.

Eventos que determinam o desfecho da infecção pelo HTLV-1

Estudos sugeriram que o desfecho da infecção pelo HTLV-1 com desencadeamento ou não de doença dependeria sobre a porta de entrada do vírus (Figura 10) (Grant et al, 2002). Se a transmissão viral se der via mucosa, como no aleitamento materno, a população alvo seria primariamente composta por células apresentadoras de antígenos (APC). Nestas células, a expressão de genes virais ocorreria apenas em baixos níveis, induzindo, portanto, uma fraca resposta imune do hospedeiro. Já se o vírus tiver como porta de entrada o sangue periférico, a população alvo de infecção seria principalmente composta por células T CD4+ e CD8+. Estas células permitiriam um alto nível de expressão de genes virais, induzindo assim uma forte resposta imune anti-HTLV. Como estas células migram naturalmente para a medula óssea, como parte do sistema de vigilância imune, poderia ocorrer a invasão de células infectadas na medula, com infecção de outras células, inclusive células progenitoras CD34+. Fatores ambientais, virais e do hospedeiro seriam importantes em manter a

latência clínica. Dependendo da efetividade da resposta imune específica para o vírus em controlar a carga proviral e mantê-la num estado equilibrado, o portador permaneceria assintomático. Senão, se esta carga aumentar, ele desenvolveria ATL, ou HAM/TSP. Uma das diferenças entre ATL e HAM/TSP está na indução de uma resposta imune fraca ou forte. No caso da ATL, a fraca resposta imune permitiria a expansão clonal das células infectadas, com acúmulo de mutações e transformação celular. No caso da HAM/TSP, a resposta imune seria forte, mas incapaz de controlar a carga proviral, ou seja, ela não seria efetiva. Esta resposta tornar-se-ia então contínua e exacerbada, favorecendo o desencadeamento da própria HAM/TSP. Portanto, o controle da carga proviral no período de latência clínica seria um evento chave na determinação do rumo das doenças associadas ao HTLV.

Assim, embora todos os eventos que levam o indivíduo portador do HTLV-1 permanecer no estado assintomático ou desenvolver doença hematológica ou de caráter inflamatório não sejam conhecidos, o nível de expressão viral, a invasão de células infectadas a outros compartimentos corporais, e a efetividade da resposta imune durante toda a infecção são considerados fatores importantes para determinar o nível da carga proviral e o risco de desenvolvimento de doença associada ao HTLV-1 (Figura 11).

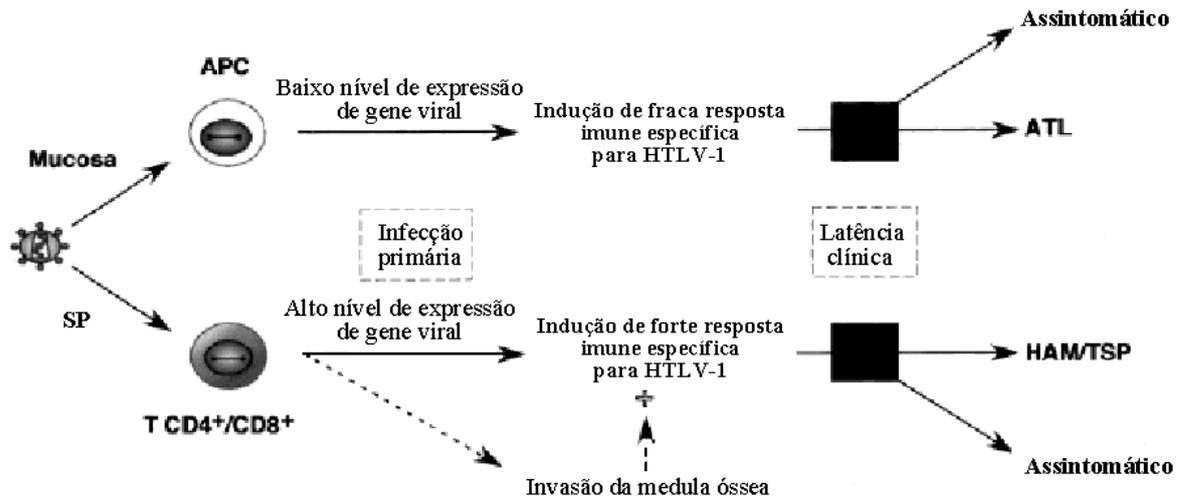


Figura 10 - População alvo na infecção primária pelo HTLV-1 e consequência para a patogênese. O desfecho da infecção pelo HTLV-1 com desencadeamento ou não de doença dependeria sobre a porta de entrada do vírus e a efetividade da resposta imune em controlar o nível das células infectadas. Adaptado de Grant et al, 2002.

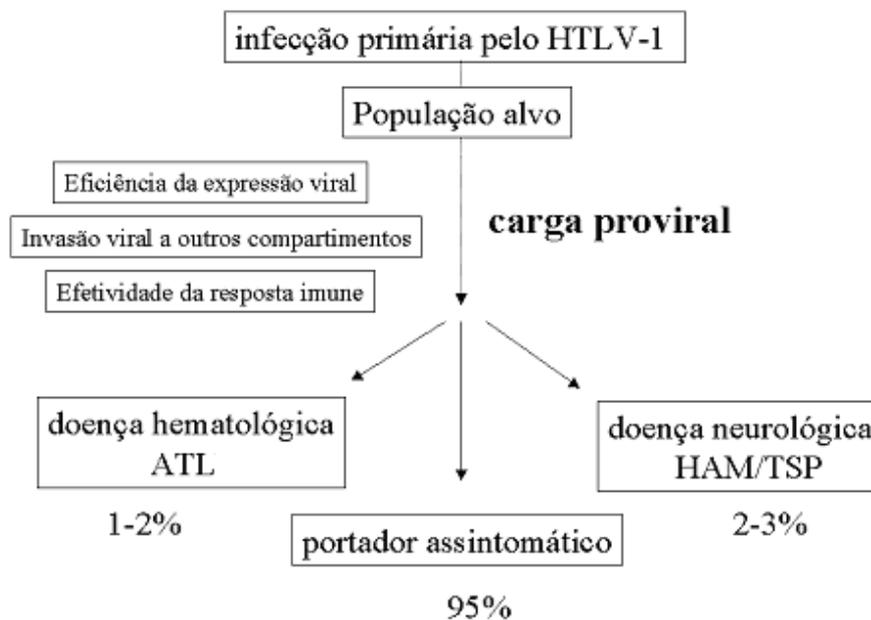


Figura 11 – Potencial patogênico do HTLV-1. O nível de expressão viral, a invasão de células infectadas a outros compartimentos corporais, e a efetividade da resposta imune durante toda a infecção são considerados fatores importantes para determinar o nível de carga proviral e o risco de desenvolvimento de doença associada ao HTLV-1.

Diagnóstico laboratorial do HTLV

Ester Cerdeira Sabino

Silvia Maia Farias de Carvalho

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV baseia-se na detecção de anticorpos específicos contra o vírus. Como os retrovírus integram-se ao genoma do hospedeiro e permanecem na célula infectada até a sua morte, considera-se que uma infecção por um retrovírus seja por toda a vida, entretanto, o vírus pode permanecer no indivíduo com uma replicação muito baixa.

Os métodos sorológicos para diagnóstico da infecção podem ser classificados em duas categorias: os testes de triagem e os de confirmação.

Os ensaios de triagem detectam anticorpos contra o HTLV-1 e HTLV-2, porém ao serem usados em população de baixo risco como doadores de sangue, o valor preditivo positivo pode ser muito baixo, sendo necessária a confirmação do resultado por meio dos ensaios confirmatórios, que detêm maior especificidade e que podem também discriminar a presença de anticorpos específicos contra o HTLV-1 ou HTLV-2.

Assim, é importante para o clínico entender os conceitos de sensibilidade, especificidade e dos valores preditivos positivos e negativos. A sensibilidade e especificidade de um método dependem das características do ensaio. Os valores preditivos dependem também da prevalência da infecção na população estudada. Em população de baixo risco, mesmo usando testes de alta sensibilidade e especificidade, o valor preditivo positivo (chance de uma amostra reativa indicar doença) é muito baixo. Por exemplo, em bancos de sangue

apenas 10 a 50% das amostras reativas no teste de triagem são confirmados posteriormente (Salles, 2003).

Testes de Triagem

O teste mais utilizado na triagem sorológica do HTLV é o ensaio imunoenzimático (EIA), onde antígenos específicos são adsorvidos a uma placa de poliestireno e a reação é revelada após a incubação do soro do indivíduo e de um conjugado anti-Ig humana marcado com uma enzima. A reação é definida como positiva, dependendo da intensidade da cor gerada pela enzima, que é medida em densidade ótica (D.O.), através de um espectrofotômetro, a partir de um valor de corte definido ou “cut-off” (C.O.). Alguns laboratórios consideram valores de DO/CO entre 0,9 a 1,1 como inconclusivos ou zona cinza. Em geral quanto mais alta a relação de DO/CO, maior a chance do indivíduo ser verdadeiro positivo. Mas podem existir resultados falso-positivos em amostras com DO/CO alta.

O EIA é simples e possui boa sensibilidade. Os testes de primeira geração usavam na fase sólida apenas o lisado de células infectadas com HTLV-1 purificado. Nos testes de segunda geração, proteínas recombinantes e/ou peptídeos sintéticos do envelope viral foram adicionados como antígeno, aumentando a sensibilidade principalmente para o HTLV-2 (Rudolph et al, 1993; Liu et al, 1999; Poiesz et al, 2000). Os testes mais contemporâneos utilizam apenas proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos, conseguindo com isso melhorar a especificidade. Também foram incluídas proteínas específicas para o HTLV-2, na tentativa de aumentar a sensibilidade para este agente (Andersson et al, 1999; Thorstensson et al, 2002).

O EIA é um teste rápido, que pode ser automatizado e realizado em grande escala, sendo o teste de escolha para triagem de doadores de sangue. Entretanto, não é capaz de diferenciar

a infecção por HTLV-1 ou II, em virtude da significativa homologia nas proteínas estruturais entre os dois vírus.

Se o teste inicial de triagem for reativo, ele deve ser repetido e as amostras com resultados repetidamente reativos devem ser submetidas a um teste confirmatório.

Reações de Aglutinação

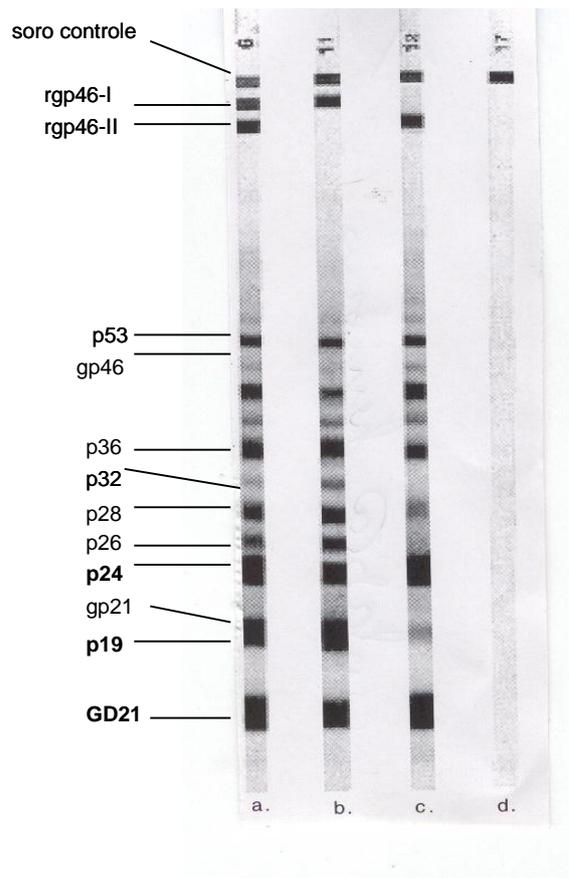
As reações de aglutinação caracterizam-se pela utilização de partículas de gelatina e/ou de látex sensibilizadas com antígenos virais inativados. Estão baseadas no princípio de que as partículas sensibilizadas aglutinam-se na presença de anticorpos anti-HTLV que se encontram no soro ou plasma de indivíduos infectados (Fujino et al, 1991). Esses testes apresentam alta sensibilidade, são de fácil e rápida execução e não requerem equipamentos. Porém, pelo mesmo motivo dos testes de EIA, podem gerar resultados falso-positivos e não são capazes de discriminar o HTLV-1 do HTLV-2.

Testes confirmatórios

Não existe um teste padrão ouro para HTLV. Todos os testes confirmatórios têm limitações o que dificulta a orientação do indivíduo reativo.

O ensaio mais utilizado é o teste de Western Blot (WB) (Lal et al, 1992) (Figura 1). Nele, os antígenos virais obtidos a partir de culturas de células infectadas, são submetidos a uma eletroforese em gel de poliacrilamida, que permite a separação das proteínas virais de acordo com o seu peso molecular. Este material é transferido para um papel de nitrocelulose, que posteriormente, é cortado em tiras.

Figura 1 – Teste de Western Blot para HTLV



Padrões de interpretação do Western Blot:

- a. Amostra positiva para HTLV-1 e HTLV-2**
- b. Amostra positiva para HTLV-1**
- c. Amostra positiva para HTLV-2**
- d. Amostra negativa para HTLV**

Na tabela 1, estão descritas as bandas normalmente visualizadas no teste de Western Blot.

Esta reação é semelhante a um teste de ELISA, pois o soro do indivíduo é incubado juntamente com as tiras que contêm as frações protéicas e, em seguida, é adicionado um conjugado anti IgG humana, ligado a uma enzima que agirá sobre o seu substrato, precipitando-o após uma reação de oxi-redução. No final da reação, bandas são visualizadas sobre a fita de nitrocelulose.

Tabela 1 – Proteínas do HTLV usadas no critério de interpretação do teste de Western Blot.

Banda	Gene	Características
rgp46	<i>env</i>	Proteína recombinante da gp46
gp46	<i>env</i>	Proteína de superfície
gd21	<i>pol</i>	Proteína recombinante que corresponde a uma parte da gp21
gp 21	<i>env</i>	Proteína de transmembrana
p24	<i>gag</i>	Proteína do capsídeo viral
p19	<i>gag</i>	Proteína da matriz viral

Não existe um consenso internacional para a interpretação dos testes de WB. A

Organização Mundial de Saúde adotou o critério que inclui a reatividade para uma proteína da região *gag* (p19 e p24) e para uma proteína do envelope viral (gp46 e gp 21), para que uma amostra seja considerada positiva.

No WB da empresa Genelabs Diagnostics (Singapore) proteínas recombinantes (rgp46-I ou rgp46-II) foram adicionadas, permitindo a diferenciação entre HTLV-1 e 2.

Algumas amostras podem ter resultado positivo no WB, sem diferenciação entre o tipo I e II (positivo não tipado). Quando uma amostra reage com uma das proteínas, porém não completa o critério de positividade, seu resultado é considerado “indeterminado”.

Dependendo do teste utilizado na triagem sorológica, a porcentagem de resultados indeterminados pode ser muito alta. A grande maioria destes indivíduos não está infectada (Carvalho et al, 1999; Cesare et al, 1999; Lu & Chen, 2003; Yao et al, 2006) . Por outro lado, alguns indivíduos infectados, com PCR positiva, não possuem resposta sorológica completa e podem apresentar um resultado de WB indeterminado. Isto acontece

principalmente em indivíduos imunossuprimidos ou em indivíduos infectados pelo HTLV-

2. Outra razão para WB indeterminado é soroconversão ou a presença de cepas virais divergentes.

É possível ter casos falso-positivos no WB, particularmente com reatividade para p19 e rgp21. O alto custo dos testes de WB dificulta sua utilização mais ampla.

Outro teste que pode ser utilizado como confirmatório, é a Imunofluorescência indireta (IFI), cuja sensibilidade e especificidade são altas, porém a leitura depende da habilidade do técnico. Ao contrário do WB, a reação de IFI não identifica anticorpos contra antígenos virais específicos; uma reação positiva indica apenas a presença de anticorpos contra o HTLV.

Um teste promissor desenvolvido posteriormente é o teste de Imunoblot onde proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos são adsorvidos a uma fita de nitrocelulose. Este teste é muito semelhante ao teste de WB, com a vantagem de conter apenas proteínas específicas. O poder de discriminação parece ser melhor, com um menor número de resultados indeterminados (Sabino et al 1999, Thorstensson et al 2002), porém como o WB o custo do teste também é alto.

Testes moleculares

Após infecção, o HTLV integra-se ao DNA da célula, sendo denominado como provirus. O HTLV, diferente do HIV, não apresenta viremia plasmática (presença de RNA viral circulante em grandes quantidades no plasma ou soro). Devido a esta característica o método mais adequado para o diagnóstico molecular do HTLV é a detecção do DNA proviral, através da reação em cadeia de polimerase (PCR) (Ehrlich et al, 1990; Liu et al, 1999).

A PCR (Figura 2) está baseada na amplificação exponencial de uma sequência genômica do DNA proviral, denominada de DNA alvo. Essa reação é dependente da presença da enzima Taq DNA polimerase, dos iniciadores ou *primers* e das bases nucleotídicas (A,T,C e G), que são essenciais para a construção das novas cópias do DNA alvo. O produto da reação pode ser observado por eletroforese dos fragmentos amplificados em suporte sólido, como gel de agarose ou poliacrilamida.

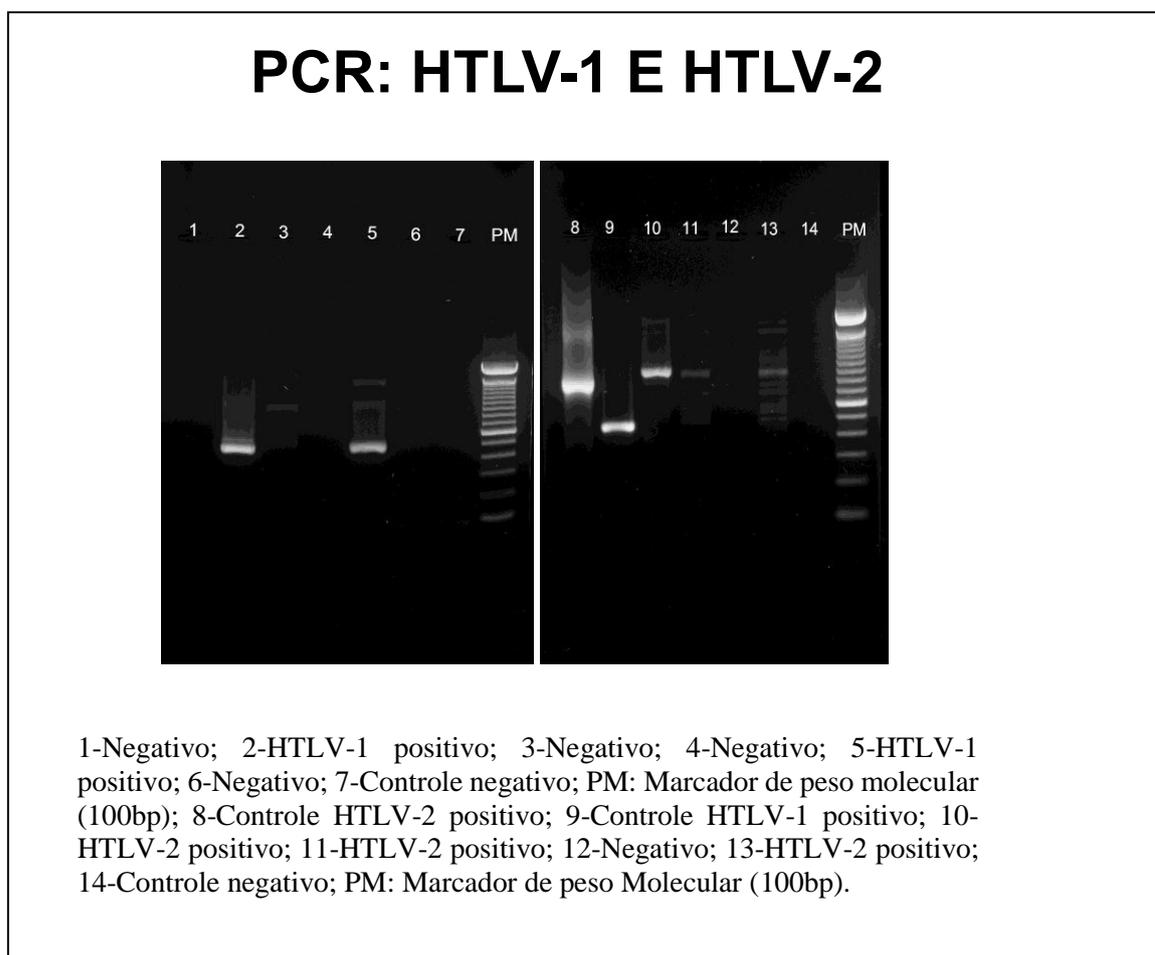


Figura 2 – PCR em gel de poliacrilamida para confirmação de HTLV-1 e 2.

Com a finalidade de aumentar tanto a sensibilidade como a especificidade, pode-se optar pela *Nested* PCR, em que é realizada uma segunda amplificação, utilizando como molde o

produto da amplificação anterior e um par de *primers* que se situe em posição interna ou flanqueada na sequência do DNA proviral à do par de *primers* consensuais empregados na primeira amplificação. A distinção entre os dois retrovírus pode ser feita tratando-se o produto da Nested PCR com enzimas de restrição, como por exemplo, a *Sau 3 A* e a *Taq I* e após digestão pelas enzimas, são obtidos fragmentos que são detectados após eletroforese em gel de agarose, corados com brometo de etídio e analisadas sob luz ultravioleta (Gallego et al, 2004).

Recentemente uma nova técnica de PCR foi desenvolvida denominada de PCR em tempo real. Através de sondas luminescentes ou utilizando corantes que se ligam a fita dupla de DNA é possível detectar o produto da PCR durante a sua síntese no próprio aparelho onde a reação de amplificação está acontecendo. Esta tecnologia, além de detectar, pode também quantificar o número de cópias presentes na amostra (Lee et al, 2004, Milley et al 2000).

Uma variação desta técnica é a PCR multiplex em tempo real quantitativa, na qual duas ou mais sequências alvo podem ser amplificadas, incluindo-se mais de um par de *primers* no mesmo tubo. Desenvolvida para detectar e quantificar os dois tipos virais, HTLV-1 e HTLV-2 na mesma reação, tem como vantagem o uso de uma tecnologia que reduz a possibilidade de contaminação cruzada e permite a amplificação de várias amostras na mesma corrida, sem a etapa de pós amplificação, diminuindo assim o tempo gasto e fornecendo bons resultados (Estes et al, 2002).

A PCR tem se tornado o método de referência para determinar o *status* de infecção e distinguir HTLV-1 de HTLV-2. É valiosa na caracterização de amostras não tipadas por sorologia e na resolução dos casos indeterminados nos testes de Western Blot. A PCR é também útil no diagnóstico precoce da transmissão mãe-filho, em crianças até dois anos,

uma vez que os testes sorológicos não podem ser indicativos de infecção, por causa da transferência passiva de anticorpos maternos. PCR é também usada para detectar infecção durante o período compreendido entre a exposição e a soroconversão.

Ainda não existe uma indicação formal para os testes quantitativos, mas estudos iniciais sugerem que cargas virais altas possam estar associadas à progressão da doença (Yamano et al, 2002).

Algoritmos Diagnósticos

Nas figuras 3, 4 e 5 estão descritos três algoritmos que podem ser utilizados na confirmação diagnóstica de HTLV-1/2.

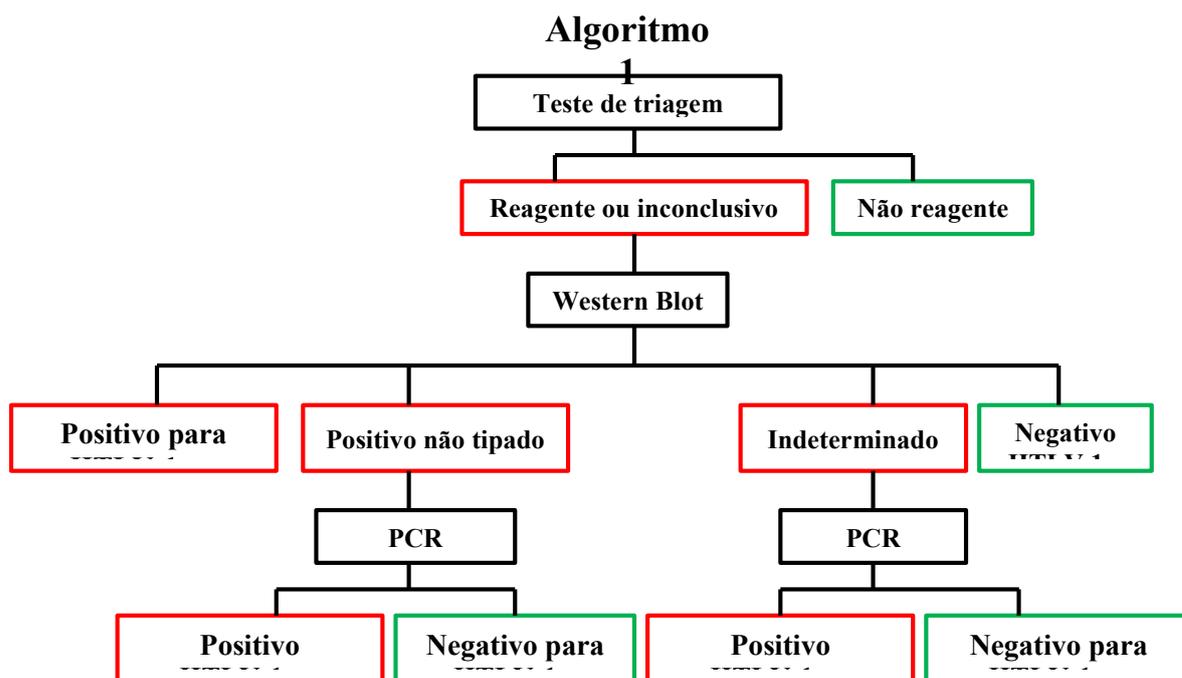


Figura 3– Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1 e 2, usando um teste de triagem, Western Blot e PCR.

Algoritmo 2

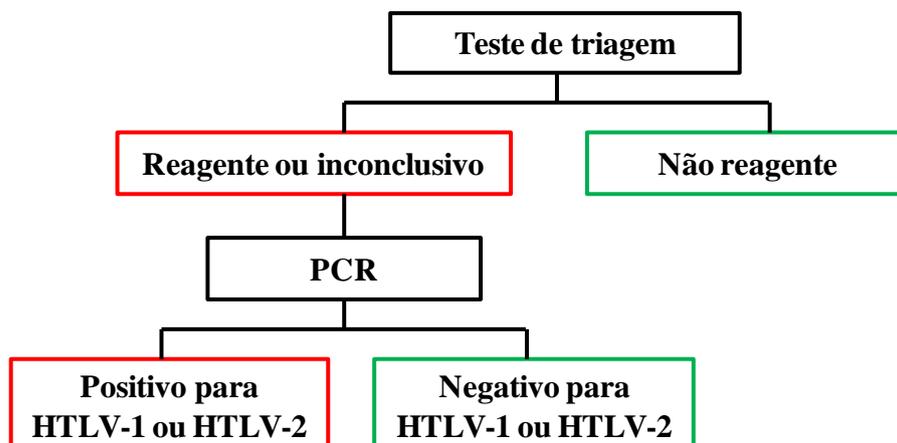


Figura 4 – Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1 e 2, usando um teste de triagem, e confirmação direta por PCR.

Algoritmo 3

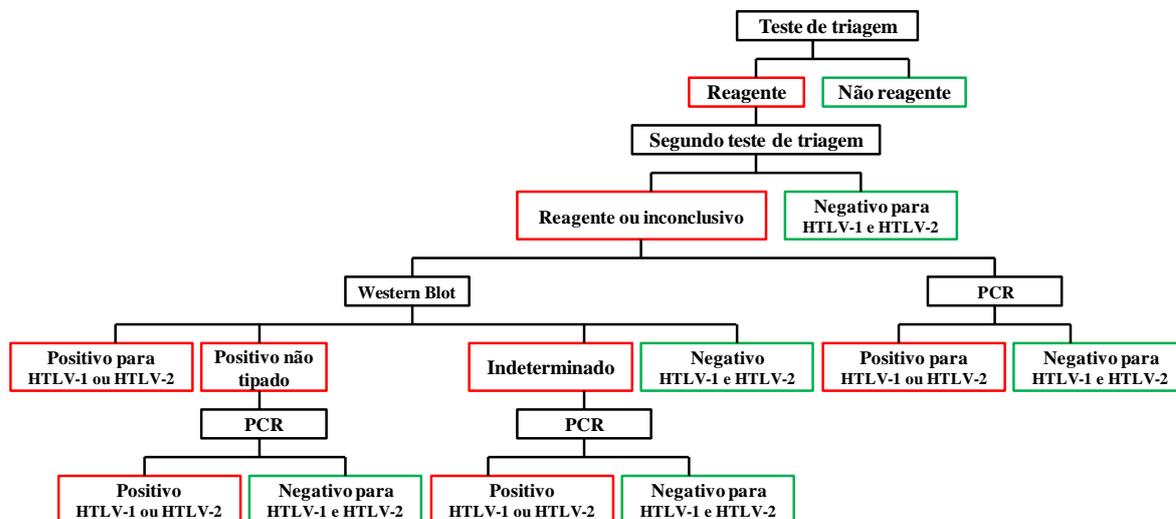


Figura 5 – Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1 e 2, usando um teste de triagem e Western Blot ou PCR como teste confirmatório.

Na figura 3, está descrito o algoritmo clássico. As amostras reativas no teste de triagem são submetidas ao WB. As amostras com padrão positivo, porém não tipadas ou

indeterminadas são submetidas à reação de PCR. O principal problema desse algoritmo é a frequência elevada de amostras indeterminadas no WB.

Na figura 4, está descrito um segundo algoritmo, onde as amostras reativas no teste de triagem são confirmadas diretamente com a técnica de PCR. A vantagem é que o teste de PCR é mais conclusivo e pode ser mais barato que o teste de WB. O principal problema é o fato de não existir teste comercial de PCR e a qualidade dos testes “in house” pode variar consideravelmente.

O algoritmo 3 sugere a utilização de um segundo teste de EIA, antes de se indicar o teste confirmatório. A vantagem deste algoritmo é diminuir o número de amostras para a realização do teste confirmatório. Neste algoritmo pode-se tanto fazer a opção pelo WB (algoritmo 1) como pela PCR (algoritmo 2). O uso sequencial de dois EIAs já foi testado por diversos autores e tem mostrado ser uma boa opção, especialmente para populações de doadores de sangue (Thorstensson et al, 2002; Seed et al, 2003).

O sistema imune na infecção crônica pelo HTLV: biomarcadores imunológicos de diagnóstico e monitoração de evolução e implicações no tratamento

Jordana G.A. Coelho-dos-Reis

Vanessa Peruhype-Magalhães

Olindo Assis Martins-Filho

Introdução

A infecção pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas (HTLV) podem apresentar diferentes manifestações clínicas durante a fase crônica. Embora a maioria dos indivíduos infectados permaneça assintomática durante toda a vida, cerca de 5-10% dos pacientes podem evoluir para doenças de natureza neoplásica (Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto – ATL) ou inflamatória-degenerativa (Mielopatia Associada ao HTLV/Paraparesia Espástica Tropical – HAM/TSP). Diversos estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de esclarecer os mecanismos envolvidos no processo de cronificação diferenciada na infecção pelo HTLV. Alguns estudos sugerem que a via de infecção pode ser determinante no direcionamento da natureza neoplásica/inflamatória-degenerativa da infecção crônica.

Considerando a natureza inflamatória de HAM/TSP, um grande número de trabalhos no campo da imunologia tem sido desenvolvido para a melhor compreensão dos prováveis mecanismos diretamente ligados ao desenvolvimento ou mesmo manutenção dessa desordem neurológica. Entretanto, mesmo com o grande número de trabalhos já realizados nessa área, os mecanismos patológicos promotores das lesões no tecido nervoso em

pacientes portadores de HAM/TSP ainda não estão bem esclarecidos.

Neste capítulo, será apresentado um detalhamento acerca da aplicabilidade de biomarcadores imunológicos em métodos de diagnóstico e monitoração da patogênese de HAM/TSP. Adicionalmente, serão abordados aspectos gerais das principais alterações imunológicas associadas aos mecanismos imunopatológicos que acompanham o estabelecimento/manutenção da HAM/TSP, com ênfase nas principais contribuições do Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV – GIPH – Fundação HEMOMINAS.

1. Biomarcadores de Diagnóstico Sorológico da Infecção pelo HTLV

A. Métodos sorológicos convencionais para o diagnóstico da infecção pelo HTLV

Os ensaios sorológicos para o diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 e 2 são baseados na detecção de anticorpos contra proteínas virais da matriz, capsídeo e nucleocapsídeo (p19, p24, p15) e do envelope (gp46 e p21) e dividem-se em dois grandes grupos: as reações de triagem sorológica e as reações confirmatórias. Alguns anticorpos anti-HTLV-1 reconhecem também antígenos do HTLV-2 e testes sorológicos de triagem não distinguem a infecção pelo vírus 1 e 2. Essa diferenciação é possível pelo teste de *western blot* (WB) e tem relevância clínica, uma vez que o tipo I está mais associado a doenças graves (Erichsen et al, 2009).

Ainda não se conhece bem o período de janela imunológica e a cinética dos títulos de anticorpos anti-HTLV ao longo da infecção. O período para soroconversão deve variar de acordo com a via de transmissão da infecção e com a carga viral recebida no evento de transmissão. A transmissão via transfusão sanguínea é considerada a mais eficiente e o receptor geralmente se soroconverte em dois meses, enquanto que para as outras de

soroconversão, pode demorar seis ou mais. Não existem relatos de portadores que apresentaram clareamento viral (Erichsen et al, 2009).

As metodologias mais empregadas para detecção de anticorpos anti-HTLV são descritas a seguir (ver também capítulo 3, sobre o diagnóstico laboratorial dessa infecção).

Testes de Triagem

- Testes imunoenzimáticos: testes de ELISA de terceira geração usam combinações de antígenos recombinantes (antígenos do envelope dos vírus HTLV-1 e 2 antígenos do capsídio dos vírus HTLV-1 e 2);
- Aglutinação de partículas de látex ou de gelatina (não utilizado no Brasil).

Testes Confirmatórios

- *Westen blot* ou *immunoblot*: são testes confirmatórios usados para testar amostras previamente positivas em testes de triagem. Em geral, empregam como substrato antigênico lisado viral do HTLV-1 acrescido de proteínas recombinantes do envelope do HTLV-1 e 2;
- Imunofluorescência Indireta: pouco utilizada no Brasil.

Para o diagnóstico sorológico do HTLV, recomenda-se o uso de um teste de triagem (imunoensaioenzimático), seguido de um teste confirmatório (WB) caso a amostra seja positiva (Erichsen et al, 2009).

Nos hemocentros brasileiros, segundo instrução da ANVISA (Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 153, de 14 de julho de 2004), emprega-se como teste de triagem sorológica para HTLV-1 e 2 o teste de ELISA e como teste confirmatório o WB (Erichsen et al, 2009).

O teste de ELISA pode ser positivo (reativo), negativo (não reativo) ou indeterminado (valor de absorbância próximo do valor de ponta de corte). Se for reativo, uma nova coleta é feita e a nova amostra é testada em duplicata. A reatividade em uma ou ambas dessas duplicatas implicará a realização de um teste confirmatório, o WB. Na reação de WB, a amostra será considerada:

- **Negativa**, se não houver qualquer reatividade para os antígenos virais presentes no teste;

- **Indeterminada**, se forem detectadas bandas específicas para o HTLV, mas que não preenchem o critério de soropositividade;

- **Positiva**, se apresentar reatividade para:

1) *gag* (p19 e p24) e *env* (gp21) – soropositivo para HTLV-1 ou 2 ou

2) *gag* (p19 com ou sem p24) e duas *env* (gp21 e gp46-I recombinante) – soropositivo para HTLV-1 ou

3) *gag* (p24 com ou sem p19) e duas *env* (gp21 e gp46-2 recombinante) – soropositivo para HTLV-2.

Portanto o teste de WB pode ser capaz ou não de distinguir entre o HTLV-1 e o HTLV-2.

Esta distinção é importante pela diferença no potencial patogênico dos dois vírus (Erichsen et al, 2009).

Além disso, casos indeterminados para HTLV podem ser resolvidos com o emprego de testes moleculares como a PCR (reação de polimerização em cadeia), os quais não dependem de resposta imunológica do hospedeiro, além de permitirem a discriminação da infecção pelo HTLV-1 ou 2 (Erichsen et al, 2009). Recentemente, também a PCR em tempo real vem sendo usada para detecção e quantificação do HTLV-1 e 2 (multiplex PCR

em tempo real), com eficiência de 98,8-101,2% e sensibilidade para detecção de 1 cópia de HTLV-1 e HTLV-2 (Waters et al, 2011) e sensibilidade de 99,4% (Andrade et al, 2010). Os autores sugerem o uso da PCR em tempo real como teste confirmatório do HTLV em bancos de sangue, em substituição ao WB por ser mais sensível, prático e de custo inferior ao WB.

B. Métodos sorológicos alternativos para o diagnóstico da infecção pelo HTLV

No contexto da resposta imune, a mielopatia associada à infecção pelo HTLV, pode ser considerado um estado autoimune caracterizado por uma resposta celular e humoral exacerbadas. Vários estudos têm demonstrado altos títulos de imunoglobulina, particularmente IgG anti-HTLV, no soro de pacientes infectados, incluindo portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP. Embora exista uma associação entre altos títulos de IgG anti-HTLV e a presença de HAM/TSP, são poucos os protocolos bem estabelecidos de testes sorológicos convencionais que permitem a avaliação da reatividade diferencial de anticorpos com aplicabilidade na monitoração da patogênese da infecção crônica. Biomarcadores são ainda necessários não apenas para o diagnóstico, mas também para a predição de pacientes em risco de desenvolver HAM/TSP. Dessa forma, o estabelecimento de métodos alternativos de diagnóstico laboratorial para identificar pessoas infectadas com HTLV-1, bem como, monitorar a progressão clínica na infecção crônica, ainda representa um grande desafio para a comunidade científica. Nesse contexto, o desenvolvimento de técnicas de alta sensibilidade e especificidade poderia ser uma contribuição significativa.

Recentemente, o Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração da Fundação Oswaldo Cruz em Minas Gerais iniciou, junto ao programa de inovação tecnológica em insumos diagnósticos, a busca de novas metodologias para os estudos

sorológicos na infecção pelo HTLV-1. Visando o estabelecimento de uma técnica com aplicação em ensaios semiquantitativos, a reação de imunofluorescência indireta foi a metodologia de escolha, empregando a citometria de fluxo para a detecção da reação antígeno-anticorpo. Esse método permite a análise paralela da reatividade de anticorpos IgG e suas subclasses em amostras individuais, num estudo comparativo, isento de variabilidades metodológicas e de sensibilidade e especificidade distintas devido a utilização de diferentes sistemas de detecção e revelação. Empregando essa metodologia, Coelho-Dos-Reis et al (2009), descreveram uma ferramenta imunológica aplicável no diagnóstico e monitoração prognóstica de indivíduos infectados pelo vírus HTLV-1, baseado na Reação de Imunofluorescência Indireta por Citometria de Fluxo. O procedimento consiste na utilização de células da linhagem MT-2, infectada pelo HTLV-1, como suporte antigênico em suspensão para a pesquisa da reatividade de anticorpos IgG empregando diluições seriadas de soros testes. Após a incubação, a reatividade de anticorpos anti-HTLV-1 ao suporte antigênico é revelada pela utilização de reagentes secundários (anti-IgG e anti-IgG1 humano fluorescentes). Os resultados desse estudo demonstraram que IgG1 detectado por citometria de fluxo é efetivo para o diagnóstico de pessoas infectadas pelo HTLV-1 com 97% de sensibilidade e 100% de especificidade. IgG e IgG1, apresentaram alta performance para distinguir pacientes com HAM/TSP de portadores assintomáticos, com 93 e 98% de sensibilidade, respectivamente. Adicionalmente, Coelho-dos-Reis et al (2009) desenvolveram um ensaio de WB empregando lisado de células MT-2 como fonte de antígenos virais, demonstrando uma alta reatividade para proteínas específicas (Gag e Env) especialmente, entre pacientes com mielopatia. Esses dados sugeriram que a detecção de IgG1 anti-HTLV-1 por citometria de fluxo e WB empregando lisado de células MT-2, são métodos sorológicos não

convencionais com elevado valor no diagnóstico da infecção pelo HTLV-1, bem como, ferramentas com aplicabilidade com propósitos de monitoração em patogênese.

Além dos trabalhos descritos acima (Souza et al, 2010), desenvolveram uma nova ferramenta diagnóstica empregando um sistema de expressão HTLV-1-Tax, em células eucariotas (linhagem de células Vero de rim de macaco), utilizando um vetor poxvirus. Nesse procedimento, células Vero são infectadas com vírus Vaccinia e transfectadas com o plasmídeo pLW44/Tax. Alíquotas de uma suspensão de células Vero infectadas/transfectadas são incubadas na presença de diluições seriadas da amostra teste e a reatividade de anticorpos anti-Tax revelada pela adição de reagente secundário anti-IgG humano conjugado a TRITC (fluorocromo vermelho) seguido de leitura em citômetro de fluxo. Os resultados demonstraram que pacientes portadores de HAM/TSP apresentam alta reatividade anti-Tax em comparação com indivíduos assintomáticos. Esse novo método não convencional representa um ensaio promissor para uso no diagnóstico e monitoração de indivíduos infectados pelo HTLV-1.

2. Biomarcadores de imunopatogênese na infecção pelo HTLV

Com o objetivo de facilitar o entendimento acerca das alterações imunológicas e da contribuição diferencial de subpopulações linfocitárias na patogênese de HAM/TSP será apresentada, inicialmente uma breve introdução com conceitos básicos em imunologia e sobre o papel de diferentes populações de linfócitos durante o estabelecimento de uma resposta imune contra vírus (Figura 1).

A. Conceitos básicos em imunologia viral

Durante infecção viral, o sistema imunológico fica exposto a uma complexa mistura de determinantes antigênicos derivados do vírus, respondendo a estes estímulos por meio de

complexas interações entre elementos celulares e moleculares. Nesse contexto, didaticamente, a resposta imune pode ser segregada em dois grandes pólos: um de natureza antígeno inespecífica (inata) e outro de caráter antígeno específica (adaptativa).

A resposta imune inata atua de maneira rápida e possui como principais elementos a ativação do complemento, a ação de fagócitos polimorfonucleares e mononucleares tais como neutrófilos e monócitos e a ativação de células NK. A resposta imune adaptativa aparece tardiamente em relação à resposta inata e possui como elementos fundamentais a ativação antígeno específica de linfócitos B, a produção de anticorpos, a ativação de subpopulações de linfócitos T: linfócitos T CD4⁺ (auxiliares) e linfócitos T CD8⁺ (citotóxicos) e a geração de memória imunológica.

Embora, durante infecção viral, os mecanismos da imunidade inata possuam um papel importante para o controle da infecção, em casos de infecção de natureza crônica, a imunidade adaptativa passa a ter um papel extremamente relevante, controlador das funções efetoras tanto da imunidade inata quanto da própria imunidade adaptativa. Assim, a seguir, serão abordados de forma breve os principais elementos relevantes no estabelecimento de mecanismos de imunidade adaptativa (Figura 1).

Ao entrar em contato com proteínas virais, os linfócitos B interagem com estruturas antigênicas dos vírus através de moléculas de superfície celular denominadas Receptores de Células B (BCR), também conhecidos como imunoglobulinas de membrana. Essas moléculas são capazes de interagir com os determinantes antigênicos, internalizando-os, iniciando assim um processo de interação celular subsequente com linfócitos T CD4⁺, que será descrito a seguir. Após a interação com os antígenos virais, os linfócitos B transformam-se em plasmócitos, que secretam imunoglobulinas (anticorpos) capazes de eliminar o antígeno por processo de neutralização ou opsonização. São conhecidas cinco

classes de imunoglobulinas, sendo elas IgG, IgM, IgD, IgE e IgA, bem como quatro subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) e duas subclasses de IgA (IgA1 e IgA2). Cada isotipo exibe um perfil único de funções efetoras e frequentemente um isotipo predomina na resposta a um dado antígeno. As diferenças nas propriedades biológicas das quatro subclasses de IgG humanas tem servido como estímulo para investigadores explorarem a resposta de subclasses a uma variedade de agentes infecciosos. As subclasses produzidas em resposta a diferentes organismos podem variar consideravelmente dependendo da natureza do antígeno. Por exemplo, a subclasse IgG1 responde primariamente em infecções virais e protozooses, enquanto IgG2 responde a polissacarídeos bacterianos. Na resposta a infecções por helmintos parece haver um predomínio da subclasse IgG4.

No contexto da resposta imune celular, os antígenos virais produzidos no meio intracelular são degradados por um sistema de enzimas proteolíticas denominado Proteassoma. Após esse processamento antigênico, as sequências peptídicas são direcionadas para o retículo endoplasmático rugoso, onde ocorrerá a ligação específica de uma sequência peptídica de no máximo 12 aminoácidos à fenda da molécula do Complexo Principal de Histocompatibilidade do tipo I (MHC-I). Esse complexo MHC-I/peptídeo viral será conduzido até a membrana celular onde será reconhecido pelo linfócito T-CD8⁺, também conhecido como linfócito T citotóxico. Essa célula, para ser ativada, precisará da interação específica entre Receptor de Células T (TCR) e o complexo MHC-I/peptídeo, bem como o envolvimento das moléculas coestimuladoras, como CD28 / CD80, CD86. Uma vez ativada, a célula T citotóxica promoverá a lise da célula alvo infectada pelo vírus.

A ativação do sistema imune promovida pelos vírus envolve também a participação de Células Apresentadoras de Antígenos (APC) clássicas. A condição celular necessária para

ser uma célula APC é ser capaz de expressar a molécula de MHC-II e dessa forma apresentar antígenos de natureza extracelular. As APCs mais conhecidas são os monócitos, macrófagos teciduais, células dendríticas e linfócitos B. De modo geral, as APCs endocitam a partícula viral por meio de várias estratégias mediadas via receptores para o componente C3b do complemento, receptores do tipo Toll e de fração constante de imunoglobulinas. Após a endocitose, a APC processa o antígeno via fagolisossoma, gerando sequências menores de aminoácidos (peptídeos em torno de 20 aminoácidos) que se ligam a moléculas do MHC-II. Esse complexo MHC-II/peptídeo viral é direcionado para a superfície e será apresentado para linfócitos T-CD4⁺. A interação da APC com linfócitos T antígeno específicos, mediada pelo complexo MHC-II/peptídeo dependerá da ligação específica com o TCR presente na superfície dos Linfócitos T, da presença da molécula CD4, bem como de moléculas coativadoras que reforcem essa ativação.

No âmbito da resposta imune celular, observa-se que a ativação das células T CD4⁺ e T CD8⁺ leva a funções efetoras distintas. Enquanto as células T-CD4⁺ ativadas têm como função primordial a produção de citocinas, que desencadearão e amplificarão as respostas imunológicas, incluindo as repostas citotóxicas, a produção de anticorpos, os processos fagocíticos entre outros, a ativação dos linfócitos T citotóxicos promoverá a liberação de citotoxinas capazes de lisar a célula infectada. Esse mecanismo faz parte da resposta conhecida como resposta do tipo 1 ou resposta celular. A resposta imune direcionada para a produção de anticorpos é conhecida como resposta humoral ou resposta do tipo 2.

Diversas moléculas são expressas na superfície das células após a ativação. Esse processo compreende uma série de alterações bioquímicas que resultam na expressão de diferentes mediadores e moléculas sinalizadoras com conseqüente alteração no fenótipo molecular da superfície celular. Novas moléculas têm sido bem caracterizadas e vêm sendo empregadas

como marcadores da ativação celular, dentre as mais importantes destacam-se os marcadores CD38, CD69 e HLA-DR. Esses mecanismos de ativação e recrutamento de células para o foco inflamatório envolvem várias etapas de interação entre os leucócitos circulantes e células do endotélio vascular que incluem: liberação de fatores quimiotáticos, adesão celular, rolamento e diapedese. No contexto da migração celular, já é conhecido que linfócitos T não ativados, após sofrerem maturação no timo, caem na circulação e apresentam um tropismo preferencial para os órgãos linfóides secundários, mediado pela interação entre as selectinas presentes na superfície dos linfócitos (L-selectinas) e as vênulas do endotélio alto desses órgãos. Após a ativação ocorre queda na expressão das L-selectinas nos linfócitos e aumento na expressão de integrinas que irão favorecer a migração dessas células para o foco inflamatório. Dentre os mecanismos envolvidos na migração celular, a interação de CD18 e seu ligante CD54 parecem ser fundamentais para o favorecimento do processo de migração.

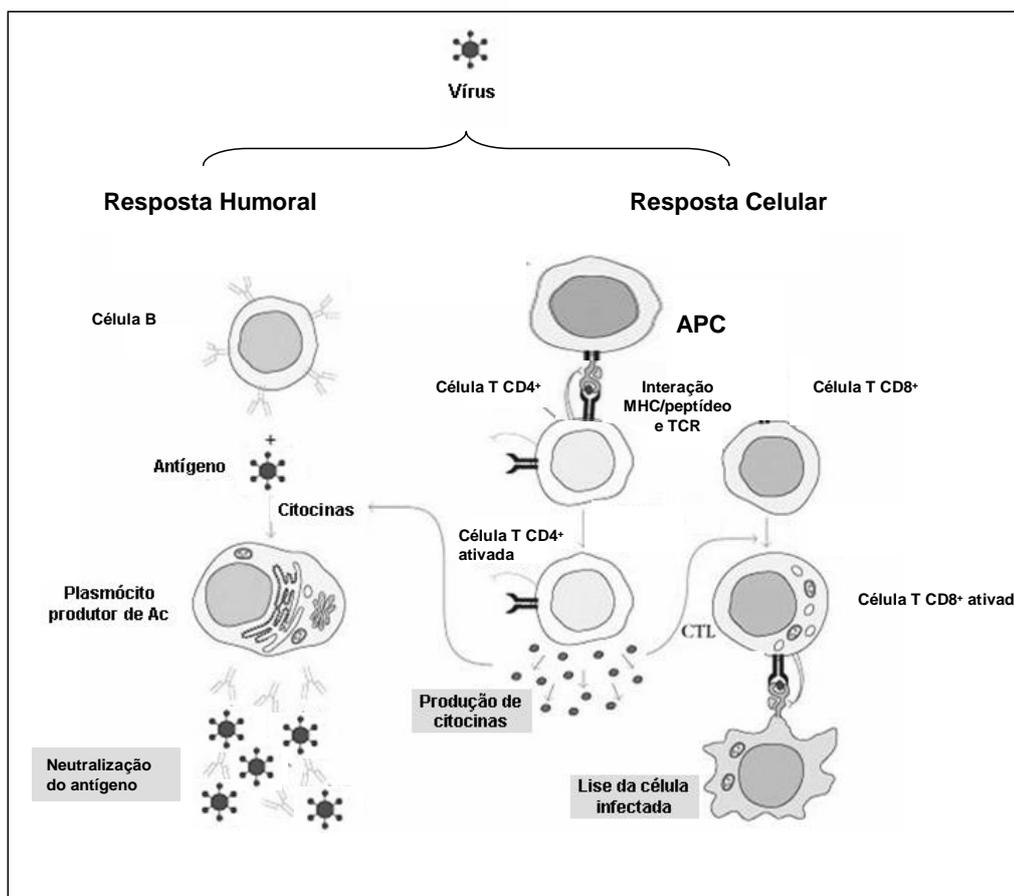


Figura 1 – Ativação da resposta imune adaptativa por diversas fontes antigênicas.

B. Aspectos da resposta imune na HAM/TSP

Os indivíduos com HAM/TSP apresentam alterações em diversos parâmetros imunológicos quando comparados aos indivíduos infectados assintomáticos. Dentre os mais relevantes destacam-se os elevados títulos de anticorpos específicos para antígenos do HTLV-1, tanto no soro quanto no líquido cefalorraquidiano, o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias nas regiões afetadas da medula espinal, o aumento da capacidade migratória dos leucócitos circulantes e o aumento percentual de linfócitos T-CD8⁺ ativados específicos para o HTLV-1.

A análise das características intrínsecas encontradas em portadores de HAM/TSP sugere que fatores distintos possam estar envolvidos no estabelecimento da mielopatia. Alguns autores acreditam na existência de reatividade cruzada entre componentes autólogos e antígenos do HTLV, sugerindo a ocorrência de fenômenos autoimunes no desenvolvimento da lesão medular (BANKI et al, 1994). Um dos prováveis mecanismos propostos para essa reatividade cruzada seria a produção de anticorpos por meio de um fenômeno denominado mimetismo molecular onde ocorrem semelhanças estruturais entre proteínas virais e componentes autólogos. Outro mecanismo de autoimunidade seria a perda da tolerância periférica de linfócitos T autorreativos. Durante a maturação dos linfócitos T no timo ocorrem seleções que na imunologia é conhecido como mecanismo de seleção clonal central. Neste processo, os clones celulares imaturos, provenientes da medula óssea, experimentam interações moleculares com o MHC presente na superfície de células do estroma tímico e células dendríticas, bem como antígenos próprios apresentados por APCs presentes no órgão. Essas interações são fundamentais na seleção negativa de células incapazes de interagirem com o MHC ou capazes de reconhecerem antígenos do próprio organismo. Essa seleção de células é feita por meio da indução de vias metabólicas citoplasmáticas, ativação de fatores de transcrição de determinados genes e finalmente expressão de moléculas envolvidas com apoptose. Esse mecanismo é de extrema importância na prevenção de respostas imunológicas autorreativas responsáveis, em muitos casos, por doenças autoimunes. No entanto, como esse fenômeno de seleção de linfócitos T depende da força das interações químicas intermoleculares existentes entre os componentes já mencionados, muitas células, com capacidade de montar resposta específica contra autoantígenos por meio de ligações químicas de baixa afinidade, escapam dos processos apoptóticos centrais e atingem a maturidade celular e conseqüentemente alcançam a circulação sanguínea. Nesses casos, tais células passam a ser reguladas por um mecanismo

denominado tolerância periférica. Diversos fatores estão envolvidos no complexo mecanismo de estabelecimento de tolerância periférica, tais como frequência de exposição antigênica, produção de fatores solúveis inibidores da resposta imune, bem como o grau de expressão das moléculas coestimuladoras (CD28, CD80, CD86, CD54, CD18, CD2, entre outras) ou reguladoras (CTLA-4, FoxP3) na superfície dos linfócitos T. Para alguns autores, a infecção prolongada pelo HTLV e a ativação persistente da resposta imune com produção acentuada de citocinas inflamatórias pela resposta imune antiviral poderiam comprometer os mecanismos mantenedores da tolerância periférica e eventualmente permitir condições necessárias para o estabelecimento de doenças autoimunes.

Embora a infecção pelo HTLV-1 possua um caráter latente, a infecção produtiva pelo HTLV-1 induz ativação de células competentes as quais respondem utilizando mecanismos múltiplos da resposta imune celular e humoral, conhecidas como respostas imunes do tipo 1 e do tipo 2, respectivamente. Diante disso, vários estudos têm sido conduzidos no sentido de melhor compreender quais fenômenos levam indivíduos infectados a desenvolverem algum tipo de patologia e porque outros permanecem assintomáticos ao longo de toda a vida. Com isso, pesquisadores buscam correlacionar fatores ligados aos mecanismos imunopatológicos/imunoprotetores com o desenvolvimento/manutenção das diferentes formas clínicas da infecção. No entanto, a natureza desses fatores e os mecanismos pelos quais eles se manifestam ainda são alvos de muitas investigações. Alguns parâmetros como alta carga proviral (Nagai, 2001), elevada linfoproliferação espontânea *in vitro* (Sakai et al, 2001), níveis elevados de linfócitos T CD8⁺-vírus específicos e altos títulos de anticorpos para HTLV-1 tanto no soro quanto no fluido cerebrospinal (Greeten et al, 1998) parecem estar associados com a presença de HAM/TSP (Akizuki et al, 1987; Izumo et al, 1988). Em modelo recentemente proposto para os eventos iniciais da progressão de HAM/TSP tem

sido sugerido também que a participação de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α e IL-15 produzidas por células T, macrófagos, e micróglias ativadas assumem uma grande importância na desmielinização neuronal (Grant et al, 2002). Estes parâmetros têm sido utilizados por muitos pesquisadores para a avaliação da evolução clínica dos pacientes infectados.

A princípio, acreditava-se que células T-CD4⁺ (Linfócitos T-auxiliares) do sangue periférico representavam o alvo primário para a infecção pelo HTLV. Hoje já foi demonstrado que outras populações celulares tais como monócitos, células epiteliais, e outras populações de linfócitos também são susceptíveis à infecção pelo HTLV. A expressão da proteína viral *tax* no compartimento celular de linfócitos T-CD4⁺ levaria a ativação do fator nuclear κ -B (NF κ -B), fatores séricos de resposta (SRF) e fatores ativadores de transcrição/proteínas ligantes de elementos de resposta ao AMP-cíclico (ATF/CREB). Neste contexto, estas células proliferam espontaneamente e expressam moléculas de adesão, quimiocinas e citocinas (IFN- γ , TNF- α) pró-inflamatórias que poderiam favorecer a migração direcionada dos linfócitos T-CD4⁺ infectados, da circulação para o sistema nervoso central - SNC (Grant et al, 2002; GOON et al, 2003). No SNC, os astrócitos e as células T CD4⁺ representam as células que possuem produtos protéicos virais em seu citoplasma bem como o DNA proviral integrado ao genoma celular analisado por meio de técnicas de hibridização ou PCR *in situ*. A expressão gênica viral dentro do SNC não só promove a ativação de linfócitos T e migração de monócitos, como resulta na criação de um microambiente favorável a ação citotóxica de células T CD8⁺ específicas para antígenos do HTLV-1 associados às moléculas do MHC-I. Neste contexto, tem sido mostrado que a expressão de *tax* causa uma produção exacerbada de TNF- α por astrócitos resultando em aumento na expressão de MHC-I, redução no influxo de glutamato, destruição de

oligodendrócitos, desmielinização e conseqüentemente neurotoxicidade. Tem sido postulado ainda que a soma de fatores tais como a expressão viral, a desregulação da expressão de citocinas, a produção de anticorpos específicos anti-HTLV-1 e infiltração de linfócitos T-CD8⁺ citotóxicos (CTL) HTLV-1-específicos e macrófagos ativados no SNC apresentam função crítica na patogênese de HAM/TSP.

Com base nos estudos *in vitro* e *in vivo*, alguns autores defendem a hipótese de que CTLs assumem um papel importante no desenvolvimento/manutenção dessa patologia:

1- Os CTLs secretam citocinas essenciais para a manutenção da resposta inflamatória (Jacobson et al, 1990; Koenig et al, 1993). O aumento da expressão de citocinas, tais como IFN- γ e TNF- α , nos compartimentos afetados durante a infecção viral, acompanhado da manutenção do processo inflamatório, pode ser um importante regulador da ativação de linfócitos T CD8⁺ autorreativos e/ou da perda da tolerância à autoantígenos (Billiau et al, 1990; Horwitz et al, 1997). Esses possíveis mecanismos autoimunes poderiam ser desencadeados por meio de uma apresentação cruzada de antígenos virais derivados da fagocitose de partículas virais ou células apoptóticas infectadas pelo HTLV-1 ou por infecção direta das células dendríticas com conseqüente processamento e apresentação dos antígenos virais no contexto das moléculas de MHC-I.

2- A análise da ativação celular, tanto no sangue periférico quanto no fluido cerebrospinal, chama a atenção para o fato de que pacientes com HAM/TSP apresentam aumento de várias populações celulares, avaliadas por meio de marcadores de ativação celular específicos para linfócitos, monócitos e neutrófilos (Ijichi et al, 1989; Jacobson 1988; Umehara et al, 1993). Estudos prévios demonstraram correlação positiva entre carga de DNA proviral e frequência de linfócitos T CD8⁺ efetores/memória *tax*-específicos em pacientes com HAM/TSP, sugerindo que a resposta mediada por CTLs *tax*-específicas

estaria ligada diretamente aos níveis de carga de DNA proviral (Nagai et al, 2001).

Entretanto, foi demonstrado que as células T CD8⁺ apresentam-se como reservatório celular adicional para o HTLV-1 *in vivo*. Além disso, utilizando-se uma combinação de Bromodeoxiuridina (BrdU) e a marcação com o tetrâmero HLA-A-0201/*tax*11-19 verificou-se, por citometria de fluxo, que os linfócitos T CD8⁺ são as células que predominantemente expandem durante a estimulação espontânea *in vitro* (Hanon et al, 2000). Juntas, estas observações sugerem que a resposta mediada por CTLs *tax*-específicas não seria o único evento responsável pelos níveis de carga proviral, sendo a expansão dessas células um fator importante na contribuição da carga proviral total presente no sangue periférico e no SNC durante a doença neurológica.

3- Recentemente, SABOURI et al (2008), descreveram que pacientes portadores de HAM/TSP apresentam elevada frequência de células T CD8⁺ CD27⁻, CD28⁻, CD80⁻, CD86⁻ e CD152⁻. Os autores observaram também diminuição no número de células perforina e granzima B positivas nestes pacientes. Além disso, a capacidade lítica de CTLs HTLV-1-específicas foi significativamente inferior a observada para indivíduos assintomáticos. Os autores sugerem que pacientes com HAM/TSP têm elevada frequência de células TCD8⁺ com prejuízo na capacidade funcional, contribuindo para o desenvolvimento/manutenção dessa forma clínica.

Outra população celular importante trata-se das células T reguladoras. Tem sido descrito que HTLV-1 infecta células T CD4⁺CD25⁺ *in vivo* (Yamano et al, 2005). Além disso, a proteína *tax* do vírus HTLV-1 vem sendo associada à forte expressão de CD25 por células T CD4⁺ e o percentual de células Foxp3⁺ na população de células T CD4⁺ é elevado nos casos de infecção por HTLV-1 (assintomática e HAM/TSP). Tem sido descrito que a carga proviral correlaciona positivamente com a frequência de células T CD4⁺FoxP3⁺ e que as

células T CD4⁺Foxp3⁺, são frequentemente infectados pelo HTLV-1. Os autores concluíram que células T CD4⁺FoxP3⁺ são desproporcionalmente infectados pelo HTLV-1 durante a infecção crônica. Além disso, a expressão de moléculas associadas a Treg (CTLA-4 e GITR) estavam diminuídas em células T CD4⁺FoxP3⁺ e houve aumento de células T CD45RA⁻FoxP3^{low}. Esses achados podem corroborar a associação do fenótipo inflamatório de HAM/TSP com o aumento observado na frequência de células FoxP3⁺ (Satou et al, 2012). Além disso, células T CD4⁺FoxP3⁺ correlacionam-se negativamente com a atividade de CTLs, sugerindo que o aumento na frequência de células T reguladoras CD4⁺Foxp3⁺ HTLV-1-negativas seja um dos determinantes da eficiência do controle imune mediado por células T na infecção por HTLV-1. Assim, se as células T reguladoras reduzem atividade de CTLs, ocorre aumento do risco de desenvolvimento de HAM/TSP (Toulza et al, 2008).

A resposta imune inata ao HTLV-1 tem sido menos estudada. Tem sido descrito que as células dendríticas além de serem alvo de infecção pelo vírus HTLV-1, apresentam rápida maturação associada ao desenvolvimento de HAM/TSP (ALI et al, 1993). Um dos marcadores de infecção por HTLV-1 é a proliferação *in vitro* de células mononucleares do sangue periférico quando cultivadas na ausência de estimulação exógena, referida como proliferação espontânea de linfócitos (PEL) e em pacientes HAM/TSP, os níveis de PEL refletem a severidade da doença. A depleção de células dendríticas de pacientes HAM/TSP inibe a PEL. Recentemente, Jones et al (2008), têm demonstrado que células dendríticas mielóides (mCDs) e plasmocitóides (pCDs) humanas são susceptíveis à infecção com HTLV-1 e que células dendríticas infectadas podem rapidamente transferir o vírus para células T CD4⁺ autólogas. Também existem evidências da transmissão de HTLV-1 de células dendríticas para células T mediada principalmente por DC-SIGN (Jain et al, 2009).

A expressão de CD86 em ambos mCDs e pCDs foi significativamente maior em pacientes com HAM/TSP quando comparado a indivíduos assintomáticos. Curiosamente, a expressão do HLA-DR foi significativamente menor em pCDs em HAM/TSP, em comparação aos assintomáticos. Em ambas as mCDs e pCDs de pacientes HAM/TSP houve maior expressão de PD-L1 em comparação aos indivíduos assintomáticos. Além disso, foi demonstrado que comparado às células TCD4⁺CD25⁺, as células dendríticas são as principais células responsáveis pela geração e manutenção *in vitro* e *in vivo* de células TCD8⁺ *tax*-específicas (Manuel et al, 2009). Estas descobertas sugerem que a interação de células dendríticas com HTLV-1 é também crucial para a patogênese de HAM/TSP.

Pouco se sabe sobre o papel dos neutrófilos na infecção por HTLV-1. Neutrófilos podem ser infectados pelo vírus (Richardson et al, 1990). Além disso, citocinas como IFN- γ e TNF- α , podem ativar neutrófilos e na infecção por HTLV-1 observa-se produção espontânea dessas citocinas. Guerreiro et al (2005), demonstraram que ocorre ativação espontânea de neutrófilos em indivíduos infectados com HTLV-1 e esta ativação é significativamente maior nestes indivíduos do que em indivíduos saudáveis.

Recentemente, Bezerra et al (2011) demonstraram que a atividade microbicida dos neutrófilos e os níveis de CXCL8 e CCL4 liberados por estas células em indivíduos infectados com HTLV-1 se assemelham ao observado em indivíduos saudáveis, sugerindo a capacidade dos neutrófilos tornarem-se ativados e produzirem quimiocinas e peroxinitrito com a infecção.

Em relação ao papel de monócitos na infecção pelo HTLV-1, estudos prévios têm demonstrado que somente uma pequena proporção de monócitos é infectada com HTLV-1 no sangue periférico (Koyanagi et al, 1993). Entretanto, células da linhagem monócito/macrófago podem também ter papel importante na patogênese de HAM/TSP,

uma vez que a ativação de macrófagos e células microgлияis intimamente correlaciona com carga proviral dentro do SNC de pacientes com HAM/TSP (ABE et al, 1999). Infecção de monócitos e células derivadas de monócitos pode ser de especial interesse no contexto da transmissão materno-fetal, uma vez que no leite materno encontra-se elevada frequência de macrófagos. Isto poderia explicar como a amamentação pode levar à transmissão viral. Já foi descrita a presença de macrófagos infectados com o vírus HTLV-1 no leite materno *in vitro*. Estes dados suportam a hipótese de que estas células podem ser um reservatório viral. No entanto, a presença de infecção por HTLV-1 em macrófagos leite materno ainda não foi avaliado *in vivo*.

Já em relação às células NK, tem sido demonstrado que pacientes com HAM/TSP têm baixa frequência e reduzida atividade de células NK (Yu et al, 1991). Dados recentes também sugerem que a frequência de células NKT em pacientes HAM/TSP é significativamente menor do que o observado em indivíduos saudáveis e portadores de infecção assintomática (Ndhlovu et al, 2009). A atividade de células NK e/ou a resposta de células NKT foram associadas com presença ou ausência de HAM/TSP. Recentemente foi descrito que também as células NK CD56⁺ proliferam espontaneamente *in vitro* e correlacionam positivamente com HTLV-1, mas não com a presença de HAM/TSP (Norris et al, 2010).

É importante considerar que a resposta imune reflete um somatório de interações entre moléculas sinalizadoras sob a forma de fatores solúveis, receptores de superfície celular e imunoglobulinas. A variabilidade e gravidade da expressão clínica dessa infecção, provavelmente refletem o grau e o caráter dos diferentes tipos de resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos virais. Assim, os mecanismos imunológicos desencadeados por antígenos derivados do HTLV-1 não devem ser avaliados de forma limitada, restrita a

funções imunológicas celulares. Embora a maioria dos trabalhos sugira que o estabelecimento de um padrão de resposta imune citotóxica esteja intimamente associado ao desenvolvimento/manutenção da doença neurológica degenerativa denominada HAM/TSP, alguns autores sugerem que mecanismos inerentes à imunidade humoral também podem se apresentar como fundamentais no processo de patogênese dessa forma clínica. Isto se explica devido ao fato que durante a infecção pelo HTLV-1, o sistema imune dos indivíduos infectados fica exposto a uma mistura complexa de antígenos derivados do vírus, respondendo a esses estímulos com mecanismos múltiplos da resposta imunológica. Nesse contexto, existem evidências do envolvimento da resposta humoral nos eventos que acompanham a evolução da infecção crônica pelo HTLV-1 (LAL et al, 1993). Como dito anteriormente, alguns autores acreditam na existência de reatividade cruzada entre componentes autólogos e antígenos do HTLV, como já observado entre a proteína viral gag e a enzima transaldolase presente em oligodendrócitos. Também LEVIN et al (2002) demonstraram que anticorpos que reconhecem proteína *tax*-HTLV-1 podem reagir cruzadamente com a riboproteína nuclear (hnRNP)-A1. Entretanto, a hnRNP-A1 trata-se de riboproteína amplamente expressa e de difícil acesso ao ataque de anticorpos. Os autores sugerem que anticorpos anti-*tax* podem estar associados com inflamação subsequente ao dano tecidual inicial.

A maioria dos anticorpos produzidos em resposta à infecção natural pelo HTLV-1 inclui aqueles direcionados contra as glicoproteínas *env* gp46 e gp21 e a proteína precursora *gag* p53 e seus produtos p24, p19 e p15. Os estudos que focalizam a correlação entre o perfil de classes e subclasses de imunoglobulinas e o desenvolvimento/manutenção de HAM/TSP, bem como diferentes graus de morbidade da infecção são escassos, mas alguns pesquisadores do Brasil vêm demonstrando uma relação estreita entre níveis de

imunoglobulinas e a susceptibilidade por infecções helmínticas de indivíduos infectados pelo HTLV. A análise de subclasses de IgG, empregando o sistema imunoenzimático demonstrou que IgG1 e IgG3 anti-HTLV-1 são as imunoglobulinas predominantes e significativamente aumentadas em indivíduos portadores de HAM/TSP em relação aos indivíduos assintomáticos. Nesses dois grupos de indivíduos avaliados, os níveis de IgG2 anti-HTLV-1 foram similares e os de IgG-4 indetectáveis (Lal et al, 1993). Esses dados fornecem evidências que uma resposta humoral hiperimune anti-HTLV-1 existe neste grupo de indivíduos infectados portadores de HAM/TSP (Osame et al, 1987; Lal et al, 1993).

A Figura 2 representa de forma esquemática, uma proposta de imunopatogênese para HAM/TSP descrita por Saito (2012). Após a infecção crônica pelo HTLV, a ativação persistente de elementos da resposta imune tais como a expressão de moléculas de ativação em linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺, a expressão de moléculas de adesão e receptores na superfície de linfócitos e monócitos e a produção de fatores solúveis como citocinas e quimiocinas, favorece a migração direcionada de células infectadas ou não para o SNC. Chegando ao SNC, as células provenientes da circulação continuam produzindo fatores que amplificam a resposta antiviral contra células infectadas presentes no foco da lesão, levando a apoptose de algumas células. Devido à expressão de proteínas virais com capacidade de atuar em sistemas moleculares associados ao ciclo celular, algumas células infectadas são imortalizadas o que aumenta sua permanência no local e amplifica ainda mais os mecanismos efetores da resposta imune. Neste contexto, a oncoproteína *tax*, inativa os inibidores de κB através da ativação de IKK, resultando em fosforilação e degradação de I κ B e a liberação de NF- κ B. NF- κ B livre pode ser translocada para o núcleo e induzir a transcrição de genes associados à sobrevivência celular. A indução de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-9, IL-15 e a indução do IL-2Ra NF- κ B-dependentes por

células infectadas com HTLV-1 sugere papel crítico do fator NF- κ B na infecção por HTLV-1. A inibição da ativação do NF- κ B leva a redução da expressão de marcadores de ativação de linfócitos e do sinal de citocinas por células mononucleares do sangue periférico em pacientes HAM/TSP (Unsong et al, 2011). A proteína *tax* também estimula a ativação constitutiva de Akt, resultando na ativação de β -catenin e AP-1, levando à *up-regulation* de genes antiapoptóticos adicionais. Esse complexo sistema de interações entre células favorece o estabelecimento de um ambiente inflamatório caracterizado por uma elevada produção de citocinas do tipo 1. A produção de IFN- γ por linfócitos T CD4⁺ ativa a produção de TNF- α por células da linhagem monocítica/macrofágica tais como micróglia sendo o efeito neurotóxico dessa citocina um dos principais mecanismos desmilenizantes existentes. É também possível que anticorpos IgG específicos para proteínas virais como HTLV-1-*tax*, que reage cruzadamente com autoantígenos celulares, estejam associados com inflamação subsequente ao dano tecidual inicial.

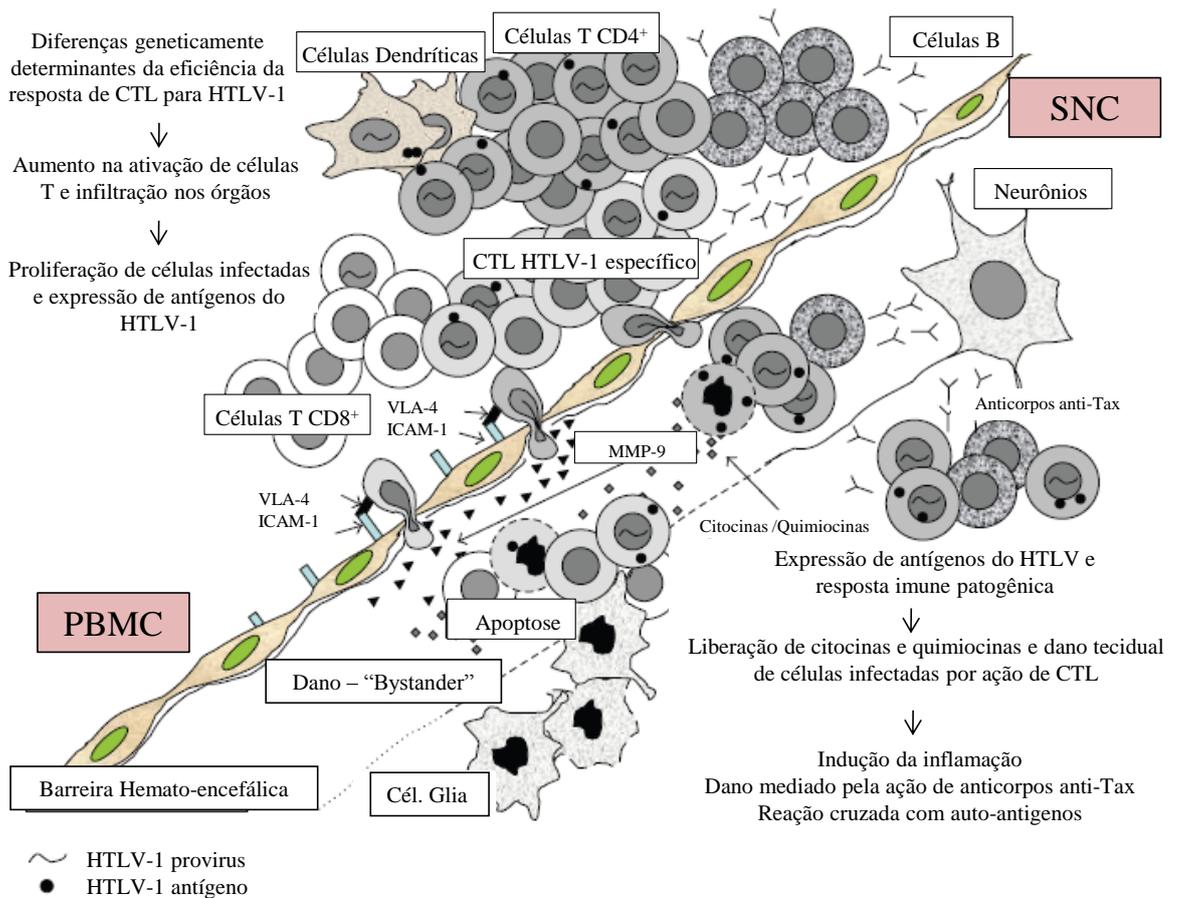


Figura 2 – Mecanismos imunológicos associados à infecção pelo HTLV-1. Fonte: Adaptado de Saito, 2012.

C- Contribuições do Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV

Marcadores fenotípicos associados com progressão clínica da infecção por HTLV-1

Buscando identificar alterações fenotípicas em leucócitos do sangue periférico de indivíduos infectados pelo HTLV-1 que possam ser empregadas como biomarcadores da progressão clínica para HAM/TSP, o GIPH tem realizado vários estudos multicêntricos. Em um dos primeiros estudos desenvolvidos com a coorte GIPH, indivíduos infectados pelo HTLV-1 foram divididos em três grupos, sendo eles: indivíduos assintomáticos, oligossintomáticos, ou seja, indivíduos infectados com sinais/sintomas clínicos

insuficientes para serem classificados como portadores de HAM/TSP, de acordo com critérios internacionais, e indivíduos portadores de HAM/TSP. As análises realizadas pelo Grupo demonstraram que indivíduos com HAM/TSP apresentam aumento percentual de linfócitos T-CD8⁺ citotóxicos e de linfócitos T CD8⁺ citotóxicos ativados (HLA-DR⁺) em relação aos dois outros grupos avaliados. Curiosamente, o percentual de linfócitos T-CD4⁺ ativado (HLA-DR⁺) mostrou-se aumentado em todos os indivíduos infectados, independente de apresentarem ou não sinais ou sintomas clínicos. O trabalho também demonstrou que os leucócitos do sangue periférico dos indivíduos com HAM/TSP apresentaram potencial migratório aumentado devido à elevada expressão do marcador de adesão celular CD18 (LFA-1) na superfície de linfócitos T-CD4⁺ e T-CD8⁺, bem como em monócitos e neutrófilos (Brito-Melo et al, 2002). Com base nos dados obtidos, foi sugerido que a ativação de células T CD4⁺ parece ser um evento precoce na infecção pelo HTLV-1 uma vez que mesmo indivíduos do grupo assintomático possuem elevado percentual de células T CD4⁺HLA-DR⁺, não sendo esse um bom indicador de progressão clínica para HAM/TSP. A ativação de células T CD8⁺, identificada pela expressão do marcador HLA-DR, apresentou-se como um fenômeno tardio no decorrer da infecção pelo HTLV-1, evidenciado apenas no grupo HAM/TSP, o que reforça a hipótese da existência de uma estreita associação entre o recrutamento de células T CD8⁺ e a imunopatologia em pacientes com HAM/TSP (Brito-Melo et al, 2002). Outro parâmetro avaliado foi a expressão da molécula CD62L. Foi observado que indivíduos infectados por HTLV-1, assintomáticos e HAM/TSP, apresentam *down-regulation* da expressão dessa molécula na superfície de células T CD4⁺ e CD8⁺ (Brito-Melo et al, 2004). No entanto, a expressão de CD62L está aumentada na superfície de células não ativadas, primárias. A expressão de CD62L é importante para a migração de linfócitos de órgãos linfóides secundários ou do sangue periférico para o foco inflamatório. Estes achados corroboram com a hipótese de

que a infecção por HTLV-1 leva á ativação crônica de linfócitos circulantes e a migração potencial dessas células para o SNC, contribuindo para o desenvolvimento/manutenção de HAM/TSP.

Diante desses resultados, e de outras análises que apontavam diminuição percentual de linfócitos B e aumento na razão de linfócitos T e B (razão T/B) exclusivamente nos indivíduos portadores de HAM/TSP, Brito-Melo et al (2004) propuseram que o monitoramento da população de linfócitos B, da razão T/B e do percentual de células T CD8⁺ ativadas (HLA-DR⁺) no sangue periférico de indivíduos infectados pelo HTLV-1 poderia ser útil no acompanhamento da evolução clínica da Mielopatia Associada ao HTLV-1. As análises demonstraram que indivíduos infectados pelo HTLV-1 com valores de linfócitos B abaixo de 7%, valores da razão T/B acima de 12 e valores percentuais de linfócitos T CD8⁺ ativados acima de 70% apresentam, respectivamente 12,13 e 22 vezes mais chances de pertencerem ao grupo de indivíduos portadores de HAM/TSP do que os indivíduos infectados que apresentassem valores diferentes destas faixas. Recentemente, Coelho-dos-Reis et al (2007), avaliaram o desempenho isolado e combinado de parâmetros fenotípicos sugeridos como marcadores imunológicos laboratoriais da progressão clínica da infecção pelo HTLV-1 para HAM/TSP por Brito-Melo et al (2004). Os resultados revelaram que um indivíduo soropositivo para HTLV-1 com linfócitos B abaixo de 7%, razão T/B acima de 11 e percentual de células T CD8⁺HLA-DR⁺/CD8⁺ superior a 70% possui, respectivamente, 11, 19 e 10 vezes mais chances de pertencer ao grupo HAM/TSP. Os autores reforçam o uso desses marcadores fenotípicos na propedêutica laboratorial complementar de monitoração da infecção crônica pelo HTLV-1.

Perfil de citocinas pró-inflamatórias e reguladoras associadas com progressão clínica da infecção por HTLV-1

Existe um consenso de que um microambiente de citocinas pró-inflamatórias e reguladoras pode estar relacionado a eventos imunológicos associados à doença pelo vírus HTLV-1. Neste contexto, uma análise da produção de citocinas tipo 1 (IFN- γ , TNF- α e IL-12) e tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-10) em populações e subpopulações de leucócitos do sangue periférico de indivíduos infectados pelo HTLV foi conduzida recentemente pelo Grupo Interdisciplinar de Pesquisas sobre o HTLV, em Minas Gerais. Brito-Melo et al (2007), demonstraram que no grupo de pacientes portadores de HAM/TSP ocorre um predomínio de produção de citocinas tipo 1, com aumento no percentual de linfócitos T CD4⁺ e linfócitos T CD8⁺ produtores de IFN- γ e TNF- α e aumento das razões de células T CD8⁺IFN- γ ⁺/CD8⁺IL-10⁺ e CD8⁺TNF- α ⁺/CD8⁺IL-10⁺. Estes achados dão suporte à relevância dessa população celular na progressão da infecção por HTLV-1. De maneira interessante, o estudo também mostrou elevada frequência de neutrófilos e monócitos TNF- α ⁺, reforçando a natureza pró-inflamatória da infecção crônica pelo HTLV e apontam os neutrófilos como fonte adicional de TNF- α . A Figura 3 sumariza as principais alterações fenotípicas descritas pelo GIPH no contexto da imunopatogênese da HAM/TSP, com ênfase em três aspectos mais relevantes: a ativação celular, a migração e o potencial citotóxico celular.

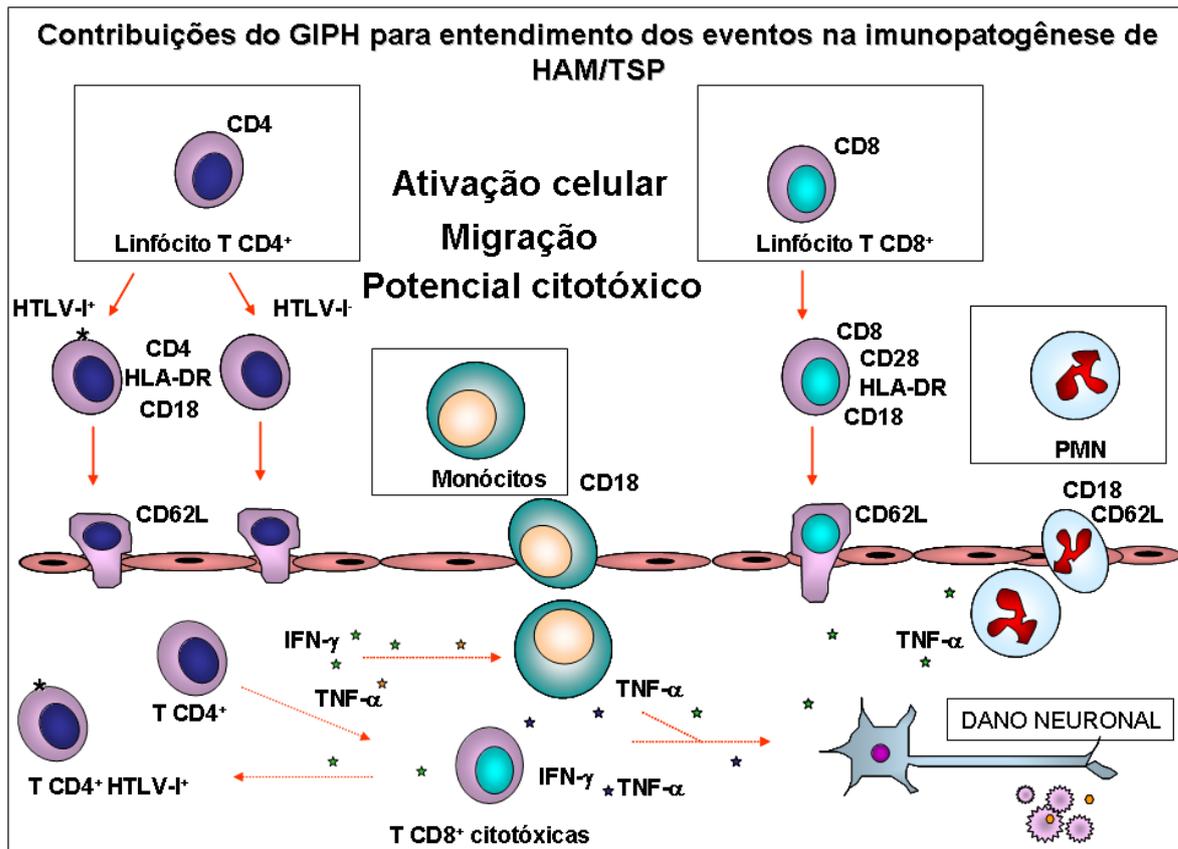


Figura 3 – Principais contribuições do GIPH para o entendimento da imunopatogênese da HAM/TSP, baseado nos dados de Brito-Melo, GEA (2002, 2004 e 2007).

Atualmente, o GIPH fez um novo avanço no entendimento da imunopatogênese de doenças dermatológicas associadas ao HTLV-1. Coelho-dos-Reis e colaboradores realizaram uma avaliação do perfil de resposta imune em indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentando lesões dermatológicas de natureza infecciosa ou autoimune (Coelho-dos-Reis et al, 2013). Os dois polos de lesão dermatológicas apresentaram características imunológicas distintas, conforme descrito na figura 4. Várias subpopulações de células se apresentaram alteradas em indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentando lesões dermatológicas, tais como monócitos pró-inflamatórios, células macrófagos-like, células NKT, células CD8⁺T e a razão entre células T/B, corroborando achados de Brito-Melo et al, 2002. Adicionalmente, o polo de natureza autoimune apresentou um aumento singular de CD4⁺HLA-DR⁺ quando

comparados com indivíduos sem lesão, além de ter sido associado com elevados níveis de IL-12 e quimiocinas CCL-5, CXCL-8 e CXCL-10. Por outro lado, o polo infeccioso foi associado com um aumento de TNF e diminuição de CXCL-9, indicando que estes dois polos dermatológicos: infeccioso e autoimune, apresentam uma resposta imune distinta que pode estar associada com a natureza e o desenvolvimento da lesão.

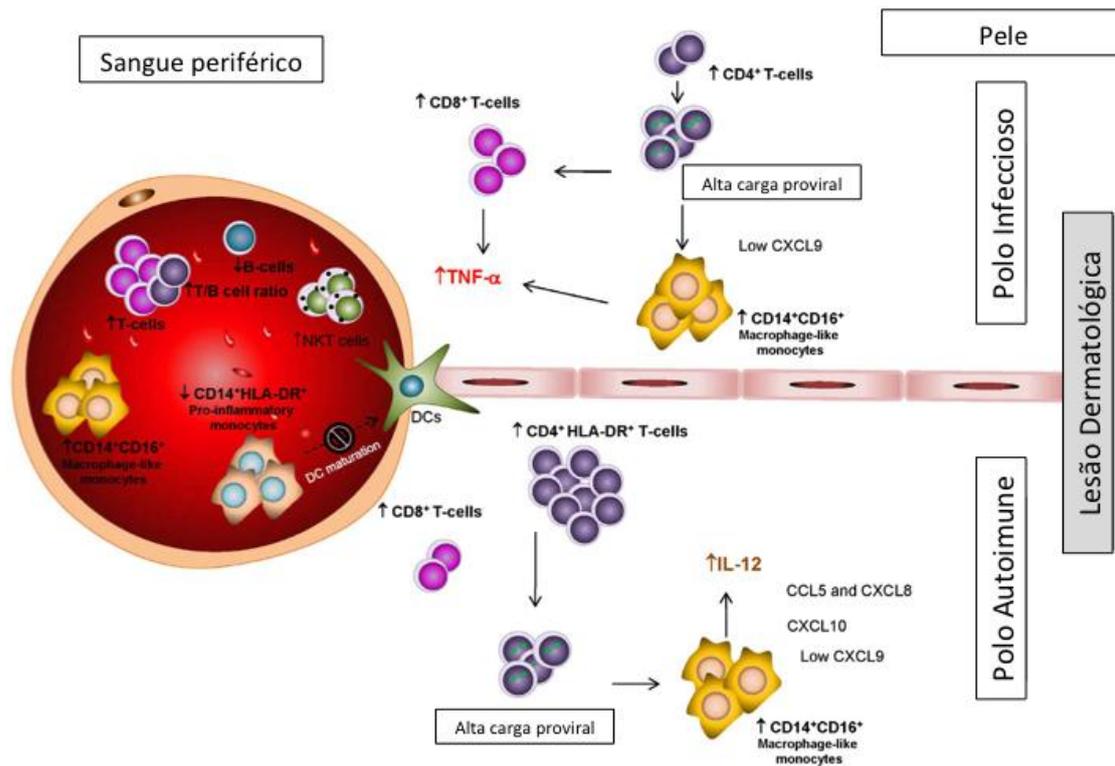


Figura 4 – Retrato das alterações sistêmicas na imunidade induzida pelo HTLV-1 em indivíduos infectados apresentando lesões dermatológicas de natureza infecciosa ou autoimune. A representação esquemática ilustra citocinas, quimiocinas e populações celulares alteradas no sangue periférico de pacientes cronicamente infectados pelo HTLV-1 (Adaptado de Coelho-dos-Reis et al, 2013).

Envolvimento do sistema imune com a resolução da infecção e implicações para o tratamento de HAM/TSP

Após mais de 30 anos da descoberta do HTLV, são escassos os estudos de novas drogas buscando compostos com atividade imunomodulatória específica para tratamento de

manifestações clínicas associadas à infecção pelo HTLV-1. Na maioria dos estudos atuais, não há a avaliação da atividade de compostos com atividade antiviral associada a uma ação anti-inflamatória, que seria essencial em casos de HAM/TSP e outras desordens inflamatórias (Oh e Jacobson, 2008; Nakamura et al, 2009).

Buscando estudar alvos para drogas e antiretrovirais específicas para o HTLV-1 e ainda de alvos vacinais, Schlecht-Louf e colaboradores (2010) delinearão um domínio altamente conservado da proteína Env de retrovírus humanos e murinos que é capaz de induzir uma imunossupressão no hospedeiro e permitir o escape da resposta imune inata (células NK) e da resposta imune adaptativa através do escape de células efetoras que exercem a atividade antiviral (células TCD8⁺ ativadas). O estudo com vírus mutados e depletados deste domínio demonstrou que estes vírus não eram capazes de infectar e escapar do sistema imune indicando que este domínio poderia ser um alvo importante na modelagem molecular de drogas antiretrovirais, bem como um alvo vacinal com potencial para futuros estudos (Schlecht-Louf et al, 2010).

Recentemente, Menezes e colaboradores (2014) propuseram que o tratamento com Interferon do tipo I poderia ser uma alternativa conciliatória de atividade antiviral e imunodulatória tendo como principal alvo biomarcadores, como a expressão de moléculas como CD80 e CD86 na superfície de linfócitos B que igualmente poderiam auxiliar na monitoração de pacientes sob o tratamento com tal abordagem (Figura 5).

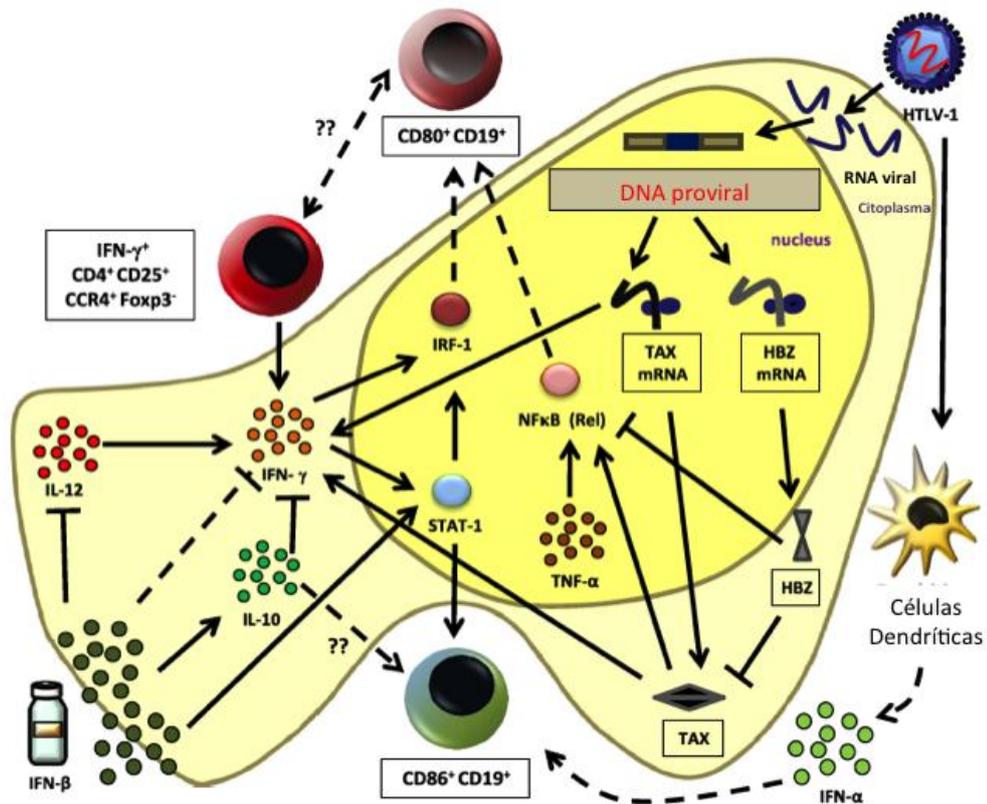


Figura 5 – Ação de tratamento com Interferon-tipo I na expressão de componentes do HTLV-1. A terapêutica com IFN- β pode levar a regulação ou estimulação de citocinas IL-10, IL-12 e IFN- γ que podem regular a expressão de moléculas como CD80 e CD86 na superfície de células B e modular a produção de citocinas por células dendríticas. A expressão de mRNA para Tax e HBZ do HTLV-1 pode ser reduzida pela ação desta terapia e conseqüentemente reduzindo a expressão de NF- κ B nas células infectadas (Adaptado de Menezes et al., 2014).

Outras alternativas de terapias imunomodulatórias como o tratamento com IL-15 e tratamento com inibidores seletivos da via de sinalização de IL-1 β , como o anticorpo monoclonal anti-receptor de IL-1 β (Anakinra) tem sido sugeridos com indutor de imunidade anti-tumor no contexto de tumor induzido por Tax do HTLV-1 em modelo murino transgênico experimental (Rauch et al, 2014). Estudos recentes sob a imunopatogênese do HTLV-1 demonstraram que reconstituição de uma resposta CD8 $^+$ de alta funcionalidade, estimulação de expressão de MIP-1 α , e bloqueio da via de PD-1 são potenciais abordagens para imunoterapia e design de vacinas para a prevenção de doenças

associadas ao HTLV-1 (Manuel et al, 2014). Recentemente, foi avaliado o potencial de drogas polifenólicas como inibidoras do processo de brotamento de HTLV-1 em linhagem celular permanentemente infectada pelo HTLV-1 (linhagem MT-2) utilizando microscopia de força atômica. Os resultados indicaram que drogas polifenólicas tem potencial antiviral para HTLV-1, no entanto, a toxicidade destas drogas é elevada quando avaliada para células mononucleares do sangue periférico de indivíduos infectados e não infectados pelo vírus quando avaliadas em ensaio *ex vivo* (Coelho-dos-Reis et al, 2011).

Novos estudos a cerca da imunidade em indivíduos com doenças associadas ao HTLV-1 ainda são necessários para um melhor entendimento dos processos patogênicos envolvidos na infecção pelo vírus, bem como para determinar possíveis estratégias terapêuticas para o tratamento das doenças associadas ao HTLV-1.

Perspectivas em pesquisas imunológicas do GIPH

Durante mais de uma década, o GIPH vem desenvolvendo estudos imunológicos com o objetivo de contribuir para o esclarecimento dos mecanismos associados à imunopatologia, diagnóstico e monitoramento da infecção crônica pelo HTLV-1. Nesse contexto, o GIPH tem investido em os estudos de avaliações fenotípicas e funcionais de células envolvidas na resposta imune inata e adaptativa, com alguns estudos já publicados que relatam o papel relevante de células apresentadoras de antígenos (APC) no processo de cronificação diferenciada na infecção pelo HTLV-1. No âmbito da imunologia moderna, três categorias principais de APCs, com papéis hierárquicos distintos podem ser identificadas, incluindo as células dendríticas, os macrófagos/monócitos e os linfócitos B. Nos estudos já desenvolvidos pelo GIPH, fica evidente a presença de diferenças significativas em aspectos fenotípicos e funcionais de linfócitos B (Brito-Melo et al, 2002, 2004; Coelho-dos-Reis et al, 2007, 2009). Estudos de Brito-Melo et al, (2007) destacam os aspectos relacionados á

atividade funcional de monócitos, salientando que embora durante a infecção crônica ocorra uma elevada produção de TNF- α por monócitos do sangue periférico de indivíduos infectados pelo HTLV-1, em portadores assintomáticos existem mecanismos imunomoduladores que contrabalançam essa atividade pro-inflamatória de monócitos, provavelmente mediada pela síntese de IL-10 por linfócitos T. Sendo assim, verifica ainda a necessidade de ampliar os estudos realizados pelo GIPH para a caracterização de APCs de maior grau de hierarquia, no processo de cronificação diferenciada. Com o intuito de preencher essa lacuna, estudos recentes estão sendo desenvolvidos para caracterizar o perfil fenotípico e funcional de células dendríticas, transformadas *in vitro*, a partir de monócitos do sangue periférico de pacientes portadores de diferentes formas clínicas. Além de caracterizar o estado de ativação dessas células, empregando uma série de marcadores de superfície celular, pretende-se avaliar o impacto da estimulação antígeno-específica com Tax no perfil de síntese de citocinas por essas células.

Dando continuidade à frente de investigação do GIPH, existem perspectivas futuras de ampliar os estudos para a avaliação de aspectos inerentes ao processo de cronificação diferenciada para o pólo de natureza neoplásica (ATL). Estudos ora em andamento, pretendem responder ao questionamento se a oncoproteína Tax seria também capaz de transformar células-tronco humanas de maneira eficiente. Embora tenha sido demonstrado que a proteína Tax é capaz de transformar células de roedores, nenhum trabalho tem demonstrado a transformação bem sucedida de células humanas com essa oncoproteína viral. Se Tax for capaz de transformar células-tronco humanas, tal achado daria suporte à ideia de que células-tronco humanas poderiam se configurar como as células oncogênitoras na ATL. Este é um importante conceito que poderia proporcionar mudanças no campo das condutas diagnósticas e monitoração, principalmente.

Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1 e HTLV-2

Mariana de Melo Santos

Marina Gontijo Pinto

Nataly Barros Ubaldó Pereira

Teófilo Costa dos Santos

Victor Hugo Castro de Sá

Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti

Fernando Augusto Proietti

(Adaptado e ampliado do capítulo de edições anteriores, de Catalan-Soares, Ribeiro e Proietti)

Introdução

Trinta anos após a identificação do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1), tem-se acumulado o conhecimento epidemiológico sobre ele: a sua distribuição geográfica está bem definida, embora algumas questões ainda não plenamente esclarecidas persistam, por exemplo, a coexistência de áreas de alta prevalência (Sudoeste do Japão) e regiões vizinhas apresentando baixa prevalência (Coreia, China e Rússia Oriental e alguns aparentes focos de infecção no Irã). Os principais modos de transmissão estão bem compreendidos (sexual, agulhas contaminadas, transfusão de componentes celulares do sangue contaminados), embora ainda faltem melhor entendimento e conhecimentos mais detalhados sobre fatores promotores/inibidores que parecem interferir em algumas vias de transmissão. Está bem estabelecido o papel causal do HTLV-1 para a ocorrência da leucemia de células T do adulto (ATL), mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e uveíte (HAU). Entretanto, outras prováveis associações

(doenças reumatológicas, pneumonia, disfunções do trato urinário, distúrbios psiquiátricos e aumento de susceptibilidade a doenças infecciosas) ainda necessitam de mais e melhores estudos. Ainda, diversas grandes regiões / áreas não foram investigadas para infecção pelo HTLV-1. Assim, a prevalência na população em geral permanece em grande parte desconhecido em diversas áreas do mundo. Isto é evidente em algumas áreas densamente povoadas da Ásia e no Norte e no Leste da África (ECDC, 2015).

Dois novos tipos de HTLV foram descritos em 2005, o HTLV-3 e o HTLV-4, isolados a partir de amostras de sangue de indivíduos da África Central (Calattini, 2005; Wolfe, 2005). Entretanto, relatos sobre associação destes dois vírus com doenças em populações humanas, assim como sua distribuição geográfica, são ainda iniciais (Mahieux, 2009).

Neste capítulo iremos abordar a epidemiologia do HTLV-1, sua prevalência no mundo e no Brasil, populações endêmicas, modos de transmissão, epidemiologia clínica das doenças associadas e intervenções em saúde pública.

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 se baseia em triagem sorológica para anticorpos anti-HTLV-1 utilizando método enzimático (EIA); a confirmação é feita por outro método, como o *Western blot* (WB), imunofluorescência (IF) ou radioimunoprecipitação (RIPA).

Reação em cadeia da polimerase (PCR) que detecta o DNA proviral tem sido utilizada como teste confirmatório, para diferenciação entre o HTLV-1 e o HTLV-2 e, quando usada juntamente com sequenciamento do DNA proviral ou análise de restrição do comprimento do fragmento e polimorfismo (RFLP), também para subtipagem viral.

É importante estar alerta também para distribuições heterogêneas em relação à idade, gênero e perfis de risco na população estudada, quando se interpretam e se comparam estudos de prevalência entre regiões geográficas. Estudos realizados na década de 80

utilizavam testes de menor especificidade e, até os anos 90, a maioria dos testes sorológicos não distinguia entre HTLV-1 e reação cruzada com anticorpos para o HTLV-2. Ainda devemos considerar a possibilidade de falsa-positividade, com EIA reativos e padrões indeterminados para WB, que podem ser falsamente interpretados como positivos (Mauclere, 1997). Esse fenômeno tem sido atribuído à possível reação cruzada com antígenos da malária (Mahieux, 2000). Estudos no Brasil de familiares de pessoas infectadas pelo HTLV-1 e de populações de alto risco para a infecção reportam que alguns dos indivíduos “indeterminados” estão a caminho da soroconversão (Catalan-Soares, 2003a; Jacob, 2008). Teste de PCR realizados em amostras de 41 sujeitos soroindeviduados em Fortaleza (CE) mostrou nove (22%) resultados positivos para o HTLV-1 (Santos, 2003). Estudo prospectivo realizado em população vulnerável da cidade de São Paulo evidenciou sete (17%) soroconversões de 41 pacientes soroindeviduados por meio do WB, sendo quatro para HTLV-2 e três não tiveram o tipo viral identificado (Jacob, 2008).

Epidemiologia global do HTLV-1 e HTLV-2

Prevalência por região geográfica

A distribuição geográfica da infecção pelo HTLV-1 apresenta uma característica distinta, com 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. (Guia manejo

clínico do HTLV, 2013).

Tem sido reportada uma estimativa de 15 a 20 milhões de pessoas no mundo infectadas pelo HTLV-1, sendo a maioria portadores assintomáticos (Viana, 2014). As taxas de soroprevalência se diferem, de acordo com a área geográfica, a composição sociodemográfica da população estudada e os comportamentos de risco individuais. A maioria dos dados sobre soroprevalência mostra que estudos conduzidos em populações pouco vulneráveis, como doadores de sangue ou grupos selecionados (gestantes, pacientes com doenças neurológicas ou hematológicas, familiares de pessoas infectadas, nativos, UDI e trabalhadoras do sexo), certamente não são representativos da população geral (Mueller, 1991; Ferreira, 1997; Manns, 1999).

Áreas endêmicas no Japão, como o sudoeste do país, apresentam taxas de prevalência muito altas (30 a 40%) (Gessain, 2012), em contraste com prevalências muito baixas entre doadores de sangue franceses (0,0039%) (Couroucé, 1993). Além do Sudoeste do Japão, outros locais apresentam alta endemicidade para o vírus: diversos países no Caribe, incluindo Jamaica e Trinidad (em torno de 6,1%) (Gessain, 2012) e em países da África subsaariana, como Benin, Camarões e Guiné Bissau (5,5%) (Gessain, 2012; Sarkodie, 2001) e áreas localizadas do Irã e Melanésia (0,77 a 3%) (Gessain, 2012). Taxas de prevalência menos elevadas são encontradas em países da América do Sul (Carneiro-Proietti, 2011; Kazanji, 2003; Catalan-Soares, 2004; Pouliquen, 2004). Em Salvador, Bahia, um dos raros estudos conduzidos em amostra de base primária, soroprevalência para HTLV-1, alcançou 1,8%, sendo mais elevada em mulheres (2,0%) do que para os indivíduos do sexo masculino (1,2%) (Dourado, 2003), sendo que tem-se observado uma diminuição da prevalência em doadores de sangue no Brasil (Catalan-Soares, 2005). Em Salvador esta prevalência diminuiu de 1,35% para 0,48% em uma década (Mota, 2006).

Dados da Argentina, Brasil, Colômbia e Peru são, em sua maior parte, restritos a doadores de sangue (em torno de 1-2% de soropositividade para HTLV-1 e HTLV-2) (Gessain, 2012; Kazanji, 2003; Leon, 2003; Sanchez-Palacios, 2003; Gastaldello, 2004), mulheres grávidas e população nativa de algumas regiões (Ishak, 2003), bem como UDI do Brasil (Carneiro-Proietti, 2011, Galvão-Castro, 2009). Em São Paulo encontrou-se prevalência de 0,30% em 351.639 doadores e em Minas Gerais a soroprevalência para o HTLV-1/2 foi de 0,32% dentre 1.877 doadores considerados aptos à doação em 1994, caindo para 82.7 em 100.000 doadores no ano de 2013 (Ribeiro, 2010; Proietti, 2005, Carneiro-Proietti, 2012).

Em regiões não endêmicas, como Europa (prevalência 0,4% ou menos em doadores de sangue) e América do Norte (prevalência de 0,02%), a infecção pelo HTLV-1 é encontrada, principalmente, entre imigrantes provenientes de áreas endêmicas, seus filhos e contatos sexuais, entre trabalhadoras do sexo e UDI (Gessain, 2012).

Estudo recentemente conduzido com o objetivo de comparar dados publicados representativos da população geral por meio de uma revisão sistemática da literatura encontrou 59 estudos relevantes, sendo que apenas 17 preenchiam os critérios estabelecidos, todos eram transversais e nenhum reportou incidência (Hlela, 2009). Entre os estudos analisados, a prevalência para o HTLV-1 foi maior no Japão e menor na Mongólia, Malásia e Índia. Apenas três estudos foram conduzidos na África, todos na região ocidental do continente, e o único estudo na Índia foi conduzido no Norte do país (Hjelle, 2009). Os resultados dessa revisão da literatura sugerem que, na América do Sul e Caribe, doadores de sangue e gestantes podem ser representativos da população geral e adequados para estimar a prevalência do HTLV-1 nessas regiões (Hjelle, 2009).

A Figura 1 mostra as áreas endêmicas do HTLV-1 no mundo. A Tabela 1 apresenta taxas

de prevalência entre doadores de sangue, de alguns países, descritas em publicações recentes.

Figura 1 – Áreas endêmicas para o HTLV-1 no mundo (Adaptado de Gessain et al, 2012).

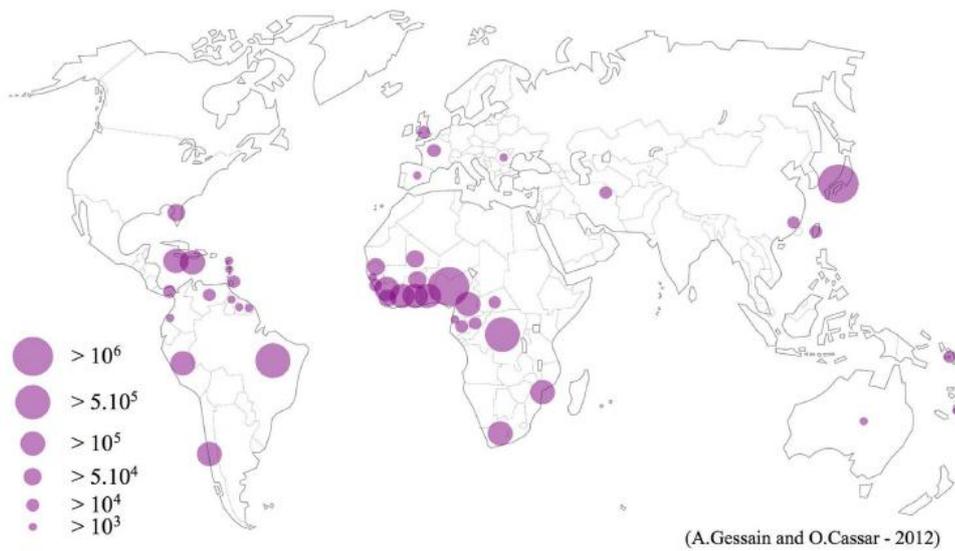


Tabela 1 – Prevalência do HTLV-1 e HTLV-2 em doadores de sangue de localidades selecionadas

Doadores de sangue	Taxa de prevalência por 10.000 doadores			Fonte
	HTLV-1	HTLV-2	HTLV*	
América do Sul				
Arequipa, Peru	91,5	0,0	91,5	Quispe, 2009
Bogotá, Colômbia	5,6	1,1	6,7	Martinez-Nieto, 2007
Buenos Aires, Argentina	7,0	3,0	10,0	Berini, 2010
Brasil	—	—	48,0	Catalan-Soares, 2005
Belo Horizonte, Brasil	10,6	0,2	10,8	Namen-Lopes, 2009
Santa Catarina, Brasil	—	—	3,2	Maresch, 2008
Caribe				
Jamaica	380	—	—	Vickers, 2006
Ásia				
Coreia do Sul	0,7	0,0	0,7	Kwon, 2008
Índia	—	—	14	Kumar, 2006
China	1,3	—	—	Wang, 2005
Nagasaki, Japão	128,5	—	—	Iwanaga, 2009
África				
Maputo, Moçambique	89,2	0,0	89,2	Gudo, 2009
Dakar, Senegal	14,3	2,0	16,3	Diop, 2006
Oceania				
Austrália	—	—	0,03	Polizzotto, 2008
América do Norte				
Estados Unidos	—	—	3,99	Wang, 2003
Canadá	—	—	0,13	O'Brien, 2007
Europa				
Dinamarca, Finlândia, Noruega, Irlanda, França, Grécia, Holanda, Portugal, Romênia, Suécia, Reino Unido	0,00	0,00	0,00	
	0,07	0,01	0,08	
	0,15	0,04	0,19	
	—	—	0,02	
	—	—	0,06	Laperche, 2009
	1,19	0,00	1,19	
	0,085	0,085	0,17	
	0,074	0,006	0,08	
Oriente Médio				
Irã	76	—	—	
Arábia Saudita	0 a 6	—	—	
Kuwait	2,2	—	—	
Líbano	0 a 8,5	—	—	Bitar, 2009
Israel	0,6	—	—	Stienlauf, 2009

Dados de estudos em gestantes podem refletir melhor as taxas de prevalência da população geral do que aquelas para doadores de sangue aptos à doação, que em geral apresentam baixa vulnerabilidade pós-triagem. Ainda assim, é importante considerar, na análise dos dados e inferências, que mulheres em idade reprodutiva costumam ser mais jovens.

A soroprevalência para o HTLV-1 em gestantes corresponde a 885/16.283 em regiões hiperendêmicas do Japão, enquanto, nas áreas não endêmicas, varia de 10 a 100/10.000 (Gessian, 2012; Fujino, 2000). Em um estudo realizado com amostras de sete países da Europa Ocidental, a soropositividade para o HTLV-1 e HTLV-2 foi de 4,4/10.000, variando de 0,7/10.000 na Alemanha a 12/10.398 na França (Gessain, 2012; Taylor, 2005b). Pesquisas realizadas em diversos países demonstraram as seguintes soroprevalências para o HTLV-1 e HTLV-2, para cada 10.000 gestantes: 2 na Espanha (Trevino, 2009), 15 na Argentina (Trenchi, 2007), 170 no Peru (Alarcón, 2006), 193 na Martinica (Mansuy, 1999), 200 na Jamaica (Dowe, 1998), 210 no Gabão (Etenna, 2008), 250 em Gana (Armah, 2006), 344 na Guiana Francesa (Tortevoye, 2005), 370 no Zaire (Delaporte, 1995), e 1.670 na Nigéria (Forbi, 2007, Gessain, 2012). É evidente a heterogeneidade da prevalência da infecção pelos HTLV-1 e HTLV-2 entre as diversas regiões geográficas.

Estudo realizado com dados de doadores de sangue de Nagasaki (área endêmica para o HTLV-1 no Japão), de 2000 a 2006, demonstrou redução na prevalência do HTLV-1 entre as pessoas nascidas depois de 1987 e a persistência de alta prevalência entre os nascidos antes de 1960 (Iwanaga, 2009). Razões para a tendência de declínio da prevalência do HTLV-1 podem incluir mudanças sociais ao longo dos anos, tais como diminuição do tempo de amamentação, aumento do uso de aleitamento artificial, redução do número de filhos e migrações (Iwanaga, 2009). Outro estudo também realizado em Nagasaki, mas

utilizando amostras de pacientes de um hospital universitário, no período de abril de 2000 a março de 2007, verificou que o número de portadores do HTLV-1 tem diminuído ao longo dos anos, tendência que aparentemente tem ocorrido na maioria das áreas endêmicas no mundo. No entanto, a incidência de ATL em Nagasaki permaneceu estável nos últimos 20 anos (Koga, 2010), o que talvez possa ser explicado pelo grande número de idosos portadores do HTLV-1 e pelo aumento da expectativa de vida (acima de 70 anos), sendo esperado o desenvolvimento de ATL nessa população (Koga, 2010).

Estudos contínuos de avaliação da soroprevalência dos HTLV-1 e HTLV-2 na população geral, e mesmo em grupos específicos (doadores de sangue, gestantes, portadores de doenças sexuais, dentre outros) são importantes para mapear regiões endêmicas e não endêmicas e compreender fatores que possam estar relacionados à distribuição desses vírus. Essas informações são de fundamental importância para o planejamento de intervenções em saúde pública para o controle da disseminação dos vírus.

HTLV-1/2 no Brasil

O Brasil é provavelmente o país com o maior número absoluto de portadores do HTLV - 1/2 no mundo, com prevalência de HTLV-1/2 de 48/10.000 doadores. No entanto, a soroprevalência de HTLV-1/2 varia de acordo com comportamentos de risco individuais, fatores sociodemográficos e região geográfica, mas estudos de prevalência em grupos específicos confirmam a presença do HTLV-1 e HTLV-2 em todo o país (Costa, 2013). A menor prevalência para o HTLV-1 encontra-se na região Sul e as maiores nas regiões Norte e Nordeste, o que pode ser explicado pelo maior contingente de africanos imigrados na época do Brasil colonial, uma vez que se sabe que o continente africano é o local de origem deste vírus. Acredita-se que o HTLV-2 esteja mais associado com a imigração de

asiáticos para o território brasileiro, estando também presente principalmente entre as populações nativas do país.

Na figura 2 é mostrada a soroprevalência para o HTLV-1/2 em doadores de sangue nos diversos estados do Brasil. Observa-se que essa distribuição é heterogênea, com tendência para agregação das taxas mais elevadas de soropositividade nos estados do nordeste e norte do país (Catalan-Soares, 2005).

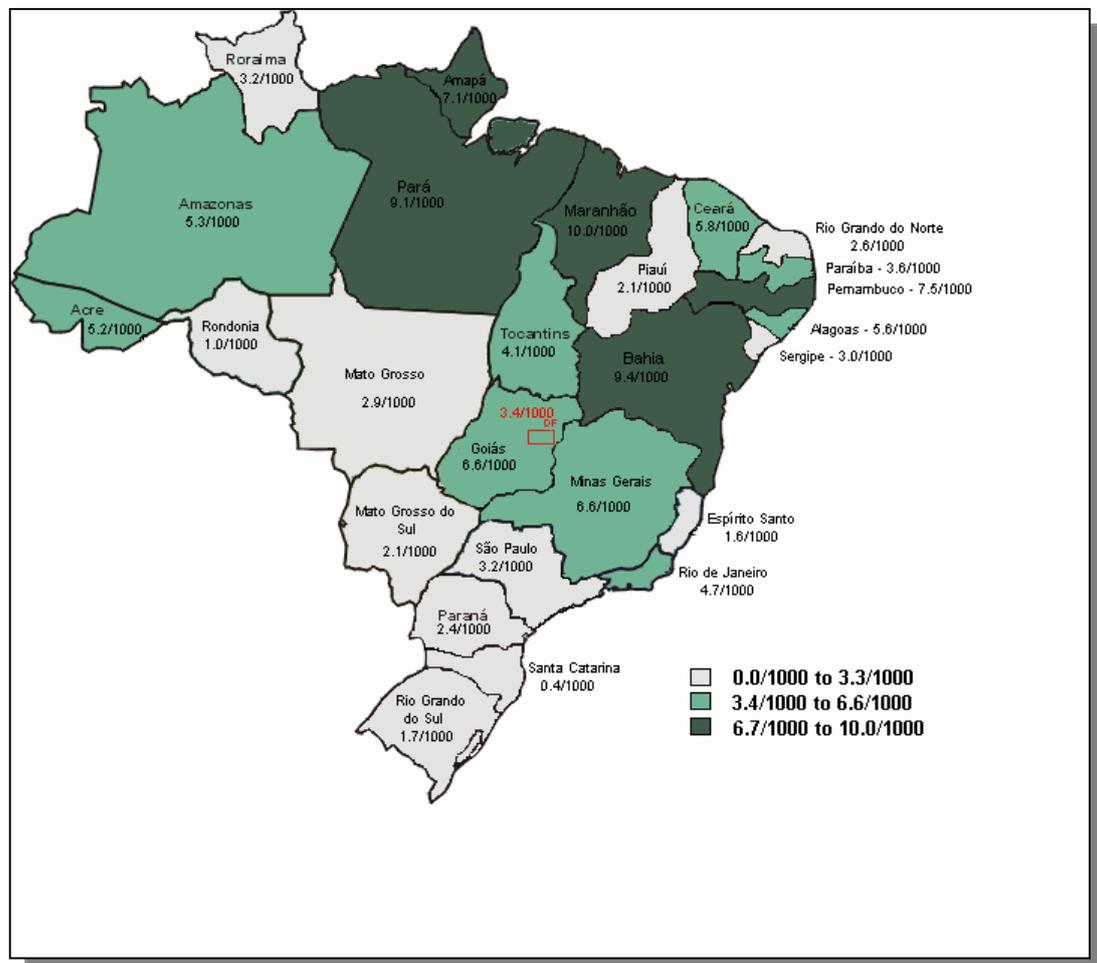


Figura 2 – Soroprevalência do HTLV-1/2 entre doadores de sangue nas unidades federativas do Brasil. (adaptado de Catalan-Soares et al, 2005).

Na figura 3 são mostradas as soroprevalências para o HTLV-1/2 em amostras de gestantes, puérperas e neonatos, de acordo com os estados que realizaram a sorologia.

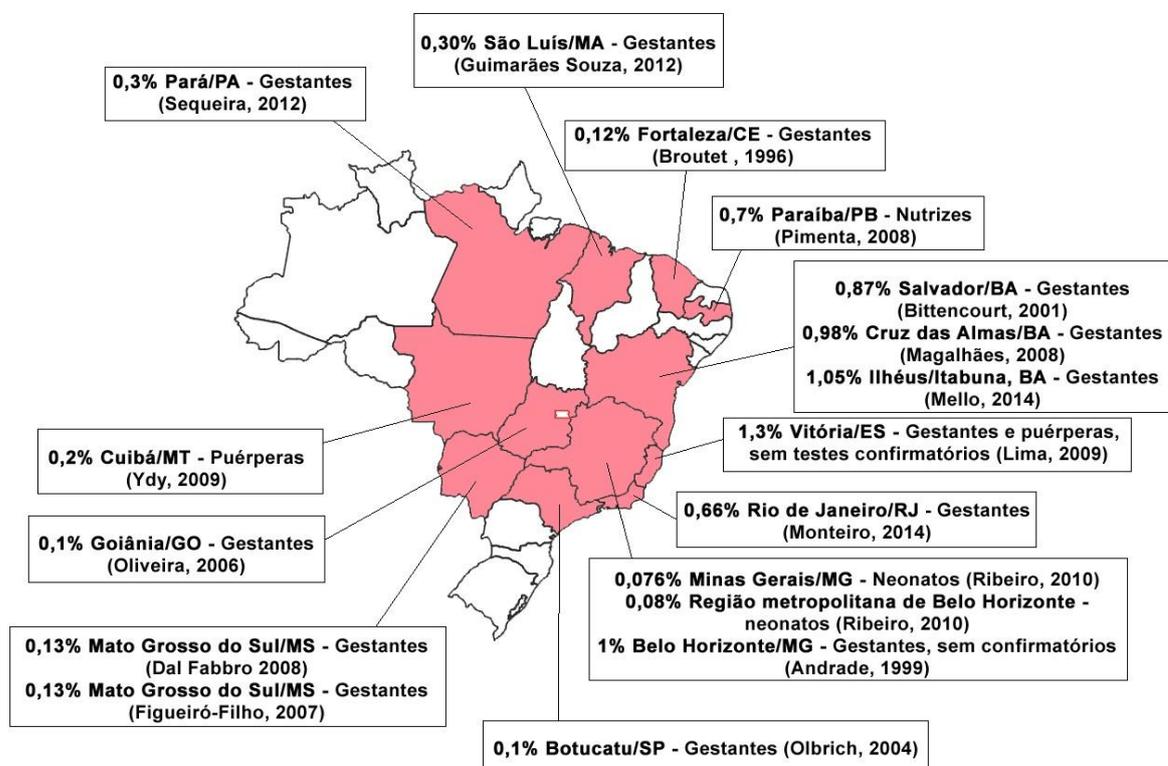


Figura 3 – Porcentagem de soropositividade para o HTLV-1/2 em amostras de gestantes, puérperas e neonatos em alguns estudos brasileiros.

Os primeiros casos de HAM/TSP no Brasil foram descritos em 1989 no Ceará e em São Paulo (Castro-Costa, 1989; Martins-Castro, 1989), sendo posteriormente descrita em outras regiões do país (Castro - Costa, 1991; Araújo, 1993; Cavalcanti, 1993; Lessa, 1993; Moreira, 1993). Os primeiros casos de ATL no país foram relatados em 1990 no Rio de Janeiro (Pombo de Oliveira, 1990) e posteriormente em outras regiões (sudeste, nordeste, sul, norte) (Pombo de Oliveira, 1995). A soroprevalência média encontrada entre doadores aptos à doação no Brasil é cerca de 20 a 100 vezes maior do que aquela relatada para os Estados Unidos e Europa. Sem dúvida, temos na infecção pelo HTLV-1/2, um problema de saúde pública. O governo brasileiro, através da Portaria 1376 (novembro de 1993) do

Ministério da Saúde, tornou obrigatório o teste de triagem para HTLV-1/2 em bancos de sangue brasileiros. Em Minas Gerais, a Fundação Hemominas, antecipando-se à exigência legal, incluiu o teste de triagem (Elisa) e o teste confirmatório (Western blot) na rotina de testes sorológicos para os candidatos à doação a partir de março de 1993. Tal medida tem impactado a transmissão por transfusão de hemocomponentes infectados de maneira significativa. Um estudo que analisou os dados de sorologia para o HTLV na Fundação Hemominas, de março de 1993 a 2004, observou que 390 doadores de primeira vez tiveram seu sangue descartado devido a sorologia positiva para o HTLV-1 (Namen-Lopes, 2009). A partir desses dados estimou-se que pode ter sido evitado oito a 22 casos de HAM/TSP em receptores de sangue (Namen-Lopes, 2009).

População nativa no Brasil e o HTLV

A presença do HTLV-1 e do HTLV-2 em população nativa do Brasil merece consideração especial (ver também capítulos 6 e 8). O tipo 2 é prevalente em populações nativas, como os povos indígenas das Américas e tribos de pigmeus da África, e em usuários de drogas intravenosas (Paiva & Casseb, 2014). Apesar da homologia de 65% com o HTLV-1, não tem sido demonstrada, até o momento, evidência de sua associação com a ocorrência de doença humana; contudo, têm sido observadas alterações neurológicas similares em pacientes infectados pelo HTLV-2, como a ocorrência de HAM/TSP (Paiva & Casseb, 2014).

Fatores de risco e rotas de transmissão: o indivíduo e o ambiente

Vários comportamentos individuais e exposições têm sido associados com a soropositividade para HTLV-1, correspondendo aos modos de transmissão conhecidos (Quadro 1): 1 - da mãe para a criança, principalmente por meio da amamentação natural; 2

- via sexual; 3 - via parenteral por transfusão de produtos celulares infectados ou compartilhamento de seringas e agulhas (Manns, 1999).

Os mecanismos gerais de transmissão são os mesmos para os tipos 1 e 2, mas, de acordo com alguns autores, o HTLV-2, apesar de sua estreita relação com o HTLV-1, apresenta patogênese e características de transmissão distintas, tais como uma menor carga proviral, uma maior associação com bronquite e pneumonia e uma prevalência semelhante em homens e mulheres, o que sugere que a transmissão sexual do vírus pode ser igualmente eficiente entre os sexos, ao contrário do HTLV-1, em que a transmissão é mais eficiente do sexo masculino para o feminino (Paiva & Casseb, 2014).

Embora determinantes biológicos ainda necessitem de esclarecimentos, demonstrou-se que células infectadas são essenciais para a transmissão. Cofatores biológicos ou sociais podem influenciar a vulnerabilidade individual e coletiva à infecção, que tende a se agregar em familiares e vizinhos em áreas endêmicas (Maloney, 1991).

A transmissão materno-infantil ocorre em 20% dos filhos das mães infectadas e tem sido relacionada à carga proviral da mãe, altos títulos de anticorpos e amamentação prolongada (Kinoshita, 1984; Ureta Vidal, 1999). A infecção pós-natal pela amamentação parece desempenhar o papel principal na transmissão vertical. Triagem para o HTLV-1 no pré-natal no Japão, seguida de aconselhamento das mulheres soropositivas para evitar a amamentação, levou a significativa redução das taxas de infecção entre crianças amamentadas artificialmente (mamadeira) e amamentadas naturalmente (Hino, 1997).

Outras formas de transmissão materno-infantil, por exemplo, intrauterina ou periparto, parecem ser menos importantes (Fujino, 2000), mas explicam soropositividade em bebês não amamentados pelas mães. Existem relatos de bebês filhos de mães soronegativas que foram infectados através do leite de “mães de leite” (Ribas, 2003). Transmissão através da

saliva é teoricamente possível, já que o DNA proviral e anticorpos anti-HTLV-1 são detectáveis na saliva, mas até o momento não existe clara evidência da transmissão através desta via (Fujino, 2000).

Sexo sem proteção, múltiplos parceiros sexuais, presença de ulcerações genitais e sexo pago aumentam o risco da transmissão sexual (Bartholomew, 1987; Belza, 2004). Estudos indicam maior eficácia na direção homem-mulher que na inversa (Murphy, 1989a; Larsen, 2000), 60,8% versus 0,4% em estudo japonês com período de acompanhamento maior que 10 anos (*apud* Paiva & Casseb, 2014). A transmissão sexual pode ser facilitada por doenças sexualmente transmissíveis que causam úlceras genitais, como a sífilis, o herpes simplex tipo 2 (HSV-2), e o cancro. Outras doenças sexualmente transmissíveis podem desencadear o recrutamento de células inflamatórias, aumentando, assim, o risco de aquisição e infecção por HTLV-1. Além disso, fatores associados a um risco de transmissão mais elevado incluem a presença de anticorpos contra a proteína viral Tax (anti-Tax), carga proviral mais elevada em linfócitos no sangue periférico, e aumento das secreções cervicovaginais ou seminais. O fluido seminal tem sido relatado como contribuinte para aumentar a transmissão e replicação de HTLV, ao passo que a circuncisão e anticorpos neutralizantes podem ter um efeito protetor.

Via importante de transmissão do HTLV-1 ocorre por meio de componentes celulares de sangue contaminado. No passado, isso ocorria principalmente como resultado da exposição a transfusão de sangue não testado sorologicamente para o HTLV-1 e o HTLV-2 (Okochi, 1984; Manns, 1992). O risco de transmissão está associado à transfusão de hemocomponentes celulares (concentrado de hemácias, sangue total e plaquetas). Estudos têm demonstrado que o plasma e seus derivados (albumina, imunoglobulinas, fatores anti-hemofílicos) não transmitem HTLV (Namen-Lopes, 2008). O risco de soroconversão após

uma transfusão com sangue contaminado varia de 40% a 60%, com um intervalo de tempo de 51-56 dias após o procedimento hemoterápico (Okochi., 1984; Manns, 1992). O tempo de estocagem do hemocomponente transfundido e a carga proviral do HTLV no doador são fatores importantes na variação das taxas encontradas de soroconversão (Namen-Lopes, 2008). Aquisição do HTLV-1 por via sanguínea pode estar associada ao desenvolvimento de HAM/TSP mais precoce, algumas vezes após um período de incubação muito curto (meses) (Osame, 1986a; Gout, 1990).

Durante os últimos 25 anos, teste de triagem para o HTLV-1 e o HTLV-2 foi implantado em vários países (Japão, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Argentina e alguns países da Europa). Essa importante medida de saúde pública está excluindo indivíduos soropositivos do *pool* de doadores e tem resultado em menor taxa de infecção entre receptores de hemocomponentes e redução no número de novas infecções na população geral (Osame, 1986a; Taylor, 1996; Berini, 2010).

Compartilhamento de agulhas e seringas entre UDI é outra importante via parenteral de transmissão do HTLV-1 e do HTLV-2 (Feigal, 1991; Khabbaz, 1992). O HTLV-2 parece ser muito mais prevalente que o HTLV-1 em UDIs da América do Norte e Europa (Lee, 1989, 1990; Murphy, 1998; Liu, 2001). Entretanto, o HTLV-1 parece ser mais prevalente que o HTLV-2 entre UDI no Brasil (Etzal, 2001; Proietti, 2001) e Nova York (Ehrlich, 1988; Lee, 1990).

Nos locais onde a infecção pelo HTLV-1 atinge níveis importantes, principalmente em áreas endêmicas, observa-se que as taxas de soroprevalência são fortemente dependentes de sexo e idade, aumentando com a idade e mais elevadas nas mulheres (Kajiyama, 1986; Murphy, 1991; Mueller, 1996). O aumento da prevalência com o envelhecimento pode ter várias explicações: 1 - risco acumulativo de novas infecções ao longo da vida; 2 - efeito

idade-coorte, devido ao declínio nos últimos anos na prevalência do HTLV-1 e de novas infecções nas últimas décadas; 3 - soroconversão tardia de infecção adquirida mais cedo na vida (Blattner, 1986; Murphy, 1991). Maior prevalência em mulheres pode ser devida à maior eficácia de transmissão na direção homem-mulher durante o relacionamento sexual; ainda, efeitos hormonais podem desempenhar um papel na susceptibilidade das mulheres (Chavance, 1990; Kaplan, 1996). A dinâmica da infecção pelo HTLV-1 pode diferir entre os países e pode estar associada a variação nos hábitos sexuais (por exemplo, uso de preservativos com maior frequência) ou práticas de amamentação (duração) o que pode contribuir para a heterogeneidade nas taxas de prevalência.

Vários estudos têm relatado que indicadores de posição socioeconômica mais vulnerável, como educação formal, estão associados com taxas de prevalência aumentadas para HTLV-1 em áreas endêmicas e não endêmicas (Murphy, 1991, Schreiber, 1997; Manns, 1999; Catalan-Soares, 2003b; Sanchez-Palacios, 2003). Esses dados sugerem que fatores sociais e ambientais associados com a pobreza podem influenciar a transmissão do HTLV-1 tanto em países endêmicos quanto em áreas não endêmicas (Maloney, 1991). E são justamente aqueles países endêmicos para HTLV-1 (à exceção do Japão), em geral com piores indicadores de posição socioeconômica e de desenvolvimento humano, que lidam com as maiores cargas das doenças associadas ao HTLV-1.

História da associação das doenças ao HTLV-1

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus ligado à doença humana. Tem sido claramente associado à leucemia / linfoma de células T do adulto (ATL) (Poiesz, 1980; Hinuma, 1981; Miyoshi, 1981; Yoshida, 1984; Takatsuki, 1985a, b; Gonçalves, 2010; Einsiedel, 2013), mielopatia associada ao HTLV-1 / paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (Cruikshank,

1956; Gessain, 1985; Rodgers-Johnson, 1985; Osame, 1986a; Rodgers, 1965; Gonçalves, 2010; Champs, 2010) e uveíte (Pinheiro, 1995; Mochizuki, 1992; Gonçalves, 2010).

O vírus tem sido associado também à doenças infecciosas como: dermatite infectiva (McGill, 2012), estrogiloidíase (Furtado, 2013), escabiose severa (Einsiedel, 2014) e micobactéria (Gonçalves, 2010; Einsiedel, 2014). Além disso, há descrito na literatura associação do vírus com casos de polimiosite (Inose, 1992; Beilke, 1996; Matsura, 2008), sinovite (Sowa, 1992), tireoidite (Gonçalves, 2010), pneumonia broncoalveolar (Kimura, 1992; Einsiedel, 2014), fibromialgia (Cruz, 2006) e depressão (Stumpf, 2008). Entretanto, o papel etiológico do HTLV-1 para essas doenças ainda demanda evidências mais definitivas.

O interesse em possível associação de retrovíroses com tumores levou a esforços concentrados para detectar a enzima transcriptase reversa no sangue e tecidos de pacientes oncohematológicos, e isso resultou na identificação do HTLV-1 como causa necessária para a ocorrência de ATL (Gallo, 1973; Poiesz, 1980; Hinuma, 1981; Miyoshi, 1981). A força da associação e doenças (Quadro 2) é baseada em estudos epidemiológicos bem como em dados virológicos e moleculares, modelos animais e pesquisas clínicas (Mahieux, 2003). Pesquisas em andamento procuram elucidar porque percentual relativamente pequeno (cerca de 5%, dependendo da área) de indivíduos infectados pelo HTLV-1 desenvolve doenças classicamente associadas, como a ATL e HAM/TSP, enquanto a vasta maioria permanece assintomática.

Leucemia de células T do adulto (ver também capítulo 9)

A maior série de casos descrevendo o espectro clínico da ATL vem do Japão (Yamaguchi, 2002). A leucemia de células T do adulto foi primeiramente relatada em Kyoto, em 1977,

entre pacientes procedentes do Sudoeste do Japão. (Uchiyama, 1977). Poucos anos mais tarde, foi descrito em alguns imigrantes caribenhos vivendo no Reino Unido (Catovsky, 1982) e, mais tarde, relatada em outras áreas endêmicas, incluindo países do Caribe (Gibbs, 1987, Hanchard, 1996), África (Fouchard, 1998), América do Sul (Matutes, 1994; Gerard, 1995) e recentemente na Austrália (Eisiedel, 2013). Seguindo a descoberta do HTLV-1 e o desenvolvimento de reagentes para testes sorológicos, encontraram-se agrupamentos, nas mesmas áreas geográficas, de casos de ATL e alta prevalência para HTLV-1 (Mueller, 1996; Yamaguchi, 2002).

A associação entre HTLV-1 e ATL foi comprovada por: 1 - estudos epidemiológicos que demonstraram a correspondência geográfica de ATL e HTLV-1; 2 - estudo de clonalidade das células leucêmicas; 3 - demonstração de infecção in vitro do linfócito T pelo vírus; 4 - capacidade oncogênica em modelos animais; 5 - presença de anticorpos em 80-90% nos casos de ATL; 6 - habilidade de cultivar HTLV-1 a partir de células de ATL; 7 - detecção de provírus HTLV-1 integrado na célula leucêmica (Blatnner, 1990).

O risco de doenças associadas ao HTLV-1 entre os portadores difere bastante de acordo com a área geográfica. Apesar de vasta distribuição pelo mundo, dados relativos à incidência de ATL e taxas de prevalência são escassos e podem estar subestimados, especialmente para os linfomas. O rápido curso da doença, a diferenciação diagnóstica com doenças semelhantes, assim como limitações diagnósticas em países menos desenvolvidos sugere subestimativa da ocorrência de ATL no mundo. Em áreas endêmicas, a incidência acumulada de ATL entre os infectados é estimada em menos de 5%. (Murphy, 1989b; Gonçalves, 2010).

Dados epidemiológicos e clínicos estão bem documentados para o subtipo HTLV-1a, que é predominante nas regiões do Caribe e no Japão. Nessas regiões, ATL se desenvolve em 1-

5% dos infectados por HTLV. Poucos dados estão disponíveis sobre o HTLV-1c, subtipo restrito a populações aborígenes da Austrália e ilhas da Oceania (Eisiendel, 2013).

ATL ocorre principalmente em adultos a partir de 20 a 30 anos e é mais comum em homens, e indivíduos infectados na infância que podem estar em risco aumentado de desenvolver ATL. No Japão, a ocorrência da doença predomina na quinta década de vida. Já no Brasil e na Jamaica predomina na quarta década (Pawson, 1998 apud Gonçalves, 2010).

ATL é associada com infecção vertical, principalmente através da amamentação natural (Wilks, 1996; Gonçalves et al, 2010). Assim, prevenção da transmissão vertical poderia resultar em diminuição significativa de doença maligna associada ao HTLV-1.

A patogênese da ATL e os determinantes para a progressão da doença estão apenas parcialmente descritos. Tais aspectos são abordados com mais detalhe, bem como diagnóstico, tratamento e prognóstico no capítulo 9.

HAM/TSP: manifestações neurológicas da infecção pelo HTLV-1 (ver também capítulos 10-14)

Juntamente com a ATL, a HAM/TSP está entre as duas principais doenças associadas ao HTLV-1, estando presente em todas as áreas endêmicas, embora dados sobre a prevalência e incidência apresentem significativa heterogeneidade nas regiões geográficas (Proietti, 2005)

A possível associação entre HTLV-1 e HAM/TSP foi considerada diante de observações clínicas de paraplegia espástica em serviços de neurologia na Martinica e Jamaica. Os pacientes eram acometidos de um processo debilitante caracterizado por início lento de paraparesia espástica associada com distúrbios esfinterianos e variados graus de disfunção proprioceptiva e sensorial (Cruikshank, 1956; Rodgers, 1965).

Os primeiros estudos de soroprevalência indicaram que anticorpos anti-HTLV-1 estavam presentes em proporção muito elevada em pacientes com essa síndrome. Simultaneamente, observações de quadro clínico semelhante foram relatadas também no Japão (Rodgers, 1965; Gessain, 1985; Rodgers-Johnson, 1985; Osame, 1986a).

A condição clínica, mais tarde chamada HAM/TSP por grupo de trabalho da Organização Mundial da Saúde, é caracterizada por uma paraparesia espástica de lenta progressão. A apresentação concomitante de ATL em pacientes com HAM/TSP e vice-versa foi também relatada (Kawai, 1989; Freitas, 1997; Gonçalves, 1999; Kasahata, 2000). O HTLV-1 tem sido apontado como causador de HAM/TSP, etiologia esta fundamentada nas seguintes evidências: 1 - tem sido isolado do líquido de pacientes com HAM/TSP; 2 - síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-1 pode ser detectado em alguns pacientes (Gessain, 1985); 3 - genoma viral pode ser detectado nos tecidos envolvidos pela reação da PCR e por hibridação *in situ*; e 4 - HAM/TSP desenvolve-se após transfusão de hemocomponentes de doadores soropositivos para receptores soronegativos (Gout, 1990).

Estudos tem sido realizados com o objetivo de identificar padrão humoral intratecal característico nos pacientes portadores de HAM/TSP, com o intuito de utilizar esse padrão como marcador diagnóstico da HAM/TSP (Ribeiro, 2013) (ver capítulo 10).

Foram realizados também estudos para avaliação da influência de fatores genéticos no desenvolvimento e progressão da HAM/TSP, como identificação de regiões genômicas às quais o genoma pró-viral do HTLV-1 se integra em pacientes HAM/TSP (Salcedo-Cifuentes, 2011) e associação com antígeno leucocitário humano (HLA) (Deschamps, 2010). A literatura ao longo da última década têm relatado resultados conflitantes na relação a pacientes infectados pelo HTLV-1 e o HLA o que pode sugerir importantes disparidades étnicas (Deschamps, 2010).

A HAM/TSP ocorre em mais de 4% dos seus portadores e se caracteriza por acometimento de indivíduos predominantemente na quarta e na quinta décadas de vida, raramente, antes dos 20 anos ou após os 70 anos. Há predominância do sexo feminino sobre o masculino, em proporção de 2:1 a 3:1. (Orland,2003; Champs,2010)

É uma doença de curso incapacitante e progressiva, com tempo médio de evolução descrito na literatura variando de poucos meses a anos. Em estudo clínico epidemiológico realizado no Brasil, em relação ao quadro clínico, a dor é relatada precocemente, enquanto a atrofia medular torácica e a espasticidade surgem em fase mais tardia, sendo os sintomas iniciais de urge-continência vesical ou retenção urinária (Champs,2010). Ver mais detalhes no capítulo 13, sobre dor na infecção por HTLV.

Evidências epidemiológicas sugerem que a transmissão sexual do HTLV-1 é a principal via de transmissão levando ao desenvolvimento posterior de HAM/TSP. Essa teoria é apoiada pela predominância de HAM/TSP no sexo feminino (Maloney, 1998) e pela atividade sexual iniciada mais precocemente nos pacientes com HAM/TSP quando comparados com portadores assintomáticos (Kramer, 1995). Raros casos, geralmente com períodos de incubação mais curtos, têm sido relatados após infecção pelo HTLV-1 adquirida pós-transfusão de hemocomponentes (Osame, 1986b; Gout, 1990). Foram relatados também, no Brasil, casos de possível transmissão vertical (Champs, 2010).

Uveíte, artrite e outras doenças (ver também capítulos 15-19)

Além da associação confirmada com ATL e HAM/TSP, um espectro de outras doenças associadas ao retrovírus tem sido descrito, nas quais o genoma e/ou proteínas virais foram detectadas nos tecidos alvos. Entre essas podemos citar uveíte, polimiosite, pneumonia bronco-alveolar, tireoidite auto-imune e artrite (Ijichi, 1990; Iwakura, 1991; Eguchi, 1992,

1996; Inose, 1992; Kawai, 1992; Kimura, 1992; Mochizuki, 1992; Sowa, 1992; Pinheiro, 1995; Beilke, 1996; Gonçalves, 2010). Entretanto, com exceção da uveíte associada ao HTLV-1, mais estudos são necessários para determinar e mensurar associações epidemiológicas entre o HTLV-1 e essas patologias.

A uveíte associada ao HTLV (HAU) acomete principalmente indivíduos de meia-idade e ambos os sexos. A HAU consiste em reação granulomatosa ou não granulomatosa acompanhada por opacidades no vítreo e vasculite na retina, em um ou nos dois olhos. Pode ocorrer como a única manifestação da infecção ou associada à HAM/TSP. Além dela, outras anormalidades oftalmológicas tem sido relacionadas à infecção: vasculite, exudação ou degeneração da retina periférica e ceratoconjuntivite sicca (Gonçalves, 2010).

Investigadores japoneses foram os primeiros a relatar casos de artrite ocorrendo em pacientes infectados pelo HTLV-1, algumas vezes simultaneamente com HAM/TSP; também, estudo epidemiológico nos Estados Unidos relatou maior frequência de artrite entre soropositivos para HTLV-1 quando comparados com controles soronegativos (Murphy, 2004).

Doenças infecciosas

A comorbidade da ATL com diversas doenças oportunistas têm sido relatada. Essas incluem infecção pelo *Pneumocystis jiroveci*, aspergilose pulmonar, pneumonia por citomegalovirus (CMV), herpes zoster disseminado, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium-intracellulare* e síndrome da superinfecção pelo *Strongyloides stercoralis* (Takatsuki, 1985a, b). Alguns portadores do HTLV-1 sem ATL também parecem ter alguma imunodeficiência, associada com risco aumentado para certas complicações de doenças infecciosas, incluindo estrogiloidíase (Marsh, 1996; Hayashi,

1997; Satoh., 2002; Furtado, 2013). Indivíduos infectados pelo HTLV-1, vivendo em áreas de alta endemicidade para *Strongyloides stercoralis* devem fazer exames de fezes com frequência, embora não exista uma orientação formal a esse respeito. Outras doenças associadas ao HTLV-1 incluem relatos isolados de sarna norueguesa, molusco contagioso disseminado, histoplasmose extrapulmonar (Marsh, 1996). Finalmente, em crianças, infecções por estafilococos e estreptococos são frequentes na síndrome da dermatite infecciosa (La Grenade, 1996; Mc Gill, 2012), descrita na Jamaica em associação com infecção pelo HTLV-1. Essa síndrome foi a primeira manifestação pediátrica associada ao HTLV-1 (La Grenade, 1990). Fatores socioeconômicos ou genéticos podem contribuir para o desenvolvimento da dermatite infecciosa, pois a mesma ainda não foi relatada em áreas endêmicas do Japão.

Epidemiologia molecular do HTLV no mundo

Luiz Carlos Júnior Alcântara

Filipe Ferreira de Almeida Rego

Svetoslav Nanev Slavov

Simone Kashima Haddad

Classificação do HTLV

O HTLV pertence à família *Retroviridae*, à subfamília *Oncovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus*, que agrupam tanto os tipos virais que infectam humanos (HTLV) e símios (Vírus T Linfotrópicos de Símios, STLV). Estes dois grupos de deltaretrovírus são denominados de PTLV (Vírus T-Linfotrópicos de Primatas) e se dividem em três grupos principais: PTLV-1, PTLV-2 e PTLV-3 compostos dos STLV-1/HTLV-1, STLV-2/HTLV-2 e STLV-3/HTLV-3, respectivamente. Até o momento, no grupo de PTLV-4 foi identificada somente a variante humana, o HTLV-4, enquanto que no grupo de PTLV-5, somente a variante símia, o STLV-5 (Liegeois et al, 2007).

Para o HTLV, são descritos os tipos virais HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4 (Poiesz et al, 1980; Kalyanaraman et al, 1982; Wolfe et al, 2005; Calattini et al, 2005).

Variabilidade genética do HTLV

Os estudos da epidemiologia molecular do HTLV demonstram uma alta estabilidade genética quando comparado a outros retrovírus (Gessain et al, 1992). Esta estabilidade pode estar relacionada à estratégia de multiplicação viral, que ocorre principalmente por meio da expansão clonal das células infectadas, juntamente com uma mínima replicação

viral e transcrição reversa (Wattel et al, 1995). Estima-se que a taxa evolutiva dos PTLV seja bastante baixa, podendo variar de 3×10^{-7} a 7.9×10^{-7} substituições/sítio/ano, analisando o genoma total ou os genes mais variáveis, LTR e env (Gessain et al, 1992b; Sherman et al, 1992; Switzer et al, 2009). Assim, esta baixa variabilidade genética tem dado suporte ao desenvolvimento de diversas teorias sobre a origem e disseminação deste vírus, bem como sobre os movimentos migratórios de populações humanas infectadas (Gessain et al, 1992; Slatery et al, 1999).

O surgimento dos primeiros retrovírus humanos

A endemicidade do HTLV-1 e HTLV-2, em algumas populações vivendo em áreas remotas do planeta, sugere a possibilidade desses vírus terem infectado populações humanas desde milhares de anos atrás. Os pigmeus Efe Mbuti, por exemplo, estão infectados com ambos os vírus; além disso, eles vivem muito isolados e são considerados descendentes dos antigos povos proto-africanos. A separação das populações humanas africanas e não africanas foi estimada ter ocorrido entre 75.000-287.000 anos atrás, através de análise de DNA mitocondrial (Cavalli-Sforza et al, 1994; Reich & Goldstein, 1998) e várias observações mostraram que este fluxo gênico ocorreu normalmente dos pigmeus para as populações vizinhas (Cavalli-Sforza et al, 1994). Com todas essas evidências, pode ser inferido que as infecções pelo HTLV-1 e HTLV-2 entre os pigmeus são as mais antigas ou resultou de transmissões interespecies do STLV.

Transmissões interespecies frequentes do STLV-1 de símios para humanos foram demonstradas na África (Vandamme et al, 1994; Liu et al, 1996; Mahieux et al, 1998a, Salemi et al, 1998b, Wolfe et al, 2005; Calattini et al, 2005). Algumas das cepas divergentes do HTLV- 1, encontradas nas populações africanas, poderiam, mais provavelmente, ser resultantes de transmissões interespecies do que das infecções antigas

dos pigmeus infectados. Até o presente momento, a infecção pelo HTLV-2 nos pigmeus é sugerida como antiga, desde que nenhum STLTV-2 próximo foi ainda encontrado. A endemicidade do HTLV-1 e HTLV-2 nos ameríndios e a falta de evidências de infecções pelos STLTV-1 e SLTV-2 em macacos do novo mundo, exceto um único STLTV-2 isolado de um macaco-aranha (após intensos estudos, não foi confirmado em outros macacos-aranha), levou a conclusão que o HTLV-1 e o HTLV-2 também estiveram presentes no continente americano há muito tempo atrás. Este vírus foi trazido, provavelmente, para as Américas entre 15.000 a 35.000 anos, durante uma ou mais migrações das populações asiáticas, infectadas pelo HTLV-1 e HTLV-2, pelo Estreito de Bering (Lairmore et al, 1990; Ijichi et al, 1993; Pardi et al, 1993; Neel et al, 1994; Biggar et al, 1996).

Finalmente, a presença do HTLV-2 em Papua Nova Guiné e entre aborígenes australianos, e a ausência de primatas não humanos na Melanésia e Austrália, sugere que o HTLV-1 existiu entre os povos australóides que primeiro povoaram a Melanésia e Austrália, em torno de 60.000 anos atrás. (Yanagihara et al, 1991; Gessain et al, 1993). Estudos filogenéticos que buscaram datar o ancestral comum mais recente entre os diferentes tipos de HTLV têm confirmado essas hipóteses, sugerindo que o surgimento destes vírus pode ter sido iniciado a milhares de anos (Switzer et al, 2009).

O HTLV-3 e o HTLV-4 foram identificados recentemente apenas em indivíduos em Camarões e surgiu provavelmente devido ao contato de humanos com primatas não humanos (Wolfe et al, 2005; Calattini et al, 2005). Entretanto apenas três indivíduos foram identificados com a infecção pelo HTLV-3 e somente um indivíduo foi identificado com a infecção pelo HTLV-4 até o momento. Porém, estes dados podem estar subestimados, visto que o teste confirmatório utilizado (Western Blot) não possui

especificidade para estes vírus, gerando resultados inconclusivos (Mahieux & Gessain, 2011).

Distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-1

Desde que os primeiros retrovírus humanos foram identificados, diversos autores têm procurado variações nos genomas virais buscando estabelecer relações com as doenças associadas a estes vírus, porém estudos iniciais que analisaram o genoma do HTLV-1 identificaram um grande potencial deste para determinar rotas migratórias, além de sua distribuição genotípica (Miura et al, 1994; Van Dooren et al, 1998; Alcantara et al, 2003). A partir desta identificação, estudos vêm sendo conduzidos em diversos países para se estabelecer a localização dos genótipos circulantes do HTLV-1, e com isso tentar entender como esse vírus se espalhou pelo mundo com o intuito de tomar medidas preventivas.

O HTLV-1 já foi descrito em todos os continentes, e apesar de seu genoma não possuir uma variabilidade genética muito grande, as poucas variações encontradas principalmente na região LTR e no gene *env* nos permite classificar o vírus em sete diferentes subtipos (Figura 1), nomeados de “a-g” de acordo com a ordem de identificação (Hahn et al, 1984; Gessain et al, 1991; Bastian et al, 1993; Miura et al, 1994, 1997; Vandamme et al, 1994; Chen et al, 1995; Mahieux et al, 1997; Salemi et al, 1998; Wolfe et al, 2005). Analisando a região LTR do HTLV-1, o subtipo “a” ainda nos permite classificar o vírus em seis diferentes subgrupos nomeados de A a F (Gasmi et al, 1994; Vidal et al, 1994; Miura et al, 1994; Van Dooren et al, 1998; Trevino et al, 2014).

O HTLV-1 subtipo a, também denominado Cosmopolita, é o responsável pela maioria das infecções no mundo (Gessain & Cassar, 2012), sendo então o subtipo que contém

mais sequências disponíveis nos bancos de dados internacionais (Araújo et al, 2014). A divisão deste subtipo em seis subgrupos permite que consigamos identificar genotipicamente estes subtipos de forma mais correlacionada à região geográfica (Figura 1).

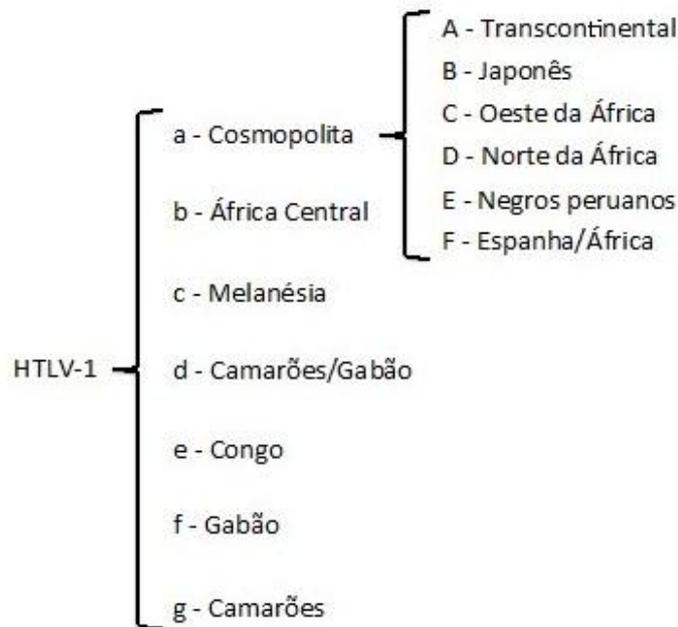


Figura 1 – Subtipos e subgrupos do HTLV-1.

O HTLV-1a subgrupo A, também conhecido como Transcontinental é o subgrupo mais frequente no mundo, e já foi identificado em populações endêmicas e não endêmicas em todos os continentes povoados. Na África, provável local de surgimento deste retrovírus, este subgrupo foi identificado, por exemplo, na África do Sul e em Moçambique (Alcântara et al, 2003; Vicente et al, 2011; Hlela et al, 2013). Na Europa, onde a infecção

é pouco prevalente e normalmente está relacionada à migração de populações africanas, o subgrupo A foi encontrado em alguns países como Espanha e Portugal (Vallejo et al, 2003; Trevino et al, 2014). Este subgrupo também é encontrado em quase todos os trabalhos realizados na América do Sul, estando presente principalmente no Brasil, Argentina, Peru, Chile, Guiana Francesa, Guiana, Suriname e Colômbia, sendo introduzido nas Américas, por indivíduos infectados, tanto durante as migrações de populações ancestrais na era pré-Colombiana (populações não-Africanas), ou mais possivelmente durante o tráfico de escravos ocorrido entre os séculos XVI e XIX (Miura et al, 1997; Van Dooren et al, 1998; Alcantara et al, 2003; Kazanji et al, 2003; Pouliquen et al, 2004; Kashima et al, 2006; Gastaldello et al, 2008 ; Rego et al, 2008; Santos et al, 2009). O HTLV-1a subgrupo A também já foi descrito nas Américas Central e do Norte em países como Cuba e Canadá (Andonov et al, 2012; Machado et al, 2013). Na Ásia, este subgrupo foi identificado na maioria dos países onde foram realizados estudos filogenéticos do HTLV-1, incluindo China, Japão, Kinmem, Taiwan e Irã (Vidal et al, 1994; Yamashita et al, 1995; Lin et al, 1996; Chen et al, 1995; Desdouits et al, 2013; Li et al, 2014). Entretanto, na Oceania apenas um isolado pertencente a este subgrupo foi identificado, em uma amostra proveniente das Ilhas Salomão (Ohkura et al, 1999).

Já o HTLV-1a subgrupo B, conhecido como subgrupo Japonês, tem sua distribuição geográfica mais limitada e em menor frequência que o subgrupo A, estando presente principalmente no Japão, porém esta variante também é encontrada, em frequência menor que o subgrupo A, em outros países como Argentina, Taiwan e Brasil, sendo que neste último presente normalmente em indivíduos de descendência japonesa (Vidal et al, 1994; Lin et al, 1996; Alcantara et al, 2003; Kashima et al, 2006; Gastaldello et al, 2008; Hakre et al, 2013; Trevino et al, 2014).

O HTLV-1a subgrupo C, também chamado de subgrupo do Oeste Africano, foi identificado inicialmente no oeste da África, porém posteriormente foi identificado em outros locais como, Portugal, Guadalupe, Martinica, Jamaica e na Guiana Francesa (Biggar et al, 1996; Malik et al, 1988; Padua et al, 2011). A introdução deste subgrupo em alguns países da América Latina está provavelmente relacionada com tráfico de escravos entre os séculos XVI e XIX.

Outro subgrupo do HTLV-1a que também foi identificado na África foi o subgrupo D; porém, até o momento este subgrupo foi identificado em vários países africanos, principalmente em Guiné-Bissau, Algéria e Marrocos (Gasmi et al, 1994; Van Tienen et al, 2012; Padua et al, 2011). Recentemente, este subgrupo foi descrito em quatro indivíduos em Portugal (Trevino et al, 2014). Os outros dois subgrupos do HTLV-1a são pouco prevalentes; o subgrupo E foi encontrado apenas em alguns indivíduos negros de uma localidade do Peru, enquanto que o subgrupo F foi recentemente caracterizado em uma criança de 4 anos, proveniente da Etiópia, que foi adotada na Espanha (Van Dooren et al, 1998; Trevino et al, 2014).

O HTLV-1b, também conhecido como subtipo Centro-africano, é um subtipo presente particularmente em países da África Central, como por exemplo, Camarões, Gabão e Zaire (Hahn et al, 1984; Vandamme et al, 1994). Já o HTLV-1c, subtipo da Melanésia, presente principalmente na Oceania, é composto por diversos isolados, divergentes de Papua Nova Guiné, de aborígenes australianos, das Ilhas Salomão, entre outros. É sugerido que este subtipo tenha sido introduzido, há milhares de anos atrás, durante o povoamento inicial desse continente (Gessain et al, 1991; Bastian et al, 1993; Cassar et al, 2013, 2007 e 2005). Os subtipos HTLV-1d, HTLV-1e, HTLV-1f e HTLV-1g, são subtipos descritos em populações africanas com certas particularidades, o HTLV-1d é

descrito como um novo e distinto subtipo molecular isolado de pigmeus de Camarões e de um indivíduo infectado no Gabão, o subtipo HTLV-1e, foi isolado de um pigmeu Efe Mbuti do Congo, o HTLV-1f é proveniente de um indivíduo do Gabão e o HTLV-1g, que foi recentemente descrito como um novo subtipo na África Central (Chen et al, 1995; Mahieux et al, 1997; Salemi et al, 1998; Wolfe et al, 2005)

Distribuição geográfica dos subtipos do HTLV-2 (ver também capítulo 8)

O HTLV-2 é considerado um vírus evolutivamente relacionado com o Novo Mundo e, portanto, é endêmico em populações indígenas das Américas. Este vírus foi detectado em comunidades indígenas em países como México, Brasil, Panamá, Colômbia, Venezuela, Argentina e nos Estados Unidos (estados da Flórida e do Novo México) (Switzer et al, 1995). No entanto, ele também foi descrito, ocasionalmente, em tribos isoladas de pigmeus da República Democrática do Congo, Camarões e alguns países da África Ocidental assim como em aborígenes da Austrália (Bolton et al, 1995). Em paralelo, o HTLV-2 está também presente, principalmente, em populações de alto risco, como usuários de drogas intravenosas (UDI), profissionais do sexo e indivíduos infectados com HIV-1 em países da Europa, nos Estados Unidos e no Brasil (Gabbai et al, 1993).

O HTLV-2 é subdividido em quatro subtipos de acordo com as análises filogenéticas: *a*, *b*, *c* e *d* (Vandamme et al, 1998, Magri et al, 2013). Os subtipos “a e b” são mais prevalentes em UDI de áreas urbanas, tanto da Europa como das Américas, populações indígenas das Américas e alguns países africanos e asiáticos (Abad et al, 2011). O subtipo *c* (também referido por alguns autores como uma variante do subtipo *a*) é caracterizado como um subtipo brasileiro que foi detectado em algumas tribos indígenas da Amazônia e centros urbanos do país (Covas & Kashima, 2003, Laurentino et al, 2005). O subtipo *d* foi detectado apenas em pigmeus na África equatorial (Vandamme et al, 1998).

O HTLV-2a é o subtipo mais prevalente em UDI da Europa oriental e América do Norte (Switzer et al, 1995a; Hern, 1996; Salemi et al, 1998a), enquanto o subtipo b do HTLV-2 apresenta uma maior disseminação no sul da Europa, particularmente Espanha e Itália (Zella et al, 1993; Vallejo et al, 1996; Salemi et al, 1995). Além disso, o HTLV-2b também foi isolado em UDI vietnamitas (Fukushima et al, 1998) demonstrando focos virais no continente asiático. Este subtipo b é também amplamente distribuído do norte ao sul das Américas, em populações indígenas, e em quase todos os países que fazem fronteira com o Brasil. . A presença do subtipo b no Brasil é concentrada nos estados do Rio Grande do Sul (Renner et al, 2006) e do Paraná (Magri et al, 2013), que fazem fronteira com Paraguai e Argentina, que possuem alta incidência deste subtipo do HTLV-2 nas suas populações indígenas. Este subtipo tem uma mutação que modifica o código de parada do gene que codifica a proteína Tax, levando a expressão de uma proteína com 25 aminoácidos a mais em relação ao subtipo a (Lee et al, 1993; Salemi et al, 1995; Eiraku et al, 1996).

O subtipo c é típico do Brasil e, quando analisado filogeneticamente, através da região gênica LTR (região mais variável e com maior sinal filogenético no genoma do HTLV-2), é frequentemente considerado uma variante molecular do subtipo a, e não um subtipo diferente, uma vez que forma um agrupamento monofilético único e homogêneo, dentro do *cluster* do subtipo a, sem suporte estatístico por análise de reamostragem (*bootstrap*). Este subtipo apresenta, na sequência do gene que codifica a proteína Tax, a mesma mutação no código de parada observada no subtipo b, levando a expressão de uma proteína com 25 aminoácidos a mais que o subtipo a (Eiraku et al, 1996; Hall et al, 1996). O subtipo c é detectado em tribos indígenas brasileiras, incluindo *Kayapo* (Ishak et al, 2001), *Tiryo*, *Waiampi* (Shindo et al, 2002), *Mururuku*, Arara do Laranjal (Ishak et al,

1995), *Kraho* e *Kaxuyana* (Biggar et al, 1996). Este subtipo foi também detectado em populações urbanas do nordeste do país (Vallinoto et al, 2002). A existência do subtipo c do HTLV-2 na população urbana do Brasil, principalmente das regiões norte e nordeste, pode ser originária de um processo longo de contato entre a população indígena e urbana.

O HTLV-2d é a cepa mais recente e geneticamente divergente de todos os outros subtipos. Foi caracterizada em pigmeus *Efe Mbuti*, naturais da República Democrática do Congo. (Vandamme et al, 1996).

Transmissão Vertical do HTLV

Mariana Amaranto de Souza Damásio
Débora Borowiak Reiss
Gabriela Seabra Freitas
Rafael Henrique Campolina Bastos
Anísia da Soledade Dias Ferreira
Anna Barbara de Freitas Carneiro Proietti
Maria Sueli da Silva Namen Lopes

Introdução

Os vírus linfotrópicos de células T humana tipo 1 (HTLV-1) e tipo 2 (HTLV-2) foram os primeiros retrovírus identificados em humanos, em 1980 e 1982, respectivamente (Gallo, 2005). Tais vírus podem ser transmitidos por via vertical (mãe para criança), principalmente pela amamentação; por via sexual e via parenteral (usuários de drogas intravenosas e transfusão de sangue e componentes). Nas áreas endêmicas, as transmissões vertical e sexual têm sido as principais vias para a disseminação da infecção por HTLV-1. Porém, a hemotransfusão parece ter importante participação na introdução do HTLV em populações não endêmicas (Lopes et al, 2008).

O vírus linfotrófico de células T humana (HTLV) é um retrovírus prevalente em diversas regiões geográficas mundiais. Estima-se que 15 a 20 milhões de indivíduos estejam infectados pelo HTLV-1 (Proietti et al, 2005). Áreas endêmicas incluem o Japão, as ilhas Caribenhas, África, América do Sul, algumas regiões da Romênia e Oriente Médio (Yamaguchi, 1994; Muller et al, 1996; Dumas et al, 1991; Galvão-Castro et al, 1997; Murphy et al, 1991; Laperche et al, 2009).

No Brasil foram realizados estudos em populações de doadores de sangue em que a soroprevalência se mostrou variável entre 0,05-1%, dentre as diferentes áreas geográficas, sendo maior nas regiões norte e nordeste, quando comparadas com a região sul (Gonçalves et al, 2010). A cidade de Salvador, no estado da Bahia foi reportada como a de maior taxa de infecção de HTLV-1 no país, com soroprevalência de 1,3% em doadores e 1,8% da população geral. Enquanto Maringá, no estado do Paraná, apresentou prevalência de 0,05% (Catalan-Soares et al, 2004; Galvão-Castro et al, 1997; Dias-Bastos et al, 2010).

A infecção por HTLV-1/2 pode permanecer não diagnosticada ao longo da vida, visto que cerca de 90% dos indivíduos soropositivos para HTLV-1 permanecerão assintomáticos (Gonçalves et al, 2010) e se não reconhecidos poderão perpetuar a disseminação silenciosa em seus núcleos familiares e sociais (Catalan-Soares et al, 2004).

Embora os determinantes que influenciam no adoecimento dos indivíduos infectados não sejam completamente conhecidos (vide capítulos específicos), a via de transmissão da infecção tem sido associada ao desenvolvimento de doenças associadas com o HTLV-1. Assim, o desenvolvimento de ATL se associa com a via vertical, principalmente pela amamentação (Osame et al, 1990). Segundo Proietti et al (2005), uma estimativa de 1-5% das crianças infectadas pela via vertical poderão desenvolver ATL em algum momento de suas vidas. A mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) foi relacionada com a transfusão de sangue (Gessain et al, 1985; Romanelli et al, 2010).

O Brasil, por se tratar de área endêmica, implementou a triagem universal obrigatória de doadores de sangue para HTLV-1/2 desde 1993 (Portaria n° 1376 do Ministério da Saúde). Há recomendação que a triagem para doação de órgãos e tecidos siga as mesmas recomendações aplicáveis para triagem de doadores de sangue, conforme apresentado na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N°. 220, de 27 de Dezembro de 2006. Vários

estudos de prevalência de HTLV-1/2 em gestantes vêm sendo realizados no território nacional e as políticas públicas visando prevenção de transmissão materno fetal tem sido discutidas, recomendadas e aplicadas de forma heterogênea nos estados brasileiros.

O objetivo deste capítulo é rever as medidas de controle que têm sido implementadas visando prevenção da transmissão vertical de HTLV-1 em países de alta prevalência e descrever o que tem sido feito no Brasil.

Prevalência nas gestantes

A prevalência de infecção por HTLV-1/2 relatada em estudos sobre gestantes podem refletir melhor as taxas de infecção na população geral, quando comparada aos dados de prevalência em doadores de sangue, que geralmente têm menores taxas de infecção, por se tratar de grupo de indivíduos hígidos que são submetidos á critérios de seleção médica.

A triagem para HTLV-1 em gestantes foi introduzida em algumas áreas endêmicas, incluindo o Japão, Martinica, e alguns estados do Brasil. Mas ainda é muito menos difundida do que a triagem de doadores de sangue (Mello et al, 2014).

O Japão é considerado uma das principais áreas endêmicas para HTLV-1 no mundo, e é um dos pioneiros na pesquisa da transmissão deste retrovírus. A soroprevalência da infecção pelo HTLV-1 em gestantes no Japão varia de 400-500 mulheres para dez mil habitantes em áreas de alta endemicidade, enquanto áreas não endêmicas do país apresentam variação de 10-100 para dez mil (Fujino et al, 2000).

A tabela 1 reporta estudos de prevalência em gestantes realizados em regiões de baixa e de alta endemicidade no Japão, Nigéria, Martinica, Peru, Guiana Francesa e Brasil, e ainda dados de estudos em gestantes realizados em países europeus.

Tabela 1 – Prevalência de gestantes infectadas pelo HTLV-1 de acordo com a área geográfica no mundo.

Área	Prevalência (n/10,000)	Referências
Nigéria	167	<i>Forbi, 2007</i>
Japão		
Áreas endêmicas	400-500	<i>Fujino, 2000</i>
Áreas não endêmicas	10-100	
Alemanha	0.7	<i>Taylor, 2005</i>
França	11.5	
Espanha	2	<i>Trevino, 2009</i>
Martinica	193	<i>Mansuy, 1999</i>
Peru	170	<i>Alarcon, 2006</i>
Jamaica	200	<i>Dowe, 1998</i>
Gana	250	<i>Armah, 2006</i>
Guiana Francesa	344	<i>Tortevoye, 2005</i>
Brasil	0.05 – 100	<i>Dal Fabbro, 2008; Figueiró-Filho, 2010; Machado-Filho, 2010; Moxotó, 2007; Olbrich, 2004; Andrade, 1999; Souza, 2012</i>

No Brasil, estudos sobre a infecção pelo HTLV-1/2 entre gestantes mostrou prevalências que variaram de 0,05-1,8%, entretanto, em algumas regiões do país a soroprevalência permanece ainda desconhecida (Sequeira et al, 2012).

A figura 1 representa o resultado dos estudos brasileiros de prevalência em gestantes citados na tabela 2, exemplificado por um estado de região brasileira, com a ressalva para o Sul do país que não apresenta dados de prevalência de HTLV-1 em gestantes.

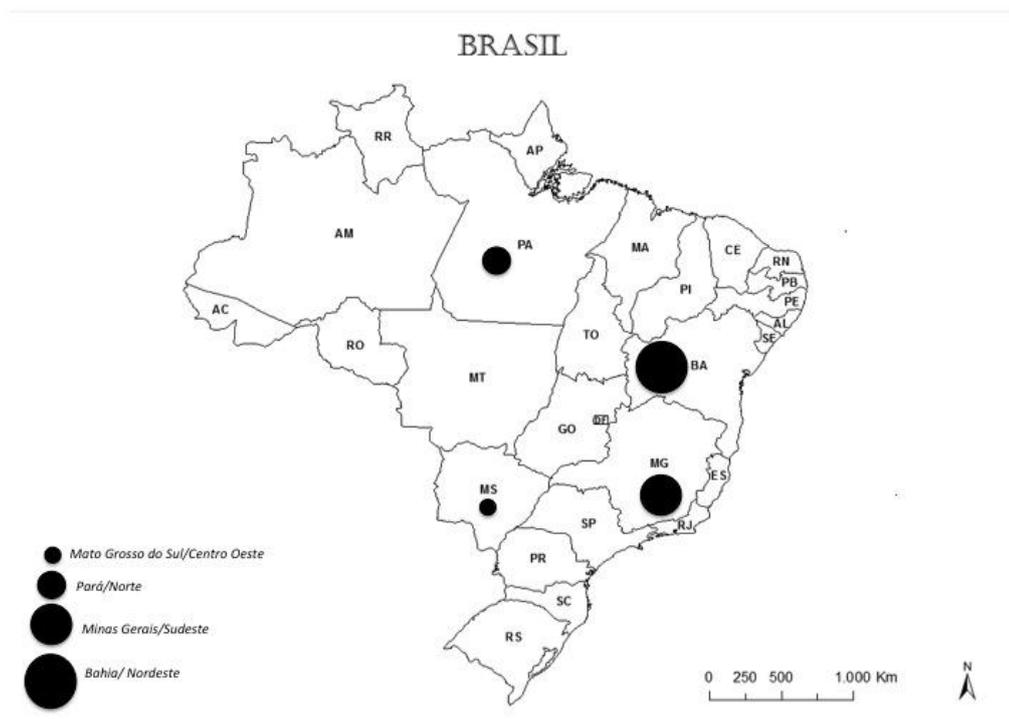
Tabela 2 – Prevalência de gestantes infectadas pelo HTLV-1 de acordo com a região geográfica no Brasil.

Número total de gestantes	Estado/Região	Prevalência de gestantes HTLV-1/2 soropositivas	Fonte
13.382	Pará/Norte	0.3%	<i>Sequeira, 2012</i>
2.766	Bahia/Nordeste	1.05%	<i>Mello, 2014</i>
116.689	Mato Grosso do Sul/Centro Oeste	0.13%	<i>Dal Fabbro, 2008</i>
55.293	Minas Gerais/Sudeste	0.76%	<i>Ribeiro, 2010</i>

Com a finalidade de avaliar a taxa de transmissão vertical no Estado de Minas Gerais, Brasil, o grupo mineiro analisou 55.293 amostras de sangue de recém-nascidos, coletadas por ocasião do teste do pezinho, por metodologia em papel de filtro. Dentre os reagentes, busca ativa e coleta de amostra de sangue venoso foram coletados do recém-nascido e de sua mãe. 52 (9,4/10.000) amostras confirmaram ser reagentes no teste de triagem (Elisa) para HTLV-1. 42 mulheres, mães dessas crianças (7,6/10.000) foram confirmadas soropositivas para HTLV (Ribeiro et al, 2010). Esta estratégia permitiu a avaliação da infecção pelo HTLV-1 em uma grande população. Este foi o único estudo dentre os citados

que utilizou o teste do pezinho para abordar a prevalência de soropositividade das mães, os demais estudos partiram de teste de triagem durante o pré-natal de gestantes.

Figura 1 – Prevalência de gestantes infectadas pelo HTLV-1 de acordo com a região geográfica no Brasil.



Prevenção da transmissão vertical por HTLV-1 - Medidas implementadas no Japão

O primeiro estudo-piloto japonês proposto para triagem de gestantes foi realizado em Nagasaki no ano de 1980, com o intuito de estudar a transmissão materno-fetal do HTLV-1, o qual registrou prevalência de 4% entre as gestantes. Em poucos anos de acompanhamento, foi estabelecido ainda uma prevalência de 20% de crianças soropositivas filhos de mulheres portadoras do vírus, sugerindo que mães soropositivas podem transmitir

o HTLV-1 para seus filhos. Estudos posteriores relacionaram a ocorrência de ATL numa porção significativa de indivíduos que receberam o vírus de suas mães (Hino et al, 1985).

Assim, com o objetivo de reduzir não só a prevalência de infecção por HTLV-1, mas também a prevalência de ATL foi criado o Programa de Prevenção de ATL em Nagasaki (ATL Prevention Program). Nesse programa, gestantes eram submetidas a testes de triagem e testes confirmatórios para o HTLV-1 durante o último trimestre de gestação. As gestantes soropositivas eram informadas sobre o diagnóstico e recebiam a recomendação de suspender o aleitamento materno. Os filhos de mães soropositivas eram convidados a retornar para testagem sanguínea aos 6, 12, 24 e 36 meses de vida para avaliação de possível infecção. Com a suspensão da amamentação por mães soropositivas, a incidência de transmissão vertical reduziu de 20% para 2,5%. Alcançando redução para 1% na última década. Em contrapartida, a incidência de transmissão vertical de HTLV-1 se manteve em 20% entre mães portadoras que escolheram manter a amamentação por período igual ou superior a 6 meses ($p \leq 0.001$), reforçando a hipótese de que a amamentação é a principal via de transmissão vertical em áreas endêmicas (Hino et al, 1994; Hino et al, 1996; The Committee of ATL Prevention Program Nagasaki (APP Nagasaki) 2008 apud Hino 2011 p.160).

Os programas de prevenção da infecção do HTLV e conseqüentemente do ATL iniciaram-se em áreas de alta endemicidade e foram se expandindo e atingiram caráter nacional.

Recentemente, foi divulgada no Japão a política nacional de triagem HTLV-1 em gestantes que inclui a educação de médicos obstetras e da comunidade, especialmente em relação à necessidade de suspensão da amamentação (Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan 2010 apud Hino 2011 p. 164).

Diversidade das taxas de gestantes positivas no Brasil

Os estudos de prevalência em gestantes portadoras de HTLV realizados no Brasil demonstram taxas diferentes dentre os diversos estados. Mas assim como ocorreu no Japão, que também apresentava taxas diversas de alta e baixa endemicidade em diferentes regiões, é necessário discutir medidas viáveis de prevenção vertical da infecção viral. O que tem sido feito no Brasil são algumas iniciativas isoladas.

Antes de exemplificar algumas dessas iniciativas, os autores comentam aspectos do método diagnóstico, as vias de infecção, os fatores de risco e os cuidados obstétricos e com o recém-nascido.

Diagnóstico (ver também capítulo 3)

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV-1/2 baseia-se na detecção de anticorpos, presentes no soro do indivíduo e dirigidos contra antígenos virais. Os testes sorológicos subdividem-se em dois grupos: (i) triagem sorológica, que no Brasil é realizada pela metodologia de ensaio imunoenzimático (EIA); (ii) reações confirmatórias, a saber, Western blot (WB) e reação em cadeia da polimerase (PCR).

Vias de infecção e fatores de risco

As vias de transmissão do HTLV-1 estão relacionadas a comportamentos individuais e exposições: sexual, de mãe para filho (transmissão vertical), e parenteral (Proietti et al, 2005; Manns et al, 1999). Como outras doenças sexualmente transmissíveis, a soropositividade para HTLV-1 está associada a sexo desprotegido, múltiplos parceiros sexuais, sexo pago e presença de ulceração genital (Bartholomew et al, 1987; Catalan-Soares et al, 2004). A transmissão do HTLV-1/2 requer a transferência de células, como

exemplo, as células T infectadas com o provírus presentes no sêmen, no leite humano e no sangue. Para facilitar a sua transmissão, HTLV-1 aumenta a população clonal de células infectadas pelas ações pleiotrópicas das proteínas virais, especialmente a Tax (Taylor et al, 2005).

Estudos transversais têm postulado maiores taxas de transmissão sexual de homens para mulheres (Murphy et al, 1996).

A transmissão vertical de HTLV-1/2 poderia, teoricamente, ocorrer durante o período intrauterino ou durante o parto, mas demonstrou-se que é por meio da amamentação que a maior parte da transmissão ocorre, à medida que células infectadas com HTLV entram no corpo da criança por via oral. Um período de exposição superior a 6 meses (longo prazo de amamentação) e alta carga proviral no leite materno são geralmente considerados fatores de risco para transmissão do HTLV (Hino et al, 1985).

Diante do exposto, a triagem de doadoras de sangue e a interrupção da amamentação são as melhores formas de evitar a transmissão parenteral e vertical, respectivamente.

Cuidados Obstétricos

O principal impacto decorrente da confirmação diagnóstica de infecção pelo HTLV-1 de uma gestante é a necessidade de uma conduta ativa da mulher a fim de interromper a cadeia de transmissão do vírus. A possibilidade de desenvolver uma das doenças relacionadas à infecção é baixa, mas as gestantes após a definição do diagnóstico podem ser direcionadas para um acompanhamento clínico periódico.

Cuidados com o recém-nascido

As crianças nascidas de mães infectadas apresentam anticorpos anti-HTLV-1/2 maternos passivos ao nascimento e 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 2-4% (Ministério da Saúde, 2013).

De acordo com Montano et al (2004), crianças do sexo masculino nascidas de mães soropositivas apresentam maior taxa de soropositividade, mas este fato ainda precisa de novos estudos para melhor definição. No entanto, desnutrição crônica parece constituir um fator de risco para infecção por HTLV-1.

Em crianças, a infecção por HTLV-1 está relacionada com quadros de dermatite infecciosa, especialmente naqueles que desenvolve ATL ou HAM/TSP na vida adulta, caracterizando um fator de risco para essas complicações. Dessa forma, é importante que o pediatra junto com o obstetra fique atento ao diagnóstico pré-natal da infecção materna.

Algumas iniciativas brasileiras

Os fatores de risco para transmissão vertical de infecção por HTLV-1 estão principalmente associados com a amamentação (duração do aleitamento materno e da carga proviral no leite materno), infecção materna (estado clínico, carga proviral no sangue periférico) e com fatores adicionais, tais como baixo nível de escolaridade e vulnerável posição socioeconômica (Amaranto-Damásio et al, 2014).

Dessa maneira, as gestantes devem ser aconselhadas a não amamentar. No entanto, em muitas áreas endêmicas para HTLV, a interrupção do aleitamento materno pode ter impacto na saúde individual e pública, como a desnutrição e aumento da mortalidade

infantil. Políticas de saúde públicas devem ser consideradas nos países menos desenvolvidos a fim de o governo oferecer fórmula infantil para as crianças em risco de infecção por HTLV-1 através do leite materno (Amaranto-Damásio et al, 2014).

A alta incidência de parto cesáreo desnecessário é uma questão de preocupação global, e, portanto, a decisão de realizá-la visando a prevenção de transmissão intra-parto deve ser criteriosa e baseada em evidências. Assim, estudos com mulheres grávidas infectadas com o HTLV são necessários para ajudar a esclarecer a sua utilidade para diminuir a transmissão materno-fetal que ainda não está bem estabelecida na literatura.

Prevenção da transmissão materno-fetal teria, sem dúvida, impacto significativo sobre a ocorrência de doenças associadas ao HTLV-1. Triagem para HTLV-1 deve ser em caráter de urgência implementado em áreas geográficas de alta prevalência, combinada com aconselhamento de mães soropositivas quanto a possibilidade de transmissão através da amamentação (Amaranto-Damásio et al, 2014).

No contexto da transmissão vertical do HTLV, deverão ser testados todos os indivíduos em comportamento de risco, em especial filhos de mães portadoras do HTLV, HIV ou outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs); mães e “amas de leite” de pacientes portadores do HTLV e história de amamentação em “amas de leite” portadoras do HTLV. Gestantes em qualquer uma dessas situações devem ser preferencialmente testadas no 1º trimestre de gestação.

- Para abarcar essas demandas, o município de Belo Horizonte, Minas Gerais, autorizou testagem de HTLV no pré-natal da rede pública e quando confirmado a sorologia materna, o recém-nascido tem garantido a fórmula infantil (Amaranto-Damásio et al, 2014).

- O Ministério da Saúde lançou em 2013 o guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV.
- Abril/2013 divulgado no site (<http://www.ouvidoriageral.ba.gov.br>) a adoção de testes para HTLV durante o pré-natal das gestantes de Salvador-BA.

Nesse sentido, observa-se que já existem no Brasil medidas de prevenção para infecção do HTLV, mas há ainda muito a se fazer.

Transmissão vertical e HTLV-2:

Estudos sugerem vias semelhantes de transmissão entre o HTLV-1 e 2, porém pouco se sabe a respeito da transmissão vertical do HTLV-2. Desse modo, se torna prudente o aconselhamento à puérpera, as mesmas medidas preventivas para o HTLV-1, visando prevenir a transmissão vertical, que se trata da substituição do aleitamento materno por fórmulas infantis (Lal et al, 2011; Carneiro-Proietti et al, 2012; CDC, 1993).

HTLV-2 (Human T-lymphotropic virus 2): Epidemiologia, características biológicas e associações clínicas.

*Jaqueline Gontijo de Souza
Débora Marques da Silveira e Santos
Gabriela de Melo Franco
Marina Lobato Martins
Bernardo Hinkelmann Nédir
Edel Figueiredo Barbosa-Stancioli*

Introdução

O vírus HTLV foi o primeiro retrovírus descrito como associado ao homem, já que até sua identificação em 1980 só havia relatos de retrovírus infectando animais. As primeiras partículas isoladas foram identificadas como semelhantes ao retrovírus tipo C de primatas e referidas como HTLV_{CR}, uma vez que foram encontradas em amostras colhidas de um indivíduo americano de iniciais C.R. com quadro de linfoma cutâneo de células T (Poiesz et al, 1980).

Dois anos mais tarde, a partir de amostras de uma mulher americana de meia idade com quadro clínico de leucemia pilosa de células T, foram identificadas partículas virais de HTLV cujo perfil antigênico divergia do que já fora isolado. Tal descoberta levou a proposição de uma nova terminologia, onde os vírus até então identificados passaram a ser classificados como HTLV-1 e os vírus isolados desta paciente foram classificados como HTLV-2 (Kalyanaraman et al, 1982).

Este retrovírus é transmitido através da transfusão de sangue contaminado, incluindo compartilhamento de agulhas em usuários de drogas ilegais injetáveis (UDIV), intercuro sexual e de mãe para filho pela amamentação (Lee et al, 1989; Catalan-Soares et al, 2003).

Embora o HTLV-2 não tenha sido inicialmente associado a doenças de maneira clara, muitos trabalhos têm relatado que a infecção por este vírus pode estar relacionada a desordens neurológicas e um aumento na taxa de doenças infecciosas e linfoproliferativas (Biswas et al, 2010; Biglione et al, 2003; Silva et al, 2002; Murphy et al, 1997).

Caracterização e distribuição dos subtipos virais

O HTLV-2 apresenta menor divergência genética em relação ao HTLV-1. Esta premissa pode ser explicada em parte devido ao fato do HTLV-2 ter sido isolado somente de duas espécies, *Homo sapiens* e *Pan paniscus* (Bonobo). Diferentemente, o HTLV-1 já foi isolado de mais de 20 diferentes primatas, com múltiplos episódios de transmissão interespecies (Slattery et al, 1999).

O HTLV-2 é caracterizado em três subtipos genéticos distintos: a, b e d, compartilhando cerca de 90% de similaridade de nucleotídeos, com análises baseadas nas seqüências de LTR e *env*. Segundo Gessain e colaboradores (1995), os subtipos a e b são amplamente distribuídos e podem ser encontrados em UDIV nos Estados Unidos, Europa, Vietnã e em Ameríndios e tribos africanas. O subtipo d foi identificado em 1998 no Congo (Gessain et al, 19905, Vandamme et al, 1998).

Os diferentes subtipos do HTLV-1 codificam a proteína Tax1 de igual comprimento. Em contraste, o HTLV-2 possui quatro subtipos genéticos distintos definidos por análises filogenéticas de suas seqüências de nucleotídeos e o tamanho e seqüência de aminoácidos de Tax2, sendo estes denominados Subtipo 2a, 2b, 2c e 2d. Embora ainda sendo uma

classificação não totalmente aceita para a diferenciação e caracterização virais, estudos mostram que a proteína Tax2 varia no comprimento, sendo que a Tax2b e Tax2c possuem comprimentos similares à Tax1, 356 e 353 aa, respectivamente, embora a porção C-terminal destas proteínas seja divergente (Eiraku et al, 1996; Lewis et al, 2000). A caracterização molecular de amostras inicialmente coletadas de índios brasileiros Kayapo (Amazônia), revelaram um tipo distinto de Tax2a. Estudo subsequente em indivíduos brasileiros de áreas urbanas clarificou a existência deste novo subtipo molecular, filogeneticamente assemelhada ao HTLV-2a, porém, com gene *tax* “estendido”, similar a Tax do subtipo 2B. Este subtipo divergente foi então classificado como HTLV-2c (Eiraku et al, 1996). A Tax2a possui uma região C-terminal 25 aa mais curta e possui uma seqüência de *stop codon* que induz a produção de uma proteína truncada. O HTLV-2d codifica a proteína Tax de 344 aminoácidos que ainda não foi caracterizada (Sheehy et al, 2006).

Os subtipos assim determinados de acordo com a análise molecular do gene *tax* e da proteína por ele codificada apresenta uma distribuição geográfica típica (Figura 1). Os subtipos 2a e 2b são prevalentes nas Américas e na Europa, podendo ser encontrados também na Ásia e África esporadicamente. O subtipo 2a predomina em UDIV da América do Norte, Irlanda e Suécia, enquanto o subtipo 2b aparece mais em Ameríndios e UDIV da Itália e Espanha. Os subtipos 2c e 2d formam isolados de índios da Amazônia Brasileira e na África Central, respectivamente (Roucoux e Murphy, 2004).

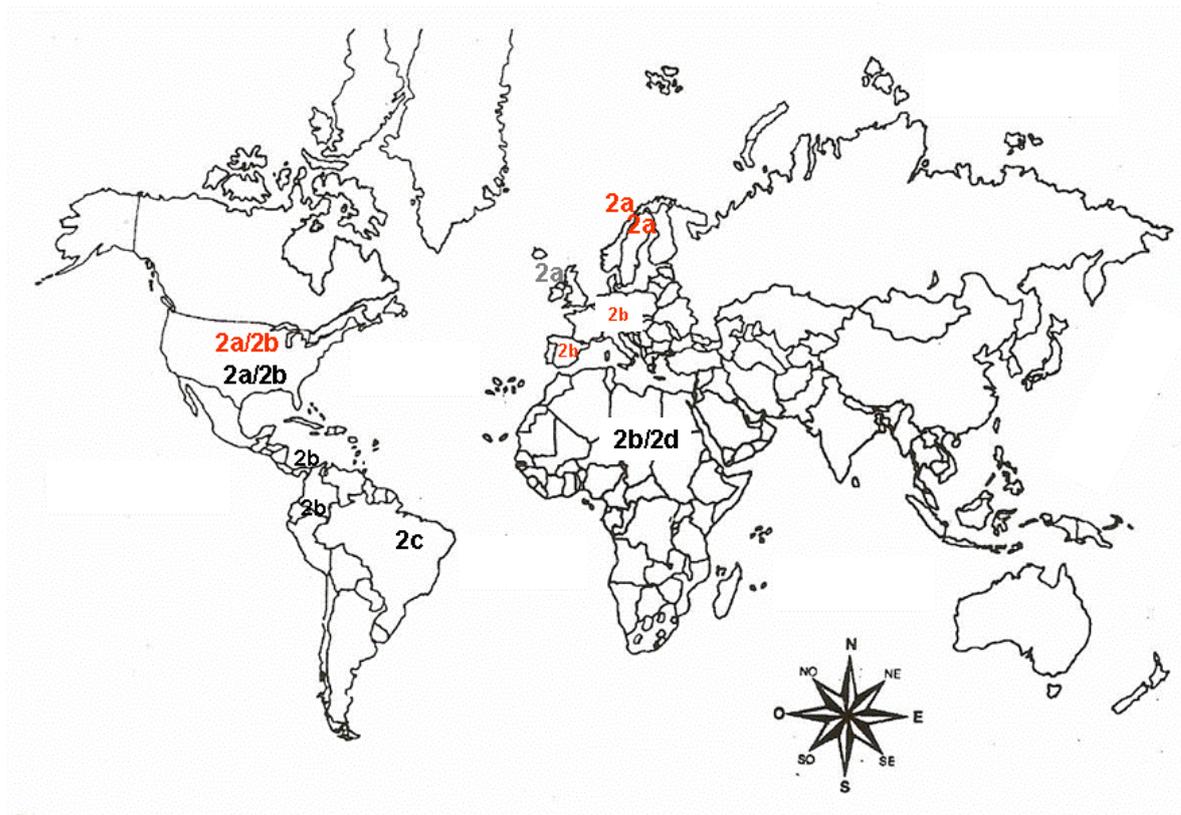


Figura 1 – Distribuição mundial dos subtipos do HTLV-2. Ameríndios e Africanos aparecem em preto e usuários de drogas injetáveis aparecem em vermelho. Adaptado de Roucoux e Murphy, 2004.

Tropismo celular e transmissão

O tropismo do HTLV-2 não é tão claro como o do HTLV-1. No início dos anos 90, um estudo *in vivo* indicou que HTLV-2 tem um tropismo preferencial por células T CD8+, enquanto outros estudos detectaram HTLV-2 em ambas as populações de linfócitos T CD4+ e CD8+ com uma maior carga proviral nos CD8+ (Ijichi et al, 1992). Em contraste ao HTLV-1, tanto linfócitos T CD4+ e CD8+ purificados são igualmente susceptíveis a infecção pelo HTLV-2 e subsequente expressão gênica viral (Miyamoto et al, 1991). No entanto, coculturas de células produtoras de HTLV-2 irradiadas ou sub-populações de

células T purificadas resultaram numa transformação preferencial de células T CD8+ (Wang et al, 2000).

A transmissão do HTLV se dá por via vertical (Komuro et al, 1983) e horizontal (Tajima et al, 1982). Verticalmente, da mãe para o filho, a principal forma de transmissão é o aleitamento materno, havendo uma menor possibilidade de ocorrer pela placenta e/ou canal do parto (Hino et al, 1985). Horizontalmente, o vírus pode ser transmitido pelo contato sexual, compartilhamento de agulhas, transfusão de sangue e transplante de órgãos. Destaca-se a ocorrência desta infecção em agrupamentos familiares (Kajiyama et al, 1986; Catalan-Soares et al, 2005).

Estrutura genômica do HTLV-2

O genoma dos vírus HTLV-1 e HTLV-2 apresentam aproximadamente 70% de homologia na sequência de nucleotídeos. Ambos apresentam LTR 3' e 5' e os genes essenciais de retrovírus *gag*, *env* e *pol*. Possuem ainda as regiões regulatórias *rex* e *tax* em diferentes janelas abertas de leitura (ORFs) da porção 3'. Essas ORFs codificam proteínas específicas para o HTLV-2, como p10, p11, p22/20 e p28 (Cann & Chen, 1996) (Figura 2). O estudo do papel funcional dessas proteínas na biologia tem mostrado que as mesmas não são requeridas para a infecção e transformação *in vitro* de células T ativadas (Green et al, 1995, Derse et al, 1997), mas são importantes para a habilidade do vírus de infectar, espalhar e persistir *in vivo* (Cockerell et al, 1996; Collins et al, 1998).

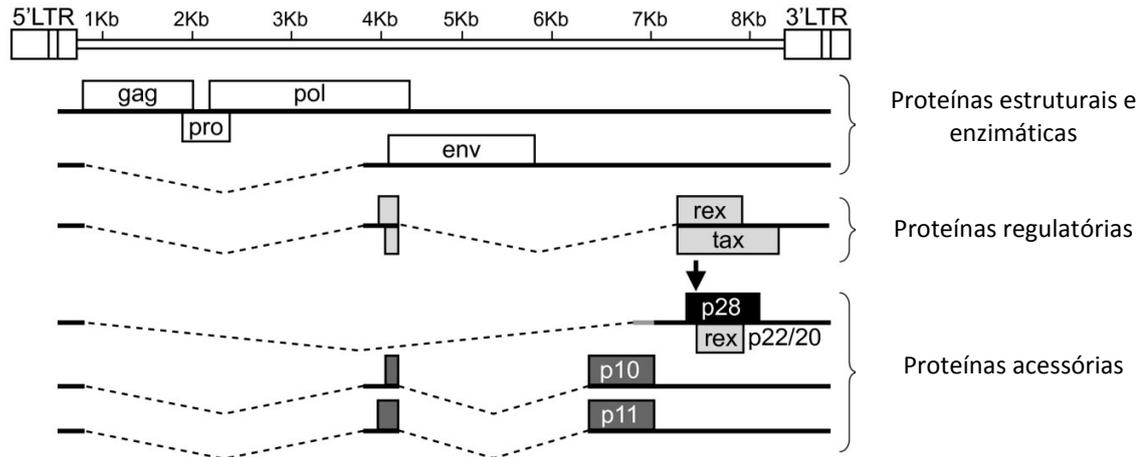


Figura 2 – Organização do genoma do HTLV-2 e regiões codificadoras. Adaptado de Yamamoto et al., 2008.

Patogênese do HTLV-2

Além das proteínas essenciais dos retrovirus Gag, Pol e Env, o HTLV codifica proteínas regulatórias e acessórias que modulam a expressão dos genes virais e possuem um importante papel na patogênese viral. A mais estudada dentre estas proteínas é sem dúvida a proteína transativadora Tax, que além de modular os genes virais, modula também importantes regiões transcrpcionais da célula hospedeira (Azran et al, 2004).

Um dos primeiros estudos envolvendo patogênese viral do HTLV-2 mostrou que este vírus possui dois genes não estruturais codificados em janelas de leituras sobrepostas na região 3'. Um desses genes, chamado *tax*, foi descrito como responsável pela transativação a partir do LTR viral e o outro gene, *rex*, responsável pela modulação em *trans* da ação de *tax* (Rosenblatt et al, 1988).

Tax é conhecida por alterar a sinalização celular por interagir com um número de fatores transcrpcionais celulares, incluindo ATF/CREB e NFκB. Especificamente Tax reforça a transcrição do genoma viral por interagir com CREB/ATF, aumentando a sua afinidade por

sítios de ligação conservados na LTR e em promotores celulares. No caso da via de NFκB, a proteína Tax citoplasmática atua pela ligação ao IKKγ, o qual induz a fosforilação e degradação de IκB-α, o inibidor de NFκB, permitindo que o complexo NFκB migre para o núcleo e induza a expressão gênica (Sheehy et al, 2006).

Tax-1 e Tax-2 apresentam aproximadamente 78% de identidade no nível protéico, além de compartilharem muitas propriedades regulatórias características de oncoproteínas virais. Estudos que fizeram a comparação relativa das funções de transativação de Tax1 e Tax2 indicaram que, com a exceção de Tax2A, não há diferenças significativa nas atividades de transativação via CREB e NFκB entre as proteínas dos dois vírus, sugerindo que Tax2B pode ter o mesmo potencial patogênico de Tax1 (Lewis et al, 2002).

Outros trabalhos mais recentes reforçam que ambas as proteínas apresentam similaridade na transativação transcricional das vias CREB/ATF e NFκB, porém a sinalização dessas vias é diferente sob ação de Tax-1 e Tax-2. Além disso, tais proteínas atuam de forma diferente na desregulação do ciclo celular, indicando a maior eficácia de Tax-1 em comparação a Tax-2 (Feuer & Green, 2005).

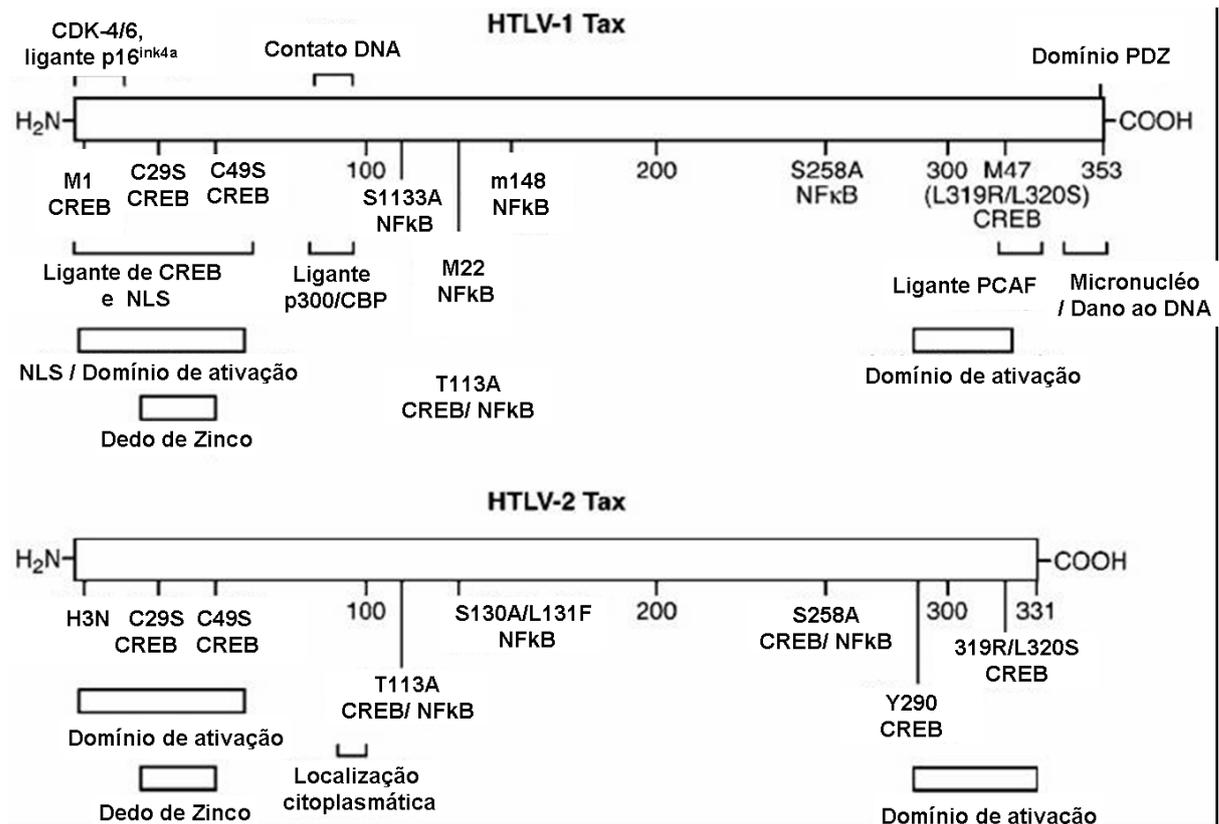


Figura 3 – Domínios funcionais e estruturais de Tax-1 e Tax-2. Adaptado de Feuer & Green, 2005.

O motivo de ligação ao PDZ tem um importante papel na patogênese do HTLV-1, e esse motivo está ausente em Tax-2 (Figura 3). Em ensaios com camundongos foi demonstrado que a cooperação da ativação de NFkB/p100 e a sinalização do domínio motivo de ligação ao PDZ é fundamental para a transformação de CTLL-2 (linhagem celular de células T citotóxicas murinas derivadas de camundongos C57/Bl6) independente de IL-2, através da clivagem da p100 em fator de transcrição ativo p52 na Tax-1, o que não ocorre na Tax-2. Essa interação foi requerida para a transformação induzida por Tax-1, determinada pela habilidade de converter CTLL-2 de dependente para independente de IL-2 para o crescimento (Higuchi et al, 2007).

Outra região gênica extremamente importante para os estudos de patogênese no HTLV-2 foi recentemente descoberta e descrita, a região APH-2 (*Antisense protein of HTLV-2*, em

português, proteína antisense do HTLV-2), presente no genoma do HTLV-2, é análoga a região HBZ do HTLV-1. HBZ, sigla para fator HTLV-1 bZIP, é uma proteína codificada pelo HTLV-1 que contém um domínio bZIP e funciona como repressor da transcrição do HTLV-1. HBZ reprime a transcrição viral através da dimerização com CREB, o que ocorre especificamente através do domínio bZIP em cada proteína, prevenindo assim o CREB de se ligar ao DNA. O RNAm da APH-2 é processado, poliadenilado e inicia na LTR 3' em diferentes posições. Esse transcrito foi detectado em todas as linhagens celulares infectadas pelo HTLV-2 e culturas de curta duração de linfócitos obtidas a partir de pacientes Africanos HTLV-2 testados e em 4 de 15 doadores de sangue infectados pelo HTLV-2. A proteína APH-2 possui 183 aminoácidos e está localizada no núcleo celular, sendo detectada *in vivo*. Apesar da falta de um domínio bZIP consensual, APH-2 interage com CREB e bloqueia a transcrição mediada por Tax-2 em células que expressam esta proteína e em células infectadas com um clone molecular de HTLV-2 (Clerc et al, 2008; Halin et al, 2009).

Diferente de HBZ, APH-2 não é necessária para a persistência viral, (Yin et al, 2012) e incapaz de promover a linfocitose (Douceron et al, 2012). No entanto, uma baixa expressão de Tax do TxREs da região 5'LTR induzida pela atividade transcricional da AP-1, estimulada pela APH-2, poderia explicar a linfocitose comumente observada nos indivíduos portadores do HTLV-2 (Barbeau et al, 2013).

Na comparação das proteínas regulatórias de HTLV-1 e HTLV-2 vem sendo estudado o produto do gene acessório da ORF II (p30 para HTLV-1 e p28 para HTLV-2) (Doueiri et al, 2012). Utilizando um sistema de superexpressão de p28, estudos revelaram que esta proteína é, pelo menos em parte, funcionalmente homóloga à p30 do HTLV-1, e tem a capacidade de especificamente reter o mRNA de *tax* e *rex* no núcleo, diminuindo, deste

modo, a expressão de Tax e Rex e a replicação viral via mecanismo pós-transcricional (Younis et al, 2004).

Utilizando coelhos como modelo animal, Yamamoto e colaboradores (2008) mostraram que p28 não é essencial para a replicação viral e immortalização de células T primárias em cultura, no entanto, esta proteína tem função crítica na sobrevivência viral *in vivo*. Os autores hipotetizaram a partir destes achados que a repressão da expressão viral mediada por Tax e Rex pode facilitar a sobrevivência das células infectadas, pela modulação negativa da expressão gênica viral, afetando diretamente a sinalização e sobrevivência celulares. A proteína p28 pode, então, facilitar o escape imunológico de células infectadas pelo HTLV-2 por prevenir o reconhecimento das mesmas pelo sistema imune do hospedeiro. Interessantemente, as proteínas p28 e Rex são expressadas em altos níveis comparando-as a p30/Tof e p21Rex, sugerindo que o HTLV-2 apresente maior propensão à latência viral (Ciminale et al, 2014).

HTLV-2 e associações clínicas

Embora o HTLV-2 não tenha sido claramente associado a doenças, muitos casos de desordens neurológicas e proliferativas associadas a este vírus vem sendo descritos, e, o estudo das proteínas regulatórias descritas no tópico acima apontam para um potencial patogênico, que, embora certamente menor que o do HTLV-1, merece ser melhor esclarecido.

Para o HTLV-2 existem alguns relatos de portadores com quadros brandos de doença neurológica ou com maior incidência de infecções. A principal doença associada ao HTLV-2, é uma síndrome neurológica semelhante a HAM/TSP causada pelo HTLV-1, que tem sido denominada mielopatia associada ao HTLV-2. Os sintomas são os mesmos, mas

no caso do HTLV-2 a doença se apresenta mais branda e com progressão mais lenta, atrasando o aparecimento dos sinais e sintomas.

Há, porém, a descrição de alguns casos de HAM/TSP típica associados ao HTLV-2. A maioria destes casos tem sido diagnosticada em mulheres de meia idade. Além da HAM/TSP, tem sido sugerido que o HTLV-2 pode ser o agente causador de outras desordens neurológicas, incluindo uma variante atáxica de HAM, neuropatia periférica e síndrome espinocerebelar. A HAM atáxica compartilha muitos dos sinais e sintomas da HAM clássica, especialmente a paraparesia e espasticidade, mas é diferenciada pela ataxia proeminente, neuropatia e mudanças mentais (Roucoux e Murphy, 2004). Em 2002 foi descrita a ocorrência de um caso de mielopatia no Brasil, em uma paciente de 55 anos infectada pelo HTLV-2; a paciente apresentava paraparesia espástica, reflexos hiperativos e bexiga neurogênica, apresentando lesão da espinha torácica e, ao exame de tomografia computadorizada, desmielinização periventricular. As análises filogenéticas da sequência de LTR mostraram que o vírus isolado pertencia ao subtipo 2A, se agrupando com isolados de Índios Kaiapós e UDIV urbanos (Silva et al, 2002).

No Chile, de um total de 1.188 pacientes apresentando leucemia/linfoma tratados no Hospital Regional de Valdivia foram avaliados 88 casos, os quais foram incluídos no estudo assumindo critérios que consideraram todos os pacientes vivos com doenças hematológicas malignizantes diagnosticados entre os anos de 1994 e 2009 e sua correlação com o HTLV-1/2. O HTLV-2 foi associado com um quadro de leucemia mielóide aguda em uma paciente do sexo feminino de 25 anos de idade (Barrientos et al, 2011).

A infecção pelo HTLV-2 também pode estar associada ao aumento da incidência de bronquite, infecções de bexiga e rins, pneumonia e outras infecções bacterianas, incluindo tuberculose, em indivíduos soropositivos triados em banco de sangue (MURPHY et al,

1999). Em um estudo subsequente, a mesma equipe comparou controles soronegativos e indivíduos com HTLV-2, mostrando que estes últimos têm mais que o dobro de chance de ter artrite e mais que o triplo de chance de desenvolver asma. Tal estudo propõe que o aumento da incidência de bronquite aguda e pneumonia pode ser resultado de uma resposta inflamatória ou auto-imune transiente dentro da região broncoalveolar dos pulmões, com ou sem infecção respiratória concomitante (Murphy et al, 2004).

Infecções por HTLV-2 de longa duração também levam a mudanças no hemograma dos indivíduos, tais como aumento de linfócitos, concentração de hemoglobina e VCM, embora não haja estudos correlacionados estes parâmetros com outras intercorrências clínicas (Bartman et al, 2008). Hinkelmann-Nédir (2011) relatou uma alta de eosinófilos (1.825 eosinófilos/mm³ de sangue) em um indivíduo indígena do sexo feminino infectado pelo HTLV-2, provavelmente relacionada a presença de parasitas em coinfeção (*Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoidis* e *Entamoeba coli*).

Strongyloides stercoralis é um nematódeo intestinal que infecta cerca de 60 milhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais, de forma geralmente assintomática. Porém, formas graves de strongiloidíase tem sido comumente relatadas em pacientes infectados com o HTLV-1, e, a disseminação do parasita no hospedeiro infectado pode ser associada a alta taxa de mortalidade. Um total de 41 pacientes com HTLV1/2 (Centro de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará) e seus familiares positivos ou negativos para os vírus (cônjuges, mães e filhos) foram submetidos a testes para a identificação de *Strongyloides stercoralis* nas fezes. A strongiloidíase foi diagnosticada em um dos familiares não infectados (1/11). A frequência de *S. stercoralis* foi de 11,1% em pacientes infectados pelo HTLV-2 e 14.3% em infectados pelo HTLV-1 (Furtado et al, 2013). Estes dados reforçam a importância das parasitoses serem avaliadas em pacientes HTLV-2.

Ocorrência da infecção em população indígena, e urbana de alto e baixo risco

O HTLV-2 é encontrado em alguns agrupamentos humanos isolados na África e é endêmico entre Ameríndios nas Américas do Norte, Central e Sul (Lairmore et al, 1990; Duenas-Barajas et al, 1992; Hjelle et al, 1993; Levine et al, 1993; Switzer et al, 1995; Biggar et al, 1996; Eiraku et al, 1996). Este vírus pode ter sido introduzido no continente Americano através da migração da população asiática infectada cerca de 15.000 a 35.000 anos atrás, principalmente pelo Estreito de Bering (Lairmore et al, 1990; Biggar et al, 1996). Nas últimas décadas o HTLV-2 parece ter sido transmitido dos Índios Americanos para os UDIV e se espalhado pelo compartilhamento de agulhas (Vandamme et al, 2000; Salemi et al, 1999).

Embora a maior prevalência viral seja associada a populações indígenas, também são relatados casos de infecção pelo HTLV-2 na população não indígena das Américas, Europa, Ásia e África, porém em muito menor quantidade que os infectados pelo HTLV-1 (Roucoux & Murphy, 2004).

No Brasil observa-se uma elevada prevalência de HTLV-2 na população indígena (Carneiro-Proietti et al, 2002), porém, vários relatos recentes mostram a importância crescente da circulação deste vírus em população não indígenas, incluindo tanto populações consideradas de alto risco, como usuários de drogas ilegais injetáveis, quanto em outros grupos populacionais.

No Pará, enquanto na população indígena é apontada uma prevalência de 8,10 a 33,8%, estudo recente de transmissão familiar para o HTLV mostrou 24,1% de positividade para o HTLV-2 nas crianças testadas, em contrapartida a uma taxa de 5,8% para o HTLV-1. Os autores discutem que a alta taxa de crianças portadoras do HTLV-2 sugere um aumento

preocupante da prevalência deste vírus na região metropolitana de Belém (Da Costa et al, 2013).

Na Fundação Hemominas, Belo Horizonte, Brasil, este número não excede o total de 3% dos indivíduos positivos. Segundo levantamento feito em 2008, o GIPH possui em sua coorte 650 indivíduos, sendo 197 negativos pra HTLV-1/2 (30,3%), 438 HTLV-1 positivos (67,4%) e 15 HTLV-2 (2,3%). Dentre as amostras positivas para o HTLV-2, 13 são relativas a casos urbanos, incluindo o relato de uma infecção intrafamiliar (Catalan-Soares et al, 2005) e 2 amostras são de mulheres indígenas, detectadas durante um estudo onde se avaliou mais de 55 mil mulheres do estado de Minas Gerais, utilizando-se o material proveniente do papel-filtro utilizado no teste neonatal do pezinho (Ribeiro et al, 2012).

Muitos estudos vêm sendo conduzidos em gestantes, normalmente em populações de baixo risco. No Maranhão foram examinadas para a presença de HTLV1/2 2044 gestantes com baixo risco de doença sexualmente transmissível (DST), em um estudo transversal de fevereiro a dezembro de 2008. Utilizaram-se testes de ELISA seguidos por WB e PCR em tempo real para confirmar e discriminar a infecção pelos tipos virais. A positividade foi de 0.3%, sendo quatro amostras de HTLV-1 e três de HTLV-2. Um estudo também conduzido com gestantes (não usuárias de drogas ilegais injetáveis) foi realizado em dois hospitais públicos do Rio de Janeiro de 2012 a 2013. Avaliou-se 1.204 amostras por ensaio de micropartículas quimioluminescentes (CMIA), seguido de teste de western blot. Oito pacientes tiveram a infecção confirmada para o HTLV-1/2, sendo sete HTLV-1 (0,58%) e uma amostra HTLV-2 (0,08%), comprovando uma vez mais a circulação de HTLV-2 também em população de baixo risco no Brasil (Monteiro et al, 2014). Também na América Latina, um total de 2403 amostras de grávidas de regiões não endêmicas para o

HTLV na Argentina foram avaliadas para o HTLV-1/2 e confirmadas por WB e PCR.

Tanto para HTLV-1 quanto para HTLV-2 a prevalência foi de 0,12% (Berini et al, 2013).

Em grupos considerados de risco, o HTLV-2 mostra números geralmente mais elevados, e, ocorrência em monoinfecção ou coinfecção, sendo esta última comum e mais prevalente para os vírus das Hepatites B e C e HIV-1.

Para determinar a soroprevalência e fatores de risco para a infecção pelo HTLV-1/2 em pacientes infectados pelo HIV e atendidos no Centro de Referência de AIDS em Londrina, Paraná, Brasil, 758 indivíduos foram avaliados. Os maiores fatores de risco para a aquisição de retrovírus foi o contato sexual (84,8%) e o uso de drogas intravenosas (11,9%). A soroprevalência para HTLV-1/2 foi de 6,4% nesta população de indivíduos HIV+, sendo a soroprevalência de 0,8% para HTLV-1 e 4,9% para HTLV-2 (Morimoto et al, 2005), números considerados altos para o HTLV-2 em comparação a outros estudos conduzidos no Brasil em populações não indígenas.

No Perú, onde o HTLV-2 é endêmico em grupos indígenas, com taxas de soroprevalência variando entre 2% a 4% , avaliou-se 2.703 homossexuais masculinos não UDIV onde foi encontrada uma prevalência de 1,3%. Em relação aos fatores de risco, esta infecção foi associada com sífilis, HHV-2, intercurso anal sem proteção e idade acima de 40 anos (Zunt et al, 2006). Em 2009, o mesmo grupo de pesquisa avaliou outros 2.655 homossexuais masculinos para a presença de infecção retroviral e encontraram uma soroprevalência de 1,8% para o HTLV-1 e 1,1% para o HTLV-2, corroborando os dados anteriores.

Coinfecção de HTLV-1+ HTLV-2 foi observada em 0,2% das amostras testadas, 4,6% de HTLV-1 + HIV e 1,8% de HTLV-2 + HIV (La Rosa et al, 2009).

Doadores de sangue, indivíduos com doenças hematológicas malignizantes e população de alto risco na China Central (5480 indivíduos) foram testados por ELISA com confirmação por WB para a infecção pelo HTLV-1/2. Sete foram positivos para HTLV-1 (0,13%) e três para o HTLV-2 (0,06%). Todos os HTLV-2 positivos apresentaram coinfeção com o HBV e um deles também apresentava-se infectado com HTLV-2 + HBV + HCV (MA et al, 2013).

Um estudo multicêntrico nacional foi conduzido na Espanha com pacientes ambulatoriais de 16 hospitais distribuídos em todo o país (≥ 350 indivíduos por região). Foram testados 6.460, dos quais 5 (0,08%) foram HTLV-2 positivos e todos coinfectados com HIV, sendo ainda todos eles UDIV (Treviño et al, 2012).

Em um estudo conduzido no Chile, 88 pacientes portadores de doenças hematológicas malignizantes (linfomas Hodgkin's e não-Hodgkin's, leucemia linfocítica crônica, leucemia linfoblástica aguda e leucemia mielóide aguda) foram testados para os vírus HTLV-1/2 por ELISA e PCR. A soroprevalência foi de 3,4%, porém os testes subsequentes utilizando PCR *nested* para *tax* seguida por ensaio de RFLP (polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição) mostraram 18,2% de positividade, apontando uma discordância importante. Encontrou-se o HTLV-1 em 15 pacientes (17%) e HTLV-2 em 1 (1%), sendo que este apresentava um quadro de leucemia mielóide aguda. Destaca-se que este indivíduo foi positivo por PCR e negativo por ELISA (Barrientos et al, 2011).

Um indivíduo brasileiro do sexo masculino, UDIV, apresentou um caso incomum de coinfeção com HIV-1, HTLV-1, HTLV-2 e HCV, onde o HTLV-2 foi detectado somente por testes moleculares. Análises comparadas com 10 anos de diferença (amostras coletadas em 2002 e 2012) mostraram ausência de variação para o HTLV-1 e HTLV-2 e uma

mudança de tropismo do HIV de CXCR4 para CCR5. Estes dados enfatizam a necessidade de se avançar nos testes sorológicos atuais utilizados para o HTLV-2, os quais tem se mostrado falíveis na detecção de muitas amostras, necessitando de testes moleculares adicionais (Caterino-De-Araújo et al, 2014).

Coinfecções virais e suas intercorrências em indivíduos infectados pelo HTLV-2

Coinfecções retrovirais com HIV-1 e HTLV-1 ou com HIV-1 e HTLV-2 ocorrem com frequências variáveis em todo o mundo, com a maior prevalência nas grandes áreas metropolitanas nas Américas, Europa e África. Desde a descoberta do HIV-1 estas infecções tem sido relatadas e o seu significado biológico e clínico é ainda controverso. Segundo Beilke (2012) os relatos de pesquisa sistemática dão suporte a três conclusões: (1) as co-infecções do HIV-1 e HTLV-1 são muitas vezes vistas no contexto de pacientes com elevada contagem de células T CD4+ apresentando linfoma ou complicações neurológicas; (2) as co-infecções por HIV-1 e HTLV-2 foram relacionadas em alguns casos com um fenótipo não progressor de longo tempo (*long term nonprogressor*) e (3) A função biológica diferencial e/ou a superexpressão das proteínas Tax-1 e Tax-2 provavelmente desempenham um papel central nas manifestações clínicas e imunológicas das coinfecções aqui discutidas.

O HTLV-2 é capaz de influenciar o desfecho clínico em indivíduos infectados pelo HIV. Há um atraso na progressão tanto para a AIDS quanto para a morte em 824 pacientes avaliados nos Estados Unidos da América e Europa. Estes pacientes frequentemente exibem um curso clínico similar aos não progressores de longo tempo. Tem sido verificada uma produção espontânea de citocinas tipo CC (MIP-1a, MIP-1b and rantes), o que leva a regulação negativa de CCR5 em células mononucleares do sangue periférico (PBMC).

Destaca-se nestes estudos que a proteína Tax2 pode promover respostas imunes anti-virais inatas por meio da ativação da via canônica de NF-kB (Barrios et al, 2013; 2014).

Pesquisadores apontam um aumento da carga proviral do HTLV-2 em indivíduos HIV+ sob terapia anti-retroviral (Machuca et al, 2001). E, embora ainda não haja estudos suficientes sobre o efeito biológico deste achado, foi relatada a ocorrência de HAM /TSP após o uso de terapia antirretroviral durante a co-infecção de HIV/HTLV-2 (Toro et al, 2007). Alguns estudos com UDIV têm encontrado um aumento da incidência de neuropatia sensorial em pessoas infectadas com o HTLV-2 (Dooneief et al, 1996). E, esta associação tem sido mais pronunciada em pacientes coinfetados com HIV-1, onde o risco para o desenvolvimento de neuropatias periféricas tem mostrado ser três vezes mais alta que em pacientes infectados somente com o HIV-1 (Zehender et al, 2002).

Em vários locais do globo, incluindo o Brasil, dados apontam para um aumento da ocorrência da coinfecção de HTLV-2 e HIV em populações urbanas (Galleto et al, 2014; Oliveira et al, 2012). Este fato é preocupante, visto que a interação destes dois vírus em co-infecção com o seu hospedeiro tem mostrado a ocorrência de fatores importantes na condução dos pacientes. Embora as pesquisas apontem uma relação positiva no desfecho da coinfecção HIV/HTLV-2 como relatado acima, esta biologia possui dependência de outros fatores, como outras coinfecções, o tipo de amostra de HIV, o tempo de infecção, o uso de antiretrovirais, dentre outros.

Conclusões

O HTLV-2 tem sido considerado um vírus de menor virulência que o HTLV-1. Porém, os estudos apresentados aqui, realizados por pesquisadores de várias regiões do globo, apontam para a ocorrência de adoecimento em alguns pacientes tanto quando da infecção

única, quanto sob coinfeções com outros agentes de grande circulação na população em geral, como o próprio HTLV-1, HIV-1, HBV, HCV, *Mycobacterium* sp, dentre outros agentes. Nos países em desenvolvimento, onde a exposição a doenças tropicais e parasitárias é frequente, o ônus do paciente infectado é significativamente aumentado por infecções oportunistas.

Novos estudos envolvendo biologia molecular e celular são necessários para entender melhor a fisiopatologia do subtipo 2c brasileiro.

Segundo os dados da literatura mundial atual aqui apresentados, o HTLV-2 em monoinfecção e coinfeção, provavelmente, ocorre com maior frequência do que os médicos têm conhecimento, uma vez que os testes de rotina para HTLV-1/2 em ambulatorios não é normalmente realizada. As infecções pelo HTLV são negligenciadas no Brasil. A melhoria da vigilância da infecção pelo HTLV-2 (e também pelo HTLV-1) é necessária e oportuna no Brasil. Políticas necessitam ser implementadas e devemos unir esforços.

Há muitos relatos de resultados negativos e/ou indeterminados no diagnóstico do HTLV-2 diagnóstico, enfatizando a necessidade de ensaios moleculares ou melhoria dos atuais testes sorológicos para o diagnóstico de HTLV-2 em populações de alto e baixo risco no Brasil.

Estes dados confirmam a importância do diagnóstico sorológico, monitoramento e aconselhamento para a infecção pelo HTLV-2.

Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL)

Paula Loureiro

Maria Sueli Silva Namen Lopes

Introdução

A Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL) é uma doença maligna das células T periféricas, associada à infecção pelo HTLV-1 (Fisher, 2005). É a primeira doença humana identificada como causada por um retrovírus. Ocorre mais frequentemente em regiões onde a infecção pelo HTLV-1 é endêmica, tendo sido inicialmente descrita no Japão (Uchiyama, 1977), e subsequentemente no Caribe (Blattner, 1982), e países da América do Sul: Brasil (Pombo de Oliveira, 1990), Colômbia (Blank, 1996), Peru (Rodriguez, 1994), Argentina (Gioseffi, 1995) e em emigrantes de origem africana e caribenhos na Europa e Estados Unidos da América (Catovsky, 1982; Blunn, 1983). A ocorrência de ATL é epidemiologicamente associada à infecção vertical por HTLV-1 principalmente pelo aleitamento (Wilks, 1996).

A verdadeira prevalência da ATL pode estar subestimada por motivos variados: a curta sobrevida nas formas aguda ou linfomatosa, a não diferenciação diagnóstica com outras doenças linfoproliferativas e a dificuldade de se confirmar o diagnóstico por técnicas laboratoriais especializadas, nas formas indolentes. Técnicas pouco disponíveis em países em desenvolvimento podem atrasar o reconhecimento do diagnóstico. Estima-se ser de 1-5% para ambos os sexos em áreas endêmicas a incidência cumulativa de ATL entre os portadores de infecção por HTLV-1 (Murphy, 1989).

O início dessa doença é precedido por um longo período de latência, havendo uma fase pré-ATL, que é definida pela expansão oligoclonal dos linfócitos T CD4 positivos infectados pelo HTLV-1. A doença é heterogênea e possui quatro apresentações clínicas distintas: indolente, crônica, aguda e linfomatosa. O prognóstico da doença é muito precário, pois apresenta uma sobrevida média menor que um ano para as formas aguda e linfomatosa, e uma sobrevida média projetada em quatro anos de 5%. O subtipo indolente e crônico tem uma sobrevida projetada de quatro anos, de 62% e 26,9%, respectivamente (Matutes, 2007).

A poliquimioterapia não aumenta a sobrevida livre de doença, mas o paciente pode ser beneficiado com um aumento da sobrevida global pela terapia antirretroviral (AZT) combinada com alfa-interferon e/ou quimioterapia agressiva. Novas terapias estão sendo estudadas e, para prevenir a recaída da ATL. Alguns relatos do Japão sugerem uma melhora nos resultados com o transplante alogênico de células precursoras hematopoiéticas, apesar da alta incidência de doença enxerto versus hospedeiro.

Histórico

Em 1977, Kioshi Takatzuki e seus colaboradores descreveram um agrupamento incomum de doença linfoproliferativa, que denominaram Leucemia de células T do Adulto, o qual sugeria um possível envolvimento de um agente transmissível (Uchiyama, 1977). O HTLV-1, agente etiológico da ATL, foi inicialmente descrito pelo grupo de Gallo em 1980 (Poiesz, 1980), tendo sido isolado em cultivos celulares de dois pacientes, um com uma variante agressiva de Micoose Fungoide (MF), e outro com Síndrome de Sézary (SS). Embora tivessem sido descritos como linfomas cutâneos de células T, ambos os pacientes apresentavam diversas características pouco comuns que retrospectivamente podem

relacioná-los à entidade clínica atualmente chamada ATL. No Japão, Myoshi e colegas estabeleceram a primeira linhagem celular MT-I, a partir de um paciente com Leucemia de célula T (Miyoshi, 1983). Cocultivaram, então, células de ATL com linfócitos de sangue de cordão umbilical e obtiveram o retrovírus tipo C, altamente produtor da linhagem celular MT-II. Hinuma e seus colaboradores demonstraram que pacientes com ATL tinham, presumivelmente, anticorpos contra antígenos virais associados à ATL nas células MT-I (Hinuma, 1981). Posteriormente, Yoshida e colegas isolaram, caracterizaram e nomearam o retrovírus ATLV (vírus da leucemia de linfócitos T do adulto, do inglês Adult T cell Leukaemia Vírus) (Yoshida, 1982; Yoshida, 1992). Como, de fato, HTLV e ATLV se mostraram idênticos, o termo HTLV vem sendo utilizado desde então.

HTLV-1 e Leucemia/Linfoma de Célula T do Adulto

A associação etiológica entre ATL e HTLV-1 baseia-se nas seguintes observações (Blattner, 1998): (1) As áreas de alta incidência de ATL estão intimamente relacionadas às áreas de alta prevalência de infecção por HTLV-1, como extensamente está demonstrado nos estudos japoneses; (2) Obtenção de HTLV-1 a partir do cultivo de células provenientes de pacientes com leucemia (Poiesz, 1980; Yoshida, 1982); (3) O DNA pró-viral (provírus) do HTLV-1 foi demonstrado em células neoplásicas de ATL (Yoshida, 1980; Seike, 1983; Franchini, 1995); (4) Demonstração de infecção in vitro dos linfócitos T pelo vírus HTLV-1 (Miyoshi, 1981); (5) Estudos de clonalidade de células leucêmicas (Seiki, 1985; Shirono, 1989); (6) Capacidade oncogênica de HTLV-1 em modelos animais; (7) Presença de anticorpos anti-HTLV-1 em 80-90% de casos de ATL. Logo, o HTLV-1 é o primeiro retrovírus diretamente associado a uma neoplasia maligna humana.

HTLV-1 e o potencial patogênico para a ATL (ver também capítulo 2)

O HTLV é um retrovírus envelopado, que contém duas cópias de ácido ribonucléico de fita única. Ele tem sequências genéticas básicas dos retrovírus: gag, pol e env. Além da organização geral dos retrovírus, o HTLV apresenta duas proteínas adicionais, Tax e Rex, localizadas em uma região adicional no terminal 3', conhecido como região X. O gene Tax codifica uma proteína de peso molecular 40kD, a mais estudada das proteínas virais, que tem um papel pleiotrópico e funções variadas quer na capacidade de ser reconhecida pelo sistema imunológico, quer na modificação da transcrição dos mRNAs virais, na imortalização, transformação e oncogênese das células infectadas pelo HTLV-1. Esse processo ocorre em vários níveis que envolvem a modulação na transcrição de genes celulares, repressão da apoptose, progressão do ciclo celular, inativação de genes supressores de tumores, amplificação de centrossomos e dano do DNA estrutural (Yao, 2000; Grant, 2002; Jin, 1998; Nitta, 2006). Várias pesquisas indicam que a proteína Tax está envolvida na ativação de genes celulares que se ligam às terminações longas repetidas (LTR) do provírus e regulam sua transcrição. As proteínas Rex, de 27 e 21 Kd para o HTLV-1, são codificadas pela região que parcialmente se sobrepõe à região do gene Tax, mas utilizam uma *open reading frame* alternativa. As proteínas Rex estão envolvidas na regulação da expressão do gene Tax e no transporte dos segmentos virais do núcleo para o citoplasma da célula infectada. As proteínas codificadas por Tax e Rex são essenciais à replicação do HTLV.

O ciclo de replicação viral ocorre em duas fases. A primeira é dependente dos componentes virais, e a segunda do metabolismo celular. A primeira fase inclui a adesão do vírus à membrana da célula, o GLUT -1, a molécula responsável pelo transporte de glicose e proteínas para as células do hospedeiro, e foi reconhecida como um importante receptor

celular para o HTLV (Manel, 2004). O HTLV é transmitido célula a célula utilizando uma “sinapse viral” induzida, ou seja, o vírus induz eventos de polarização das células e facilita a junção das células infectadas com a não infectada, e a passagem viral (Bangham, 2003). Na região de contato, existe a formação de um centro organizado de microtúbulos (MTOC), o qual é estabilizado por moléculas celulares, como as moléculas de adesão intercelular (ICAM 1-*intercellular adhesion molecule1*), LAF1 (*lymphocytefunction-associated antigen*) e a proteína viral Tax. A sinapse formada no MTOC permite a passagem do RNA viral para a célula ainda não infectada (Matsuoka, 2007). Após a introdução do material genético viral no citoplasma da célula, observa-se a transcrição reversa do RNA viral, o que origina a molécula de DNA complementar de dupla fita que, após migração para o núcleo da célula, integra-se ao genoma da mesma e passa então a ser denominada DNA proviral. Nessas etapas atuam as enzimas virais essenciais para a manutenção do ciclo replicativo do agente, a transcriptase reversa e a integrase. A integração de HTLV-1 no genoma ocorre de forma aleatória e é específica para cada célula infectada (Yao, 2000). Com a integração do provírus ao genoma e a ativação da célula T, tem início a segunda fase do ciclo replicativo viral, com a síntese e o processamento do genoma (mRNAs) e de proteínas virais, utilizando o sistema das células hospedeiras até a liberação da nova partícula viral por brotamento. Trata-se de um processo complexo, cuja etapa de iniciação ainda não está completamente entendida (Grant, 2002). Um conjunto de fatores de transcrição celular e cofatores intracelulares se ligam ao LTR e iniciam um nível basal de transcrição de mRNAs virais. O acúmulo celular da proteína Tax estabiliza e fortalece a ligação de fatores celulares ao LTR, aumentando a transcrição dos genes (Yao, 2000). Após a integração, o provírus torna-se estável, fazendo a sua replicação e persistindo por ocasião da duplicação do DNA durante o ciclo celular. Assim outra forma para a disseminação do vírus inclui a proliferação da célula infectada. O provírus integrado

no genoma do hospedeiro é entregue à célula-filha durante o processo de mitose na divisão celular (Yasunaga, 2007).

O HTLV infecta preferencialmente células T periféricas, predominantemente linfócitos TCD4 de memória (CD45RO+) e linfócitos TCD8+, observando-se inicialmente um padrão policlonal de integração viral. Todavia, outras células também mostram suscetibilidade ao vírus, tais como: os monócitos do sangue periférico, macrófagos, células dendríticas, células NK, os linfócitos B, astrócitos presentes no sistema nervoso central, células gliais, fibroblastos, células endoteliais (Grant, 2002). Em um modelo animal constatou-se que as células progenitoras da medula óssea (CD34+) também são suscetíveis à infecção pelo HTLV-1 (Nagafuji, 1993). Já em humanos, a suscetibilidade das células CD34+ ao vírus tem apresentado resultados controversos (Grant, 2002; Nagafuji, 1993). Quando estabelecida a infecção, anticorpos para o core viral (gp19 e gp24), envelope (gp21 e gp46) e anticorpos antiproteína Tax aparecem no soro.

Os resultados dos estudos epidemiológicos demonstraram que: (1) 1 em 2000 portadores do HTLV-1 poderá desenvolver uma ATL; (2) o período de latência entre o início da infecção e a transformação em doença pode variar de 18 a 30 anos (Tajima, 1985; Murphy, 1989); e (3) diferentes haplótipos podem segregar os grupos de riscos para a doença (Usuku, 1988).

A monoclonalidade na ATL, o longo período de latência entre a infecção pelo HTLV-1 e o desenvolvimento da doença, bem como a baixa incidência de ATL (menos de 5% de indivíduos infectados), leva à noção de que o HTLV-1 isolado não é suficiente para desenvolver a ATL, e que outras alterações genéticas são necessárias para a biogênese da doença. O desenvolvimento da doença requer a imortalização de células CD4 infectadas,

que são inicialmente dependentes da expressão de interleucina 2 (IL-2). Outras alterações genéticas ou epigenéticas e, provavelmente, uma alteração na defesa imunológica do hospedeiro ocorrem levando à transformação dessas células (Giam, 2007). Nesse processo, a célula desenvolve a possibilidade de proliferação independentemente da ação de IL-2 (Yao, 2000; Franchini, 1995).

Com isso, tem sido proposto que o desenvolvimento tumoral se inicia com a proliferação policlonal das células T, intermediadas pela ação de Tax. Esse processo proliferativo então predispõe a população de células T infectadas a acumular eventos genéticos adicionais.

ATL

As proteínas regulatórias, do HTLV-1, principalmente Tax e Hbz, interferem com a expressão de genes celulares envolvidos no controle celular, comprometendo vários processos celulares e apresentando capacidade oncogênica (Yao, 2000; Grant, 2002; Dejardin, 2006; Mesnard, 2006). A modulação na transcrição exercida pela Tax geralmente leva a um aumento na transcrição dos genes celulares incluindo os fatores de crescimento, citocinas, receptores de fatores de crescimento, moléculas de adesão celular, transmissores de sinais citoplasmáticos e fatores de transcrição nuclear (Yasunaga, 2007). A única repressão da transcrição induzida pela Tax é a da enzima DNA polimerase beta, enzima responsável pelo reparo do DNA.

A proteína Hbz (HTLV-1-bZip) é o transcrito produzido pela ação do promotor 3'LTR na fita negativa do provírus. O interesse pela proteína Hbz surgiu a partir de experimentos em camundongos transgênicos para Tax. Esses camundongos desenvolveram uma série de tumores, sugerindo a participação de outra proteína viral no desenvolvimento da ATL. A expressão de mRNA de Hbz é de 20 a 50 menor que o mRNA de Tax e está sempre

expresso em células primárias de ATL e atua aumentando a proliferação das células T (Mesnard, 2006). A proteína Hbz apresenta função supressora, inibindo a interação entre fatores de transcrição e a proteína Tax ou ainda suprimindo as seqüências em promotores (Lemasson, 2007).

4. Epidemiologia Clínica: HTLV-1 e ATL

4.1 Aspectos Epidemiológicos e Clínicos da Infecção pelo HTLV

Estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HTLV-1/2. (Edlichi, 2000). As áreas de maior prevalência são o Japão (anticorpos anti-HTLV-1 foram detectados em 1,2 milhão de indivíduos e mais de 700 pacientes com ATL são diagnosticados a cada ano apenas no Japão, em áreas endêmicas desse país, anticorpos anti-HTLV-1 foram detectados entre 6 e 37% de adultos saudáveis acima de 40 anos) (Yamaguchi, 2002).

A partir de sua descrição em 1980, estudos seroepidemiológicos mostraram alta prevalência (>10%) de HTLV-1 em adultos saudáveis no sudoeste do Japão e taxas moderadas no Caribe e África Ocidental. No Brasil, a prevalência média relatada em doadores de sangue é de 0,46%, com taxas variáveis nas diferentes regiões do país. Essa taxa é 20 a 100 vezes maior que nos Estados Unidos ou na Europa. Tais dados, associados à extensão territorial do país e à sua população, sugerem que o Brasil possui cerca de 2,5 milhões de indivíduos soropositivos para HTLV-1/2, possivelmente o maior número absoluto de indivíduos infectados no mundo (Carneiro-Proietti, 2002; Catalan-Soares, 2001).

Epidemiologia da ATL

A ATL foi descrita em Kioto e muitos dos pacientes eram oriundos do sudoeste do Japão (Uchiyama, 1977). A maior série de casos que descrevem as características clínicas da ATL é originária do Japão (Shimamoto, 1992; Yamaguchi, 2002). A incidência de ATL dentre os portadores de HTLV-1 é de 2,0/1000 para os homens e de 0,5/1.000 para as mulheres. O risco cumulativo de desenvolver ATL nos portadores de HTLV-1, no Japão, durante um período de vida de setenta anos, é de 2,5% (Kondo, 1989).

No Ocidente, a primeira descrição de ATL foi feita em imigrantes provenientes do Caribe e residentes na Inglaterra (Catovsky, 1982). Estudos soroepidemiológicos subsequentes no Caribe identificaram essa região, juntamente com o Japão, como as principais áreas endêmicas da infecção por HTLV-1 e, conseqüentemente, de maior incidência de ATL (Blattner, 1982). No entanto, com os estudos soroepidemiológicos amplamente divulgados no mundo e a fácil execução de testes específicos para HTLV-1, na avaliação rotineira das doenças linfoides e em doadores de sangue, hoje se reconhece que a ATL e o HTLV-1 estão distribuídos no mundo inteiro. No entanto, a verdadeira prevalência de linfomas associados ao HTLV-1 é ainda largamente desconhecida (Blattner e Pombo de Oliveira, 1998).

No Brasil, a ATL foi frequentemente diagnosticada entre as doenças linfoproliferativas nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e Pernambuco. As formas clínicas agudas e linfomatosas foram as mais frequentemente relatadas, demonstrando a alta frequência das doenças associadas ao HTLV-1 no país (Pombo de Oliveira, 1998).

Por razões desconhecidas, alguns dos achados clínicos de ATL diferem entre as várias localidades endêmicas. No Japão, a doença frequentemente se apresenta como leucemia,

com a idade média de 60 anos para os pacientes (Pawson, 1998; Manns, 1999). Na Jamaica e Trinidad Tobago, a ATL frequentemente se apresenta como linfoma, e a idade média dos pacientes é de 40 anos (Pawson, 1998; Manns, 1999). No Brasil, observou-se que a idade dos pacientes diagnosticados com ATL variou entre 13 a 78 anos, com uma mediana de 43 anos. Há descrição de ATL em crianças e jovens (2-21anos) na coorte brasileira (Pombo de Oliveira, 1998) (ver também capítulo 17, sobre manifestações na faixa infanto-juvenil). A ATL vista na Jamaica tem uma associação maior com Mielopatia Crônica (HAM/TSP) do que aquela vista no Japão (Hollberg, 1993). Na série brasileira, entre 195 casos de ATL, houve 14 pacientes dentre os quais nove homens e cinco mulheres, que apresentaram uma associação com a mielopatia crônica (Pombo de Oliveira, 2000).

A patogênese da ATL e os determinantes para a progressão da doença são somente parcialmente descritos e podem relacionar-se a variantes genéticas virais (cepas virais, carga viral, o baixo nível de anticorpos anti-Tax no soro), características do hospedeiro (polimorfismo de haplótipos HLA) ou do ambiente (modo de transmissão, dose do inóculo viral ou idade da infecção) (Slattery, 1999; Plancoulaine, 2000; Yashik, 2001; Barmak, 2003; Hisada, 1998).

As mulheres geralmente apresentam uma maior prevalência de infecção pelo HTLV-1, provavelmente por serem mais vulneráveis à transmissão do vírus por via sexual. Todavia, os homens apresentam uma probabilidade 40% maior de adoecerem com a ATL em relação às mulheres (Grant, 2002). Um maior número de casos de ATL foi descrito em famílias, o que sugere uma predisposição genética para desenvolverem esse tipo de leucemia (Yasunaga, 2007). Crianças que apresentaram dermatite infecciosa relacionada ao HTLV-1 na infância são de risco para a ATL (Hanchard, 1991). Altos níveis de carga proviral para o

HTLV-1 podem estar associados a doenças (ATL, HAM/TSP), porém, os fatores de risco para uma alta carga viral são incertos (Proietti, 2005).

Em células isoladas de pacientes com ATL, em contraste com aquelas isoladas de pacientes portadores de HAM/TSP, foi observada a ausência ou a expressão baixa da proteína viral Tax. Transcritos foram detectados apenas em aproximadamente 40% de células de pacientes com ATL. A proteína Tax causa alterações intracelulares, mas também induz a resposta imunológica. Dessas observações, resultou a ideia de que a maioria das células infectadas seria destruída rapidamente pela resposta imune de células citotóxicas (CTLs). Assim, apenas as células infectadas que desenvolvessem um mecanismo de reduzir o nível de expressão das proteínas virais não seriam reconhecidas pelo sistema imune e estariam poupadas de destruição (Seto, 1991). Tal hipótese explica como as células infectadas na ATL conseguem expandir-se, mesmo com o sistema imunológico não comprometido (Yasunaga, 2007). Vários mecanismos de escape do sistema imunológico foram propostos. Deleções nas sequências gag e pol do provírus (Shuh, 1999) e mutações nas sequências de Tax no local de ligação com o antígeno leucocitário humano HLA-A foram relatadas (Furukawa, 2001). A perda da região LTR no genoma viral, que é necessário para a expressão dos mRNAs virais, também foi escrita em 39% dos casos de ATL (Takeda, 2004). A ocorrência de modificações epigenéticas, que interferem no processo de transcrição de genes, foi proposta a partir da identificação, e mais de 50 regiões hipermetiladas no genoma celular terem sido encontradas em células de ATL (Taniguchi, 2005). No estudo de Coorte de Miyazaki, portadores com altos títulos de anticorpos anti-HTLV-1 e baixa reatividade de anticorpos anti-Tax mostraram associação com ATL (Hisada, 1998; Blattner, 1983).

O local de integração do provírus do HTLV-1 no genoma do hospedeiro varia entre os pacientes com ATL, mas mostrou uma integração preferencial em regiões ricas em nucleotídeos AT (Leclercq, 2000), e 53% das integrações ocorrem nas regiões dos genes (Hanai, 2004). Adicionalmente, mostrou-se uma correlação entre o número de cópias integradas do vírus por célula e a patogênese da doença. Pacientes com inserções múltiplas do vírus no genoma de uma única célula mostram manifestações clínicas mais graves, com infiltrações das células leucêmicas em localidades pouco usuais, como a retina (Shimamoto, 1997). Em 1997, Tsukasaki e colaboradores, no Japão, observaram que 50,6% das células mononucleares de sangue periférico de 68 pacientes com ATL apresentavam integração de apenas uma cópia do provírus; 20,6% apresentaram inserções múltiplas e 29,4% mostraram a presença de vírus defeituosos na região de gag-pol (Tsukasaki, 1997). Oshiro e colaboradores realizaram um estudo de genoma por hibridização e RT-PCR quantitativo em 17 casos de subtipo agudo e 49 de subtipo linfomatoso. Os resultados sugeriram que esses subtipos são genomicamente distintos e que essas formas da ATL podem desenvolver-se por vias genéticas distintas (Oshiro, 2006).

A transmissão vertical tem sido demonstrada como o maior fator de risco em se adquirir ATL quando comparada a outras doenças associadas ao HTLV-1. A amamentação foi relacionada à ATL, enquanto a infecção por via endovenosa ou sexual mostrou uma maior associação com ocorrência de HAM /TSP. Kashiwagi e seus colaboradores, em 2004, no Japão, relataram taxas de transmissão de HTLV-1 pela amamentação de 5,1% para crianças amamentadas com leite materno por período igual ou inferior a 3 meses e taxas de 38,5% para crianças amamentadas por período igual ou superior a 12 meses (Kashiwagi, 2004).

A hipótese é que a via da primeira infecção ofereça ao vírus acesso a um conjunto de células específicas, influenciando de forma diversa o curso da doença. A maioria das células dendríticas e os macrófagos se encontram em membranas mucosas. Assim, pensou-se que essas células seriam as células-alvo do vírus durante a infecção inicial pela amamentação (Grant, 2002). As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos que capturam antígenos na periferia, deslocando-se para os órgãos linfóides secundários, onde estimulam as células nativas T ou B, ou as células de memória (Grant, 2002). Ratos infectados por HTLV-1 por via oral mostraram uma resposta imunológica baixa e carga proviral alta em comparação com aqueles infectados por via endovenosa ou intraperitoneal (Hasegawa, 2003). Isso foi atribuído à permanência das células dendríticas e macrófagos na fase pós-mitótica no ciclo vital, com baixa expressão de proteínas virais, que são necessárias para o reconhecimento pelas células do sistema imune-CTLs (Grant, 2002).

A infecção experimental de macacos pela via intravenosa mostrou o provírus em células da medula óssea e do sangue periférico, o que sugeriu que os linfócitos T infectados migram e infectam as células-tronco hematopoiéticas (CD34+); na medula óssea (Grant, 2002). As células-tronco hematopoiéticas precursoras que albergam os vírus não expressam antígenos virais pela ausência de fatores de transcrição específicos, que são necessários para a iniciação do promotor viral e conseqüentemente, não são reconhecidas pelo sistema imunológico. Assim, a medula óssea tem sido considerada como um reservatório para o vírus, sendo esse um dos mecanismos propostos para explicar a evasão da resposta imune em portadores assintomáticos durante a latência clínica (Grant, 2002).

A invasão da medula pelo vírus facilitaria a disseminação periférica com células infectadas. A demonstração da eliminação viral completa observada em um jovem portador de anemia congênita, infectado pelo HTLV-1 por via transfusional, após o tratamento com

quimioterapia e transplante de medula óssea alogeneico, reforça a importância da medula óssea como reservatório do vírus (Kawa, 1998).

Muitos estudos mostram a presença de infestação por *Strongyloides Stercoralis* (SS) em indivíduos com forma aguda ou linfomatosa de ATL. Existe também a observação de que mais de 40% dos pacientes com infestação por estrogilóides apresentam anticorpos para o HTLV-1 e um padrão de integração monoclonal desse retrovírus nas células linfóides (Nakada, 1987). Além disso, a coinfeção HTLV-1 e *Strongyloidesstercoralis* estão associadas à maior dificuldade em se erradicar a parasitose e, conseqüentemente, a menor eficácia ao tratamento da parasitose, não apenas em pacientes com ATL, em que essa situação é bem documentada, mas também entre indivíduos sem outras manifestações clínicas de doença pelo vírus. A hipótese de que esse parasita possa desempenhar um papel secundário no desenvolvimento ou progressão para ATL tem sido fortemente considerada (Gabet, 2000). Num grupo brasileiro, encontrou-se uma associação entre o HTLV-1 e a infestação por *Strongyloidesstercoralis*. A estrogiloidíase precedeu ou complicou a evolução clínica da ATL na forma leucêmica em cinco pacientes dessa série (Pombo de Oliveira, 2000).

Formas clínicas da ATL

De acordo com a classificação da OMS de 2001, a leucemia/linfoma T do adulto é uma neoplasia linfóide T e NK madura (Quadro), CD4+ células T com um imunofenótipo CD4+,CD25+, FOXP3+ de células T regulatórias (2008).

Em 2009, no 13th *InternationalConferenceonHumanRetrovirology*: HTLV, no Japão, um grupo de pesquisadores propuseram a formulação de um consenso, baseado nos dados estabelecidos na literatura, para definir os fatores prognósticos, as subclassificações

clínicas e as estratégias de tratamento (Tsukasaki, 2008). Nesse encontro, algumas recomendações foram postuladas, tais como: a adoção da classificação para a ATL, publicada pela OMS em 2001, e, para a subclassificação clínica, adotar o critério de Shimoyama, publicado em 1991 (Shimoyama, 1991).

A classificação para as neoplasias dos tecidos linfóides e hematopoiético da OMS, de 2008 (Ohshima; Jaffe; Kikuchi, 2008), apresentou algumas diferenças em relação à classificação de Shimoyama (Shimoyama, 1991). Nesta última, o critério diagnóstico para a ATL incluiu os três subtipos: indolente, crônico e agudo. Entretanto, ao descrever os vários achados clínicos, são identificadas quatro variantes clínicas: aguda, linfomatosa, crônica e indolente. Os termos “variantes” e “subtipos” são utilizados na nova classificação alternadamente (Lim; Leval; Quintanilla-Martinez, 2009).

Todos os tumores são proliferações monoclonais de CD4+ com uma integração proviral e rearranjo de receptores T. É muito importante a distinção entre as várias formas da doença para a compreensão de sua história natural, os achados clínicos e a estratégia de tratamento. Muitas vezes, é difícil a distinção entre o subtipo agudo e o crônico devido à diversidade dos achados. Na prática, o diagnóstico dos subtipos crônico e indolente demanda um tempo, por não se apresentarem achados clínicos que exijam a hospitalização e apresentarem uma história da doença arrastada (Shimoyama, 1991).

A definição do grau da manifestação leucêmica é muito importante para fazer a diferenciação de cada subtipo. A presença de 1% ou menos de linfócitos T anormais indica que não há manifestação leucêmica, sendo essencial para que o diagnóstico do subtipo linfoma seja definido a presença de linfadenopatia com o exame histopatológico positivo. A linfocitose de natureza monoclonal é fundamental para o diagnóstico do subtipo crônico.

A presença das células da ATL, células em flor, no sangue periférico, indica a manifestação leucêmica, levando ao diagnóstico do subtipo agudo, que normalmente apresenta o envolvimento de mais de quatro órgãos.

O quadro 1 descreve os critérios de diagnóstico para a classificação do subtipo clínico.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos dos subtipos clínicos da ATL

	Indolente	Crônico	Linfoma	Agudo
Anticorpo anti-HTLV-1	+	+	+	+
Leucócitos x(10 ⁹)/l	<4	≥ 4 α	<4	*
Linfócitos T anormais	≥5%	+ b	≤1%	+ β
Flowercells (tipo T)	Ocasional	Ocasional	Não	+
DHL	≤1.5 N	≤2.0 N	*	*
Cálcio corrigido (mmol/l)	<2.74	<2.74	*	*
Histologia-lindadenopatia	Não	*	+	*
Lesão tumoral				
Pele	**	*	*	*
Pulmão	**	*	*	*
Linfonodo	Não	*	Sim	*
Fígado	Não	*	*	*
Baço	Não	*	*	*
Sistema nervoso central	Não	Não	*	*
Osso	Não	Não	*	*
Ascite	Não	Não	*	*
Efusão pleural	Não	Não	*	*
Trato gastrointestinal	Não	Não	*	*

Fonte: (Shimoyama, 1991)

N: limite superior normal

*Não é essencial

** Não é essencial se outros itens forem preenchidos, mas a prova histológica de lesão maligna é requerida se os linfócitos anormais forem em menor número que 5% no sangue periférico.

α Acompanhada por linfocitose T(3.5x10⁹/L ou mais). β Em caso dos linfócitos T anormais serem inferiores a 5% no sangue periférico, a prova histológica da lesão tumoral é necessária.

O consenso estabeleceu que a classificação de Shimoyama devesse ser adotada (TSUKASAKI et al, 2009)

ATL subtipo agudo

A ATL subtipo agudo é a forma mais frequente, sendo responsável por 65% dos casos

(Pombo-de-Oliveira, 1995; Shimoyama, 1991). Caracteriza-se pela leucocitose com

linfocitose e pela presença de células linfóides muito atípicas, as células em flor, características da patologia descritas pelos japoneses. Hipercalcemia é um dado clínico frequente nesse subtipo, com ou sem lesão óssea, rash cutâneo e linfadenopatia generalizada. Existe a presença de hepatoesplenomegalia e de sintomas constitucionais. A DHL é elevada. A leucocitose por vezes vem acompanhada de eosinofilia, podendo ser esse um achado inicial da doença. Muitos pacientes apresentam imunodeficiência com complicações infecciosas associadas, tipo *Strongyloides* ou *Pneumocystis jirovecii*.

ATL subtipo linfoma

O subtipo linfoma apresenta linfadenopatia proeminente, sem envolvimento de sangue periférico, com menos de 1% de células leucêmicas circulantes, DHL elevado e pode apresentar hipercalcemia. Apresenta alterações radiológicas no tórax, como, por exemplo, alargamento do mediastino.

ATL subtipo crônico

A ATL do tipo crônico é caracterizada pela associação com um rash cutâneo esfoliativo, com pouco ou nenhum envolvimento de órgãos. Em geral, pode apresentar um infiltrado pulmonar intersticial. Ocorre uma persistente linfocitose à custa de células T, com a presença de linfócitos atípicos no sangue periférico. A hipercalcemia está ausente. Foi sugerido que a alta taxa proliferativa dos linfócitos no sangue na ATL crônica, avaliada pela expressão de Ki-67, se correlaciona com a rápida progressão da doença (Shirono; Hattori; Takatsuki, 1989). A presença de DHL elevada, ureia elevada e albumina baixa, além de deleção do cromossoma 16, foram identificadas como fator de mal prognóstico (Tsukasaki, 2009).

ATL subtipo indolente

Os pacientes com a ATL do tipo indolente são, em geral, assintomáticos. Normalmente apresentam mais de 5% de células atípicas, pequenas, que são similares às encontradas nos portadores de HTLV-1. Clinicamente há lesões de pele, com ou sem linfonodos. Podem apresentar lesões pulmonares. A ATL indolente não cursa com a hipercalemia, a DHL é normal, sem o envolvimento de outros órgãos.

Pode ocorrer a progressão do subtipo crônico ou indolente para o agudo, mas normalmente após uma longa duração (Shimoyama, 1991). Diferentemente de como se apresenta nos portadores do HTLV-1 sem sintomatologia, a ATL indolente tem por definição um clone de células T anormais, o qual pode ser demonstrado pela integração monoclonal do DNA proviral nos linfócitos do sangue (Shirono; Hattori; Takatsuki, 1989).

Outras formas clínicas

Em 1988, Takahashi descreveu uma apresentação da forma indolente cutânea em um paciente que demonstrou nas lesões a integração monoclonal do HTLV-1 nas células, sem infiltração leucêmica e comprometimento de órgãos. Posteriormente, foi proposta uma entidade denominada ATL cutânea, que apresentava lesões de pele, mas não nas formas linfomatosas ou leucêmicas (Bittencourt, 2007a). Alguns relatos demonstraram que as leucemias com lesões cutâneas evoluíam com um pior prognóstico, quando comparadas com aquelas sem as lesões de pele (Amano, 2008).

Diante das dificuldades em estabelecer um diagnóstico, Amano e seus colaboradores (2008) propuseram uma análise para diferenciar os tipos de ATL, estudando a carga proviral, o receptor solúvel da interleucina-2, dentre outros parâmetros. Para esse estudo, a

média da carga proviral foi determinada entre as pessoas infectadas pelo HTLV-1 e as assintomáticas, pacientes com ATL indolente e cutâneo, o que demonstrou uma diferença significativa entre o grupo indolente e o cutâneo, sendo a carga proviral média 16.080 cópias e 56.033 cópias, respectivamente(Amano, 2008). O nível do receptor de interleucina-2 foi significativamente mais elevado em pacientes com ATL cutânea do que em assintomáticos. Na conclusão, o estudo indicou a necessidade da definição de uma nova entidade que difere do tipo indolente, a ATL cutânea, classificada em dois subtipos: o eritemapapular e o tumoral. As principais diferenças estão indicadas no Quadro 2.

Quadro 2 – Critério diagnóstico para ATL cutânea e indolente

	ATL cutânea	ATL Indolente
Anticorpo anti-HTLV-1	+	+
Linfócitos	<4	<4
Linfócitos anormais	< 5%	< ou igual a 5%
Células em flor	Não	Ocasionalmente
DHL	< ou= 1,5 N	< ou= 1,5 N
Cálcio corrigido	< 2,74	< 2,74
Prova histológica		
Linfadenopatia	Não	
Lesão pele	Sim	
Pulmão	Não	Não
Fígado	Não	Não
Baço	Não	Não
SNC	Não	Não
Osso	Não	Não
Ascites	Não	Não
Efusão pleural	Não	Não
Comprometimento gastrointestinal	Não	Não

Fonte: Amano et al, 2008.

Manifestações clínicas na apresentação da doença

A apresentação clínica da doença ocorre com o envolvimento dos linfonodos assim como do sangue periférico. Apesar de o retrovírus HTLV-1 ser endêmico em algumas partes do mundo, existem diferenças na forma de sua apresentação em algumas regiões, como, por exemplo, o envolvimento do sangue periférico é menos frequente em regiões do Caribe do que no Japão (Levine, 1991).

Em relação à idade, ocorre predominantemente em adultos entre 40 e 70 anos, com idade média aproximada de 57 anos, em países de área endêmica (Pombo de Oliveira, 2001; Shimoyama, 1991). No Brasil, a idade média é de 44 anos, variando de 13 a 78 anos, com o número de casos aumentando até a idade de 50 anos, quando há uma redução (Pombo de Oliveira, 1995).

Bittencourt e colaboradores (Bittencourt, 2007b) descreveram 70 casos na Bahia, cuja idade média era de 48,6 anos (9 a 84), sendo 4 casos com idade menor de 18 anos. Dentre esses casos, cinco (7%) foram classificados como o subtipo cutâneo tumoral (Bittencourt, 2007b).

Em relação ao sexo, há uma discreta predominância do sexo masculino em relação ao feminino nos registros da literatura, com uma relação masculino versus feminino=1.4:1:0, sendo que no Brasil essa relação é de 1:1, havendo uma variação entre as regiões (Pombo de Oliveira, 1995; Pombo de Oliveira, 1999).

Quanto à etnia, o estudo brasileiro de Pombo de Oliveira e colaboradores (Pombo de Oliveira, 1999) não demonstrou uma diferença significativa em relação ao total da população de pacientes, porém, analisando-se regionalmente, há uma predominância da população branca em São Paulo e da população afro-descendente na Bahia, como foi identificado por Bittencourt e colaboradores, o que indica uma diferença significativa de 87% de afro-descendentes e 13% de brancos (Bittencourt, 2007a).

Os principais achados clínicos que ocorrem nos 4 subtipos da ATL são apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 – Achados clínicos da ATL, caracterizados por subtipo

Achados clínicos	Sinais e sintomas	Aguda	Linfoma	Crônica	Indolente
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 ATL, 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, pneumocistysjiroveci, citomegalovirus e mycobacterium	Frequente	Raro	Variável	Variável
Lesões pulmonares	Infiltração por infecções oportunística 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, esturpor e coma. Taquicardia, arritmia cardíaca.	32	Raro	Não	Não
Eosinofilia	Aumento de eosinófilos no sangue periférico	Frequente	Raro	Raro	Raro

Fontes: Bittencourt, 2007c; Pombo de Oliveira, 1999; Shimoyama, 1991.

Os achados físicos mais frequentes são linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, palidez, lesão de pele. Em alguns casos, ascite e efusão pleural são encontradas.

A hipercalcemia é a manifestação clínica mais característica da ATL do subtipo agudo, podendo estar presente na apresentação da doença, ou surgir durante o seu curso clínico, o que agrava o quadro clínico. A hipercalcemia é uma das alterações mais importantes, pois pode levar o paciente a óbito. Medidas terapêuticas devem ser tomadas e tratadas como urgência.

O mecanismo da hipercalcemia pode estar relacionado à liberação de citocinas pelas células malignas, as quais estimulam uma proteína relacionada à paratireoide (PTH-rP), havendo um estímulo ao aumento da reabsorção óssea mediada pela produção de um hormônio da paratireoide (Shimoyama, 1991). As células da ATL expressam uma grande quantidade de PTH-rPmRNA.

A eosinofilia é uma complicação rara nas neoplasias linfoproliferativas; entretanto, foi demonstrado um aumento de eosinofilia nos pacientes com ATL (Murata, 1992). Alguns pacientes têm como apresentação inicial da doença a eosinofilia. Araujo e colaboradores (1997) descreveram um caso de hipereosinofilia com leucocitose, 51% de eosinófilos, 13% de células linfoides atípicas, em sangue periférico, 49% em medula óssea, com 9% de células linfoides atípicas, CD4+, CD25+ e soropositivo para HTLV-1. A paciente teve um curso muito grave da doença. Esse caso chama a atenção para a eosinofilia em pacientes portadores do HTLV-1, o que pode indicar infecção por parasitas, lesões de pele, integração monoclonal e apresentação inicial da ATL.

O significado clínico da eosinofilia na ATL foi investigado em coorte de 158 pacientes no Japão, e uma análise multivariada revelou a eosinofilia como variável independente, associada ao péssimo prognóstico da doença, sendo a sua determinação fundamental até para elaborar as estratégias de tratamento (Utsunomiya, 2007).

As lesões de pele são frequentes e de longa duração, sob a forma de lesões eritrodérmicas, nódulos, pápulas e tumorações (Bittencourt, 2005; Nobre, 2005). Podem ser difusas ou localizadas. As dermatopatias podem ser pródromos da ATL(Nobre, 2005).

A associação da infecção pelo HTLV-1 e a sarna norueguesa, que é uma variante rara da infecção por escabiose comum (sarna comum), é atualmente aceita como tendo uma relação causal direta com o desenvolvimento da ATL(Rengifo-Pinedo, 2007).

Casos de sarna norueguesa foram descritos em pacientes com ATL no Japão, por Suzumiya e colaboradores (Suzumiya, 1985). Na Guiana Francesa, foram relatados casos de escabiose norueguesa, os quais ocorreram em pacientes com diagnóstico de ATL, e em dois pacientes com ATL e que apresentavam, respectivamente, estrogiloidíase recorrente e tuberculose pulmonar (Nobre, 2005).

Loureiro (2008a) relatou um caso de portador da infecção pelo HTLV-1, acompanhado ao longo de três anos, do sexo masculino, 47 anos, com escabiose de repetição extremamente refratária ao tratamento, o qual desenvolveu um quadro clínico agudo caracterizado por massas tumorais por todo o corpo (linfadenopatia), leucocitose importante com células atípicas, indo a óbito em 24 horas, com a suspeita de ATL aguda.

Lesões pulmonares foram descritas em alta proporção nos pacientes japoneses, ocorrendo em todos os subtipos clínicos, incluindo a ATL crônica e indolente. Em alguns casos, o infiltrado corresponde a infecções oportunistas, muito comuns na ATL. Elas não são frequentemente relacionadas com o grau de neutropenia e podem ser vistas em pacientes tratados e não tratados, podendo ser responsáveis pelo óbito desses pacientes.

Apresentações pouco freqüentes da ATL no diagnóstico ou no curso da doença

A ATL pode apresentar-se sob várias formas, o que, muitas vezes, dificulta o diagnóstico. Na literatura, formas poucos usuais têm sido descritas, assim como o desenvolvimento de complicações secundárias à atividade viral nas células em sítios de infiltração pouco usuais. O Quadro 4 apresenta um resumo das apresentações pouco usuais.

Quadro 4 – *Apresentações pouco frequentes da ATL*

Achados clínicos	Descrição da apresentação clínica	Freqüência
Comprometimento do Sistema nervoso central	Dificuldade deambular, distúrbio esfinteriano, paraparesias espásticas em membros inferiores, hiperreflexia	Raro, pode ocorrer no subtipo agudo
Envolvimento de músculos cardíacos	Insuficiência cardíaca	Raro, também pode ocorrer no subtipo agudo
Gangrena digital	Dores nas pontas dos dedos	Raro
Insuficiência renal aguda	Secundária à hipercalcemia	Mais frequente em pacientes que apresentam o subtipo agudo
Prurido	Sensação de prurido por todo o corpo	Raro
Envolvimento gastrointestinal	Polipomatoselinfomatose múltipla Strongyloidesstercoralis HelicobacterPylori	Raro
Perda de audição bilateral	Surdez	Raro
Artropatia	Artropatia persistente sendo excluído processo autoimune prévio	Raro, mas pode ser a apresentação do subtipo indolente
Envolvimento de Testículos	Massa nos testículos e lesão na pele	Raro
Envolvimento de mama	Nódulos Ginecomastia no sexo masculino	Raro, podendo apresentar a infiltração ao longo do curso da doença. Mais freqüente em agudo

Fontes: *Furihata, 1998; Lee; Wiernik, 2007; Loureiro, 2000; Sakata, 1998; Setoyama, 2002; Tarhini, 2009.*

O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) pela ATL também é um dado clínico relatado, porém não é tão comum como descrito nos linfomas linfoblásticos de células T. No entanto, recentemente, outra forma de infiltração foi relatada com a descrição de um caso de paciente com apresentação inicial da doença com o sintoma de perda da audição bilateral (Lee; Wiernik, 2007).

Furihata e colaboradores (1998) descreveram um caso com envolvimento maciço dos músculos cardíacos e válvulas, que levou a paciente a insuficiência cardíaca devido à regurgitação aórtica e mitral, com infiltração cardíaca de células da ATL. Estudos citológicos e histológicos demonstraram a invasão das células no músculo cardíaco e na pele, sendo diagnosticada a ATL do tipo crônico (Furihata, 1998).

Setoyama e colaboradores (2002) relataram um caso em que o prurido foi o pródrome clínico da ATL, ressaltando que tais manifestações cutâneas podem estar associadas a várias outras patologias, porém, a investigação da presença do anticorpo anti-HTLV-1 é de fundamental importância para a definição do caso. Pacientes nos estágios iniciais da ATL normalmente apresentam pruridos, não sendo ainda bem estabelecido o mecanismo pelo qual esse sintoma ocorre.

A forma de apresentação da doença como gangrena digital foi descrita por Setoyama (Setoyama; Yamamoto; Kanzaki, 1997) em uma paciente de 40 anos, que se apresentou no hospital com lesões dolorosas nas pontas dos dedos. Os estudos laboratoriais evidenciaram a ATL e a presença do HTLV-1.

Chama a atenção uma forma rara de infiltração mamária da leucemia. O primeiro caso descrito foi de paciente do sexo masculino com infiltração bilateral, mostrada na Figura 1, que foi a óbito em decorrência de uma tuberculose generalizada (Loureiro, 2000). O

segundo caso ocorreu em paciente do sexo feminino (Figura 2), com infiltração tumoral em ambas as mamas, desenvolvendo uma rápida progressão da doença sem resposta ao tratamento (Loureiro, 2007b).



Figura 1 – *Paciente de sexo masculino com ATL ao diagnóstico e desenvolvimento da ginecomastia bilateral 3 anos após.*



Figura 2 – *Lesões tumorais em mama de paciente portadora ATL.*

Poliposelinfomatosa múltipla é uma entidade rara que representa apenas 1 a 4% de todas as neoplasias gastrointestinais, que são mais frequentes em linfoma do manto (Gonçalves, 2006). Entretanto, relatos de casos de ATL com essa patologia têm sido publicados na literatura (Hokama, 2008). Dessa forma, a avaliação endoscópica é de suma importância, especialmente para se avaliar o melhor prognóstico, desde que o envolvimento gastrointestinal está associado a péssimo prognóstico (Hokama, 2008).

Casos esporádicos foram descritos com a doença se apresentando na forma de linfoma do trato gastrointestinal (Sakata, 2001). Sakata e colaboradores (1998) realizaram exame

endoscópico em 76 pacientes com ATL, identificando envolvimento gástrico; 13,2 % dos pacientes tinham úlceras gástricas, sendo o tipo de lesão mais comumente relacionada à ATL. Nesse grupo, o envolvimento gástrico foi um dos fatores de um mau prognóstico (Sakata, 1998). Ohnita e colaboradores (2002) encontraram uma alta prevalência de *Helicobacter pylori* entre os pacientes com ATL e envolvimento gástrico, e 7% com lesões por úlceras gástricas. Nesse estudo, sugeriram que os pacientes com ATL com infecção pelo *Helicobacter pylori* têm maior probabilidade de desenvolver lesões gástricas, incluindo infiltração leucêmica e ulceração (Ohnita, 2002).

Tahini e colaboradores (2009) descreveram um caso de infiltração de testículos em paciente de 40 anos, lesões máculo-papulares na pele da bolsa escrotal e uma massa testicular. O exame histopatológico pós-orquiectomia revelou a infiltração de células pleomórficas CD3+, CD25+ em 70-80% das células. A presença do DNA proviral para o HTLV-1 foi demonstrado no tumor e no sangue periférico.

Complicações infecciosas

As complicações infecciosas são menos frequentes no subtipo linfoma que nos demais. Os pacientes com o subtipo indolente têm maior sobrevida; entretanto, são acometidos com maior frequência por infecções oportunistas, como *pneumocystis jiroveci*, candidíase cutânea, *Helicobacter pylori* e estrogiloidíase intestinal.

Foi descrita uma associação entre HTLV-1 e infestação por *strongyloides stercoralis*. A estrogiloidíase precedeu ou complicou a evolução clínica da ATL na forma leucêmica em cinco pacientes da série de casos brasileiros (Pombo de Oliveira, 1999). A hipótese de que esse parasita pode desempenhar um papel secundário no desenvolvimento ou progressão para a ATL tem sido fortemente considerada. O *strongyloides stercoralis* é um potente

estimulador da expressão do vírus, o que produz uma imunossupressão que permite a replicação do HTLV-1, a sua disseminação e demonstra um padrão de integração monoclonal que reverte após o tratamento do parasita (Gabet., 2000; Wattel, 1996). A expansão de células T infectadas pode conduzir a uma instabilidade genética, resultando em inativação dos mecanismos reparadores do DNA e, como consequência, leva a um processo neoplásico (Ratner, 2005).

Infecções pulmonares são uma ameaça para o paciente com ATL. A forma granulomatosa de *Pneumocystisjiroveci* foi relatada em paciente com a infecção do HTLV-1, o qual desenvolveu uma hipercalcemia associada (Shahnaz, 2007).

Outros patógenos podem acometer os pacientes com ATL, tais como *Cryptococcusneoformans*, *Mycoplasmapneumoniae*, e *Mycobacterium avium* complexo (Rhew, 1995)

Diagnóstico da ATL

Diagnóstico laboratorial

Alguns testes são necessários para o diagnóstico da ATL a fim de diferenciar essa doença de outras neoplasias de células T maduras. Eles incluem a sorologia para o diagnóstico do vírus HTLV-1 (ver capítulo 3); contagens no sangue periférico, com estudo morfológico das células; aspirado e biópsia de medula óssea, com especial atenção para a morfologia dos linfócitos; perfil bioquímico para níveis séricos de cálcio e desidrogenase láctica (DHL) e a variação das funções renal e hepática; imunofenotipagem dos linfócitos do sangue e/ou de outros tecidos envolvidos; biópsia de tecido para classificação histológica;

estudos para a detecção de anticorpos para HTLV-1 por sorologia e/ou análise de DNA por *Southern blot* com sondas específicas.

Diagnóstico morfológico

O exame morfológico das células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal indicativo para o diagnóstico da ATL. O exame do sangue periférico é um dos mais importantes procedimentos diagnósticos na ATL pela microscopia óptica. Os linfócitos são caracterizados por um acentuado pleomorfismo celular, no que diz respeito ao tamanho, às irregularidades no núcleo e ao grau de condensação de cromatina nuclear. As células mais típicas da ATL são os linfócitos de tamanho médio, com núcleos polilobulados, os quais são denominados de células em flor, "*flowercell*" como foi descrita pelo grupo japonês (Uchiyama, 1977a)

O citoplasma nas células da ATL é frequentemente escasso, e o núcleo irregular pode apresentar esboços de nucléolos. Células grandes (tipo de imunoblasto) com perda da cromatina nuclear, nucléolos proeminentes e citoplasma basofílico são ocasionalmente identificados no sangue periférico, mas usualmente representam menos de 10% de células linfóides. Essas células são frequentemente mais abundantes nos linfonodos e assemelham-se a grandes células do linfoma não Hodgkin do tipo imunoblástico.

Na ATL de forma crônica, os linfócitos tendem a ser menos pleomórficos, apesar da presença de células em flor. Tanto na forma aguda como na crônica, são encontrados linfócitos com núcleos cerebriformes, que se assemelham às células do SS.

A medula óssea, em geral, é moderadamente comprometida por linfócitos atípicos que têm a mesma morfologia das células do sangue periférico, o que sugere que a doença se origina

nos tecidos linfoides periféricos. Os aspirados de medula podem mostrar 5 a 20% de linfócitos convolutos. O exame da medula óssea não é essencial ao diagnóstico. Entretanto, a infiltração da medula óssea é um sinal de mau prognóstico (Tsukasaki, 2009).

A principal característica para a biópsia é uma acentuada proliferação de osteoclastos, que são responsáveis pela hipercalcemia da ATL (Shimoyama, 1991; Shimoyama, 1979).

Tipagem e marcadores imunológicos (ver também capítulo 4)

As células da ATL possuem um fenótipo de células T maduras. Elas expressam a maioria dos marcadores de células T: CD2 e CD5, e com frequência são CD 7 negativas (Matutes, 2007), CD3 e T-receptor de célula T.

O perfil imunofenotípico é CD4+CD8-. Há relatos de casos em que existe a expressão CD4+CD8+ e que cursam com um pior prognóstico, e raros casos de CD4-CD8+ (Matutes, 2007; Ohshima; Jaffe; Kikuchi, 2008).

As células da ATL têm uma alta expressão de receptores de IL-2 em sua membrana, o que foi detectado pelo monoclonal CD25. Linfócitos T normais adquirem esses receptores após ativação. Os níveis correlatos com tumor são significativamente mais altos nas formas aguda e linfomatosa que na crônica, no tipo indolente e nos portadores de HTLV-1 (Tsudo, 1983; Yodoi, 1986).

As grandes células ou imunoblastos podem ser positivas para o CD30. As células tumorais frequentemente expressam o receptor da CCR4 e a FOXP3, um achado de células regulatórias T (Ohshima; Jaffe; Kikuchi, 2008).

Alterações citogenéticas e biologia molecular

A identificação de anormalidades citogenéticas é de extrema importância na elucidação da leucemogênese, assim como a correlação com o desfecho clínico. Cariótipos realizados em casos de ATL demonstraram um alto grau de diversidade e complexidade. Aneuploidia e quebras cromossômicas múltiplas foram observadas nos subtipos agudo e linfoma (Itoyama, 2001). Múltiplas quebras foram observadas no grupo de pacientes acima de 50 anos, o que demonstra que um maior número de alterações genéticas se acumulam nas células tumorais com a idade (Itoyama, 2001).

As anormalidades citogenéticas mais frequentes são: del (6)(q21q25), 7 e 13q, 14q, monossomia X, deleção do cromossomo Y, porém não está claro se é um evento primário ou um evento associado à progressão da doença. A anormalidade cromossômica 14q envolve as regiões 14q11 e 14q32 local onde o TCR-alfa e delta chain genes estão localizados (Brito-Babapulle, 1984; Itoyama, 2001; Matutes, 2007).

Na ATL indolente, as alterações cromossômicas são menos frequentes e não tão complexas como nas outras formas clínicas dessa doença, e isso implica que aberrações cromossômicas podem correlacionar-se com a progressão da doença.

Mutações P53, P16 e P15 foram demonstradas nas formas aguda e linfoma, e têm importância não só na avaliação da resposta ao tratamento como na avaliação do prognóstico (Matutes, 2007).

A carga proviral na ATL

A carga proviral deve ser determinada nos pacientes e acompanhada ao longo do curso do tratamento. A alta carga proviral de HTLV-1 em células sanguíneas periféricas tem sido

associada com alto risco para as doenças neurológicas (Manns, 1999; Montanheiro, 2005; Taylor, Matsuoka, 2005). A técnica da PCR em tempo real é altamente sensível e reprodutível para a quantificação da carga proviral do HTLV-1 e do HTLV-2, além de altamente específica (Arruda, 2008; Tamegão-Lopes, 2006).

Etoh e colaboradores (1999) quantificaram a carga proviral do HTLV-1 em 256 doadores de sangue acompanhados no Japão, tendo como resultado 0,1% a 56% de carga proviral. Nesse grupo, não foi encontrada uma relação entre idade, sexo e carga proviral. Os pesquisadores identificaram dois pacientes com alta carga proviral, com proliferação monoclonal de células infectadas e altos níveis de interleucina-2R, com níveis elevados de células CD-25 positivas, características da ATL, o que confirma, nesses dois pacientes, a leucemia (Etoh, 1999).

Loureiro demonstrou que a carga proviral média em pacientes com ATL foi de 62.000 cópias, sendo 1,2 vezes maior que a dos pacientes assintomáticos portadores de HTLV-1 (Loureiro, 2008b; Loureiro, 2007a)

A presença de parasitos, especialmente *Strongyloidesstercoralis*, foi associada ao aumento da carga proviral, apresentando efeito oncogênico e havendo uma relação causal com o desenvolvimento da ATL na presença de HTLV-1 (Wattel, 1996).

Histologia dos tecidos afetados

Os tecidos mais frequentemente examinados são os linfonodos, a pele e a medula óssea. Existe um grau de superposição com achados histopatológicos de outros linfomas de células T.

A infiltração em linfonodo é difusa, caracterizada por um infiltrado de linfócitos de vários tamanhos, com marcadas irregularidades nucleares, pleomorfismo, semelhantemente ao encontrado no sangue periférico. Os imunoblastos são grandes, têm um núcleo regular ou oval com cromatina aberta, um ou vários nucléolos e um citoplasma fortemente basofílico.

Lesões de pele na ATL são encontradas em 40-50% dos pacientes. A infiltração da pele usualmente compromete a derme. Epidermotropismo e microabscessos de Pautrier assemelhando-se a lesões vistas na micose fungoide (MF) e SS têm sido documentadas. Os linfócitos que infiltram a pele são pleomórficos e convolutos e têm características semelhantes às das células circulantes da ATL (Matutes, 2007; Pombo de Oliveira, 1990).

Critérios diagnósticos e diagnóstico diferencial

O diagnóstico da ATL deve ser estabelecido por meio da análise dos achados clínicos e laboratoriais, tais como: hipercalcemia, células pleomórficas no sangue com núcleos convolutos ou células em flor, e um fenótipo CD4+/CD25+, FOXP3, em regiões endêmicas para o HTLV-1 (Ohshima; Jaffe; Kikuchi, 2008).

O diagnóstico da forma linfomatosa é mais difícil por causa da sobreposição de outros Linfomas tipo T.

A demonstração de anticorpos para o HTLV-1 no soro dos pacientes é um teste confirmatório essencial. Análise de DNA demonstrando a integração clonal do DNA proviral nas células tumorais é requerida para confirmar o diagnóstico, e é essencial quando o quadro não é característico de ATL.

O diagnóstico diferencial de ATL sempre se impõe entre as doenças linfoproliferativas de células T maduras, como a variante cerebriforme da LPL-T, os linfomas cutâneos (MF/SS), em que as células têm um fenótipo CD4+ e podem expressar CD25. Outras entidades que devem ser distintas da ATL na sua forma linfomatosa são os linfomas de células T pleomórficos e a doença de Hodgkin em adultos.

Um grupo de pesquisadores criou um sistema de pontuação que integra um número de características clínicas e laboratoriais, com o objetivo de melhorar o critério de diagnóstico para a ATL, conforme está indicado no Quadro 5. Para ser considerado ATL, o caso deve ter uma pontuação superior a 6.

Quadro 5 – Critério de definição de caso para a ATL

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
TAC positivo	1 ponto
Células tumorais positivas para HTLV-1	2 pontos
CLASSIFICAÇÃO DA ATL	
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, linfoma linfocítico.	

Fontes: Levine, 1991; Levine, 1994.

Marcadores prognósticos

Os marcadores prognósticos indicados em consenso (Tsukasaki, 2009) são performance status avançada, de hidrogenase láctica elevada, idade maior que 40 anos, acometimento de mais de 3 lesões em órgãos e hipercalcemia, níveis elevados de CD25.

Outros fatores adicionais associados a mal prognóstico são: trombocitemia, eosinofilia, infiltração de medula óssea, interleucina 5 sérica, expressão de receptor CCC4, presença da mutação p53, detecção da deleção p16.

A eosinofilia é induzida pela produção em excesso da interleucina-5 (IL-5). Os portadores de ATL com eosinofilia podem ter modificado a balança imunológica da resposta Th1/Th2 em favor da resposta Th2, que produz a IL-5. As células Th1 têm um importante papel na iniciação e na persistência da resposta antitumoral, enquanto a diferenciação para as células Th2 podem ser associadas a um defeito nas respostas antitumor e anti-infecção (Utsunomiya, 2007). Ao analisar uma coorte de 158 pacientes com ATL, um grupo japonês demonstrou que a eosinofilia é um fator prognóstico desfavorável, sendo uma variável independente da DHL sérica, a qual reflete a carga tumoral. Os autores demonstraram que a sobrevida global dos pacientes foi significativamente menor nos pacientes com eosinofilia dos que sem a eosinofilia (8,9 meses e 12,1 meses, respectivamente) (Utsunomiya, 2007). Ao analisar o envolvimento de órgãos, a eosinofilia foi associada ao envolvimento de fígado, baço e pele.

Tratamento

O tratamento da ATL depende da sua classificação. Os subtipos: agudo e linfoma têm por indicação tratamentos baseados em poliquimioterapia, terapia antirretroviral, transplante de

medula óssea e uso de terapias-alvo, com marcadores monoclonais específicos. Para esses dois subtipos, os pacientes têm um curso de doença de péssimo prognóstico, com uma vida média de 6 a 12 meses (Pombo de Oliveira, 1999; Shimoyama, 1991). Os pacientes com os subtipos crônico e indolente têm normalmente como esquema de tratamento inicial a observação e o acompanhamento. A quimioterapia convencional não apresenta uma melhora na sobrevida dos pacientes classificados nesse subtipo. Uma grande maioria desses pacientes apresenta uma sobrevida de 5 anos, mesmo sem tratamento (Ishitsuka; Tamura, 2008).

Todo paciente deve ter uma avaliação antes do início do tratamento, a qual inclui: avaliação das funções renal e hepática, cálcio, DHL, albumina, ácido úrico, CD4, CD8, CD25. A aspiração de medula óssea é recomendada para todos os pacientes. A punção lombar deve ser realizada em todos os pacientes com os subtipos agudo e linfoma, para a análise do líquido cefalorraquidiano. Exames de imagem devem ser realizados para avaliar a extensão do comprometimento por meio de tomografia computadorizada contrastada (Kwee; Kwee; Nievelstein, 2008). A endoscopia do trato gastrointestinal superior deve ser considerada para todos os pacientes.

Pacientes como subtipo agudo, linfoma e com o subtipo crônico desfavorável progridem muito rapidamente se não forem submetidos a tratamento. Como citado em inúmeras publicações, os resultados da quimioterapia são precários, pois as células demonstram uma resistência à maioria dos quimioterápicos. Múltiplos mecanismos podem estar implicados na quimioresistência incluindo a expressão de uma proteína resistente à multidroga P53, e a desregulação de uma variedade de oncogenes nas células leucêmicas (Taylor; Matsuoka, 2005). O estado de imunocomprometimento do paciente devido à infecção pelo HTLV-1 também contribui para uma pior resposta ao tratamento.

Quimioterapia

A maior experiência mundial em tratamento de ATL vem do grupo japonês de oncologia clínica. Alguns estudos sugerem que uma indução intensiva de quimioterapia com um suporte de fatores de crescimento da medula pode levar a melhores resultados (Tsukasaki, 2007; Yamada, 2001).

Na condução do paciente, o ideal é incluí-lo em ensaios clínicos. Um dos ensaios que demonstraram produzir uma maior sobrevida é VCAP-AMP-VECP, que consiste no uso de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona, ranimustina, vindesina, etoposide e carboplatina. Esse estudo comparou 6 ciclos de VCAP-AMP-VECP com 8 ciclos de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) quinzenais. Ambos os grupos realizaram uma terapia intratecal com metotrexato, citarabina e prednisona e suporte com fatores estimuladores de medula óssea. O estudo demonstrou que a adoção do regime quimioterápico VCAP-AMP-VECP com suporte e terapia intratecal induz a melhores resultados (Tsukasaki, 2007).

Apesar da agressividade do regime quimioterápico e da toxicidade, a qual necessita de uma terapia de suporte muito eficaz, a sobrevida média permanece com uma taxa de menos de 5% em 5 anos (Tsukasaki, 2003; Yamada, 2001).

Alguns estudos demonstraram que o uso de etoposide oral foi preconizado em pacientes idosos e com a performance status comprometida, nas doses de etoposide 25mg, e 10mg de prednisolona por via oral diariamente. Comparando os pacientes que fizeram uso da quimioterapia (doses semanais de vincristina, metotrexato, prednisolona, etoposide e ciclofosfamida), com o uso de etoposide oral a sobrevida média em todos os subtipos foi de 7,1 e 18 meses, respectivamente (Matsushita, 1999).

Outras drogas também foram usadas isoladamente: o MST-16, uma droga ativa contra a ATL; um inibidor da topoisomerase-II, o deoxicoformicina e o irinotecan, que demonstraram uma resposta completa ou parcial em poucos pacientes (Ishikawa, 2003; Tsukasaki, 2003).

O grupo japonês de Oncologia realizou 6 ensaios clínicos prospectivos com várias combinações de quimioterápicos de 1978 a 2003. Os resultados podem ser observados no quadro abaixo.

Quadro 6 – Resultados dos seis protocolos realizados pelo grupo japonês de oncologia de 1980 a 2003

Terapia	1978-1980	1981-1983	1987-1990	1991-1993	1994-1996	1998-2003	
	VEPA	VEPA ou VEPA_MTX	VEPA- BLM/FEPP- BLM/ MTX-FEPA	VCR,DOX, ETO,DCF,IT	VCAP/AMP/V ECP/IT	VCAP/AMP/V ECP/IT	CHOP,IT quinzenal
N	18	54	42	60	93	57	61
RC(%)	16,7	27,8	42,9	28,3	35,5	40	25
RP(%)	N?A	N/A	N/A	23,3	45,2	32	41
Média sobrevida meses	5,0	7,5	8,0	7,4	13,0	13	11
Sobrevida (%)	N/A	8,3(4a)	12(5 ^a)	15,2(2 ^a)	31,3(2 ^a)	24(3 ^a)	13(3 ^a)

Fonte: Ishitsuka; Tamura, 2008

*VEPA-vincristina ciclofosfamida, doxorubicina e prednisolona,MTX- metotrexato, BLM, bleomicina, DCF:- deoxicoformicina,DOX-doxorubicina,

FEPP_ vindesina, etoposide, procarbazona, e prednisolona

FEPA- vindesina, ciclofosfamida, doxorubicinae prednisolona

VCAP- vincristina, ciclofosfamida,doxorubicinae prednisolona, AMP- combinação de doxorubicina, ranimustina, e prednisolona, VECP- combinação de vindesina, etoposide, carboplatina e prednisolona, IT- intratecal com MTX e Prednisolona

Os resultados demonstraram uma melhora nos últimos 25 anos, levando a uma sobrevida maior do que um ano. A terapia intratecal foi incorporada profilaticamente ao tratamento da ATL devido ao fato do envolvimento do sistema nervoso central ocorrer em 10 a 25% dos pacientes (Dungerwalla, 2005; Teshima, 1990).

Nas últimas três décadas, inúmeros tratamentos foram propostos para a ATL, especialmente pelo grupo japonês, com uma combinação de vários quimioterápicos; entretanto, apesar de os resultados terem melhorado em relação à remissão completa e parcial, ainda não existe um padrão-ouro de quimioterapia. Na redução da massa tumoral inicial, a quimioterapia é importante e deve ser seguida de uma terapia oral com os agentes disponíveis, sempre analisando a idade do paciente e a performance status.

Transplantes de medula óssea

Transplante de medula óssea apresentou-se como uma opção de tratamento apesar da sua alta agressividade, o que leva a uma alta incidência de toxicidade e a óbito relacionado ao procedimento.

Sobue e colaboradores (1987) foram os primeiros a relatar o caso de um paciente com ATL submetido a um transplante de medula óssea. A paciente foi tratada com uma mega-dose de ciclofosfamida e irradiação de corpo total, seguida do transplante, havendo uma total recuperação medular. Porém, a sobrevida não foi longa, pois a paciente foi a óbito 205 dias após transplante, devido à complicação infecciosa por uma pneumonite por citomegalovírus. Na autópsia não foram evidenciados sinais de recaída da ATL (Sobue, 1987).

Entretanto, o primeiro relato de possível cura da ATL após o transplante de medula óssea foi em 1996, por Borg e colaboradores (1996). Nele, foi descrita a história de uma paciente

do sexo feminino, afro-caribenha, que detinha um péssimo prognóstico da ATL. Após quatro dias de infusão de ciclofosfamida, etoposide e doxorubicina, seguida de transplante de medula óssea, a paciente apresentou a pega do enxerto com células doadas da irmã HTLV-1 negativa. A paciente manteve-se em remissão 23 meses após o transplante e 100% da sua hemopoiese eram da doadora, sem nenhuma evidência de infecção pelo HTLV-1 (Borg, 1996).

Estes relatos demonstraram que o procedimento seria promissor no tratamento da ATL, mas apresentam uma alternativa aos tratamentos convencionais por quimioterapia.

A alternativa do transplante de medula óssea autólogo não apresentou benefícios, na pequena experiência mundial, devido às frequentes e precoces recaídas (Tsukasaki, 1999)

Diante das experiências publicadas pelos grupos, várias estratégias foram propostas, tais como a modificação do tipo de condicionamento e suporte ao paciente. As alternativas podem ser: o transplante de medula óssea com regime de condicionamento mieloablativo intensivo, o transplante de medula óssea não aparentado: medula óssea e cordão umbilical, e o transplante de medula óssea alogeneico com regime de condicionamento reduzido (RIST) para pacientes com idade entre 50 e 70 anos (Fukushima, 2005).

O maior estudo de TMO alogeneico para a ATL foi conduzido no Japão, envolveu 7 centros e nele foram incluídos 40 pacientes, com uma idade média de 44 anos (28 a 53 anos), 22/18(masculino/feminino), todos com o subtipo da doença aguda e linfoma, no período de 1997 a 2002. A sobrevida média dos pacientes foi de 9,6 meses (0,3 a 63,3 meses). A estimativa de sobrevida média aos 3 anos e sobrevida média livre da doença foi de 45,3% e 33,8%, respectivamente. A recaída de ATL ocorreu em 10 pacientes após o TMO. Desses, 5 atingiram a remissão completa, dos quais 3 pela redução e suspensão dos

agentes imunossupressivos, 1 com doses convencionais de quimioterapia, e outro com radiação localizada. Dentre esses 5, 3 mantiveram-se em remissão completa por 1 ano. Os autores consideraram que tanto o regime de condicionamento antes do TMO, quanto à reação imunológica entre o enxerto e o hospedeiro, denominada doença do enxerto versus ATL após transplante, foram efetivos no combate à ATL. Entretanto, esses dois fatores também tiveram impacto na sobrevida dos pacientes (Fukushima, 2005).

Nakase e colaboradores (2005) relataram a experiência com o transplante de medula óssea não aparentado em 8 pacientes, dos quais, 7 atingiram a pega do enxerto e 1 foi a óbito antes. Todos os pacientes desenvolveram a doença do enxerto versus o hospedeiro. A sobrevida média livre de doença após o transplante foi de 16,5 meses (0 a 43 meses) e a sobrevida geral média foi de 20 meses (0 a 43 meses). Os óbitos ocorridos nesse procedimento foram por complicações do procedimento, infecciosas e hemorrágicas. Nesse estudo, a carga proviral foi determinada em 4 pacientes que demonstraram uma significativa redução após o procedimento. Três deles apresentaram uma maior sobrevida, levando a concluir que o desaparecimento precoce da carga proviral viral em pacientes tratados com TMO alogeneico pode ser um fator de prognóstico favorável (Nakase, 2005).

Experiências com o cordão umbilical foram relatadas em pacientes idosos, com a sobrevida médica de 27,9% em 1 ano (Okamura, 2007).

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 ATL. Dessa forma, a maioria dos pacientes não seria beneficiada por terem idade maior que 50 anos. Uma nova alternativa seria o transplante de medula óssea com um regime de condicionamento reduzido (RIST) para a ATL. O racional para essa terapia é a idade do paciente, podendo

ser incluídos pacientes entre 50 e 70 anos, demonstrando que o TMO é eficaz na ATL e pode ter associado um efeito do enxerto versus ATL(Okamura, 2007; Okamura, 2005). Okamura e colaboradores (2005) conduziram um estudo em fase 1, com 16 pacientes com idade média de 57 anos (51-67 anos), todos com classificação do subtipo linfoma e agudo. O regime de condicionamento foi fludarabina, busulfan, e globulina antitimócito. Os resultados mostraram-se aceitáveis para essa população. A recaída da ATL foi o maior problema, e 3 dos pacientes reverteram a recaída ao ser suspenso o imunossupressor. Nesse estudo a carga proviral em 8 pacientes se reduziu significativamente, sendo indetectável. Tal tipo de tratamento demonstrou uma atividade ante o retrovírus HTLV-1, pela não detecção da carga proviral e de um efeito enxerto versus ATL(Matutes, 2007; Okamura, 2005)

Outras terapias para a ATL

No Quadro 7 estão indicadas as outras terapias para a ATL.

Quadro 7 – Outras terapias para a ATL

Zidovudina combinado com interferon –alfa
Trióxido de arsênio e interferon –alfa
Terapias-alvo contra as células de ATL
Anticorpos Anti-CD-25
Anticorpos Anti-CD2
Anticorpos Anti-CD-52
Anticorpos Anti-CD-4
Anticorpos Anti-CCR4
Derivados retinoides
Bortezomid

Zidovudina combinado com interferon-alfa

A proposta de terapia antiretroviral-zidovudina combinada com interferon alfa foi descrita por vários investigadores (Gill, 1995; Hermine, 1995; Kchour, 2007; Matutes, 2001). O mecanismo de ação da zidovudina vem sendo discutido com as seguintes hipóteses: inibição da replicação do HTLV-1 ou por uma ação antiproliferativa direta nas células. O efeito do interferon nessa patologia deve aumentar o reconhecimento imunológico das células afetadas e um efeito antiproliferativo em sinergia com a zidovudina (Gill, 1995). As mudanças da fosforilação intracelular do trifosfato de zidovudina não afetam diretamente o DNA viral celular. Tanto o AZT como o interferon-alfa não têm uma toxicidade direta contra as linhagens celulares e contra células frescas obtidas a partir de pacientes com remissão completa após a terapia de AZT+interferon(Bazarbachi, 2000). Alguns relatos atribuem à inibição da atividade da telomerase, enzima com atividade elevada no HTLV-1, pelo AZT, chegando a concentrações que produzem pequena toxicidade nas células, aumentando dessa forma a toxicidade induzida pelos agentes anticancerígenos (Sinha-Datta, 2004).

Bazarbachi e Hermine (2010) realizaram uma meta-análise sobre a terapia antiviral , zidovudina e interferon, para a Leucemia/Linfoma T do Adulto. Analisaram 231 pacientes de diversos centros que tinham disponíveis dados do tratamento. Demonstraram que 5 anos de sobrevida total ocorreu dentre 46% dos 75 pacientes que receberam o tratamento antiviral como primeira linha, em 20% dos que receberam quimioterapia como primeira linha de tratamento e 12% entre os 55 pacientes que receberam quimioterapia como primeira linha e depois a terapia anti-viral. Concluíram que os pacientes com o subtipo agudo, crônico e indolente da leucemia/linfoma T do adulto tiveram um benefício

importante com a terapia anti-viral, entretanto os pacientes com o subtipo linfoma tiveram melhor resultado com a quimioterapia.

Atualmente, os resultados da terapia anti-viral nos subtipos crônico e indolente tem se mostrado muito eficiente sendo 100% de sobrevida após 5 anos.

Para pacientes sintomáticos, com lesões de pele, infecção oportunística, deve-se considerar o uso de zidovudina e do Interferon. Recaídas ocorrem quando o tratamento é descontinuado.

Trióxido de arsênio e interferon-alfa

Outras terapias vêm sendo testadas, como o trióxido de arsênio (AS₂O₃), que se mostrou eficaz em tratamento de leucemias resistentes a quimioterápicos. Em estudos in vitro foi demonstrado que o trióxido de arsênio e o interferon induziam a inibição da proliferação do HTLV-1 e a apoptose das células da ATL (Hermine, 2004).

Trióxido de arsênio em combinação com interferon e sem o interferon foi administrado a 4 pacientes com ATL refratária a tratamento e com várias recaídas. Nos dois pacientes que usaram a combinação de As₂O₃ obteve-se uma resposta, mas aos 2 anos quais foi administrado trióxido de arsênio isoladamente, não apresentaram resposta (Ishitsuka, 2007).

Chandesris e colaboradores (2009) relataram um caso de paciente com múltiplas recaídas com ATL, a qual atingiu a remissão completa após o tratamento de uma leucemia promielocítica secundária com citarabina, antraciclina, ácido trasnretinoico e trióxido de arsênio. Esse relato levou os autores a reconsiderarem a proposta desse tratamento para a ATL.

Kchour G e Barzabachi (2009) demonstraram excelentes resultados entre pacientes com ATL subtipo crônico utilizando como tratamento o trióxido de arsênio, interferon e zidovudina, seguimento a longo prazo indicará se haverá uma cura completa da doença.

Terapias-alvo contra as células de ATL

Uma alternativa aos tratamentos convencionais são as terapias de células-alvo mediante anticorpos monoclonais. A alta expressão do receptor da interleucina-2-alfa, o CD 25, o transformou em um alvo atrativo. Waldman e colaboradores (1993) trataram 9 pacientes com um anticorpo monoclonal, anti-CD25 (antitac). Uma remissão completa foi observada em 3 pacientes, e a média de duração da resposta foi de 8 meses. A eficácia do uso do monoclonal anti-CD25 parece limitada, com alguns pacientes atingindo remissão parcial, e raros uma remissão completa.

Outros anticorpos que demonstraram atividade anticélulasATL foram os anti-CD2, splizumab, anti-CD52- alemtuzumab e o anti-CD4 zanolimumab(Ishitsuka; Tamura, 2008).

Callens e colaboradores (2007) identificaram in vitro os efeitos de um novo anticorpo monoclonal antirreceptor de transferrina, que bloqueia a proliferação de células malignas infectadas pelo HTLV-1, e não as células em repouso (Callens, 2007)

A expressão do receptor CCC4 nas células da ATL sugeriu que ele poderia ser um bom alvo para as terapias. Ishida e colaboradores (2004) testaram um anticorpo KM2760, um anti-CCR4 quimérico, o qual exerce uma atividade anti-ATL mediado por um anticorpo de citotoxicidade dependente (Ishida, 2004).

Derivados retinoides

Os derivados retinoides, como o ácido transretinóico, 9-cis-ácido transretinoico, 13 –cis ácido retinoico, N-(4-hidroxifenil) retinamida e NIK-133 induzem a apoptose nas células. Derivados retinoides inibem a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) nas células da ATL, levando à morte celular in vitro. O uso desse agente é feito na ATL com envolvimento cutâneo, seja ele administrado isoladamente, seja em combinação com outros agentes, como o trióxido de arsênico.

Bortezomid

O bortezomid é um novo agente que inibe a proteassoma e inibe a ativação do NF-kB. Esse agente induz a morte celular em linhagem celulares de HTLV-1 e em células frescas de ATL por vários caminhos, incluindo o da inibição do NF-kB. Em modelos murinos, foi evidenciado o potencial de atividade isolado e em combinação com o anti-CD25. Os efeitos dessa droga ainda não estão comprovados. Mais estudos devem ser levados adiante (Ishitsuka; Tamura, 2008).

Terapia de Suporte

As complicações infecciosas são as mais frequentes e contribuem para um prognóstico desfavorável.

As infecções mais frequentemente associadas à ATL são:

Pneumocystisjirovecii- a incidência dessa infecção é desconhecida e deve ser tratada preventivamente com o uso profilático de trimetropim-sulfametoxazole durante e após o tratamento.

Strongyloides stercoralis- pacientes podem desenvolver um quadro complicado de estrongiloidíase; portanto, antes de iniciar a terapia todo paciente deve ser tratado.

A hipercalcemia é uma grave complicação da ATL e deve ser tratada como emergência, pois leva o paciente a risco de morte. O tratamento deve seguir as diretrizes da terapia-padrão com hidratação, bifosfonato intravenoso, calcitonina e glucocorticoides.

Critérios de resposta ao tratamento da ATL

Em consenso de 2009, para a condução de pacientes com ATL, foram indicados os critérios de resposta ao tratamento descritos no Quadro 8.

Quadro 8 – Critérios de resposta ao tratamento na ATL

Critérios de Resposta ao Tratamento de leucemia Linfoma T do adulto Consenso ATL JCO							
Resposta	Definição	linfonodos	massas extranodais	Fígado baço	Pele	sangue periférico	medula óssea
Remissão completa	Desaparecimento de toda doença	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sem a certeza de eremissão completa	Massa residual estável	> 75% de redução	> 75% de redução	Normal	Normal	Normal	Normal
Remissão parcial	Regressão da doença	>50% de redução	> 50% de redução	Sem aumento	> 50% de redução	> 50% de redução	Irrelevante
Doença estável	Falha em conseguir remissão completa ou parcial a sem doença progressiva	Nenhuma mudança de tamanho	Nenhuma mudança				
Recaída ou doença progressiva	Novas ou lesões aumentadas	nova ou > 50% de aumento	nova ou > 50% de aumento	Reaparecimento			
Não acessível							

Fonte: (Tsukasaki, 2009)

**Requer todos os critérios presentes por pelo menos 4 semanas*

¥ < 5% de flowercells devem remanescer, a remissão completa foi julgada se a contagem absoluta de linfócitos, incluindo a flowercell tiver sido < 4x10⁹/l

+ calculado pela soma dos produtos dos maiores diâmetros de doença mensurável

∞ Definido por > 50% de aumento do nadir da soma dos produtos da doença mensurável

|| Definido como > 50% de aumento do nadir da contagem de células em flor e uma contagem absoluta de linfócitos, incluindo a flowercell > 4x10⁹/L

Sobrevida na ATL

O prognóstico da doença é muito precário, pois apresenta uma sobrevida média menor que um ano para os subtipos agudo e linfoma, com uma sobrevida média projetada nos quatro anos de 5%. Os subtipos indolente e crônico apresentam uma sobrevida média maior, tendo uma sobrevida projetada de quatro anos, 62% e 26,9%, respectivamente (Matutes, 2007).

Prevenção (ver também capítulo 25)

A leucemia/ Linfoma T do adulto é uma neoplasia linfoide que tem como agente etiológico o HTLV-1. Para prevenir a ocorrência da doença, seria muito importante a prevenção da transmissão do seu agente etiológico. Em vários artigos, foi demonstrado que a ATL se desenvolve particularmente em pacientes que adquiriram a infecção na amamentação, dessa forma, em áreas endêmicas, é fundamental a recomendação da suspensão do aleitamento materno em mães positivas para o HTLV.

Outro aspecto da prevenção diz respeito aos portadores do retrovírus. Como não há estudos que demonstrem qual o fator de risco que poderia levar à ATL, a grande prevenção seria o acompanhamento sistemático dos pacientes, a melhoria da qualidade de vida dos mesmos, a prevenção de parasitoses, especialmente do *strongyloidesstercoralis*.

Manifestações Neurológicas Associadas ao Vírus HTLV-1

Luiz Cláudio Ferreira Romanelli

Oswaldo Massaiti Takayanagui

Carlos Maurício de Castro Costa (“In Memoriam”)

Introdução

A relação entre os retrovírus e humanos data de milhares de anos e cerca de oito por cento do genoma humano é composto de elementos retrovirais endógenos oriundos deste contato (Lander et al, 2001). Estes elementos retrovirais são em sua maioria inativos e sem capacidade transcricional, mas em alguns casos podem expressar e terem possível relação com doenças neurológicas autoimunes e neurodegenerativas, já descritos na fisiopatogenia da esclerose lateral amiotrófica e da esclerose múltipla (Alfahad & Nath, 2013; Perron et al, 2005; Brudek et al, 2009). A complexa interação dos retrovírus com o homem ainda não esta completamente elucidada, mas tem sido fonte de aprendizado e conhecimento para o entendimento de muitas doenças. Neste capítulo vamos abordar as manifestações neurológicas associadas à infecção humana pelo HTLV-1. A mielopatia associada ao HTLV é a manifestação neurológica clássica e a primeira a ser descrita. Porém, outros comprometimentos neurológicos e sistêmicos foram associados posteriormente, na presença ou não da mielopatia.

HAM/TSP é frequente no Brasil, há relato de sua detecção em praticamente todas as regiões do país, nas mais diversas localidades: Ribeirão Preto, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Recife, Fortaleza, Vitória, Porto Alegre, Belo Horizonte, Florianópolis, Aracaju,

Belém, entre outras (Spina-França et al, 1990; Takayanagui et al, 1991, 1994, 1995; Castro-Costa et al, 1991, 1994, 1995; Araújo, 1992; Araújo et al, 1992, 1993; Meireles et al, 1992; Moreno-Carvalho et al, 1992; Lessa et al, 1993; Mattos et al, 1993; Melo et al, 1992, 1993; Cavalcanti et al, 1993; Almeida et al, 1994; Andrade-Filho et al, 1996; Corrêa et al, 1994; Domingues et al, 1995, 1997; Leite et al, 1994; Vaz et al, 1994; Vieira & Barros, 1994; Puccioni-Sohler et al, 1995; Gomes et al, 1995; Menna-Barreto et al, 1995; Haussen & Vecino, 1995; Vallinoto et al, 1997; Segurado et al, 1998; Coral et al, 1998; Oliveira & Melo, 1998; Puccioni-Sohler et al, 1999, 2001; Castro-Costa et al, 2002; Ribas et al, 2002; Leite et al, 2003; Montanheiro et al, 2005; Araújo et al, 2005).

A incidência de HAM/TSP observada em um estudo da Coorte GIPH foi de 5,3 por 1000 indivíduos HTLV-1 infectados/ano (IC 95%: 2,6 – 10,9) (Romanelli, et al, 2013), mais elevada que as já descritas na literatura previamente: 0,03 a 0,22 por 1000 indivíduos HTLV-1 infectados/ano (Kaplan et al, 1990; Maloney et al, 1998; Orland et al, 2003).

Na prática clínica as manifestações neurológicas relacionadas ao HTLV apresentam-se isoladas ou associadas. Por questões didáticas as mesmas serão descritas separadamente.

Nomenclatura

Do ponto de vista nosológico, há questionamentos sobre a propriedade da atual denominação (Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical) por haver, em muitos pacientes, evidente envolvimento encefálico e do sistema nervoso periférico e por não ser geograficamente restrita a regiões tropicais. A alternativa proposta de “Encefalomielopatia pelo HTLV-1” (Rodgers-Johnson et al, 1990) é, por sua vez, insatisfatória por não abranger o envolvimento sistêmico, não neurológico.

Outras denominações têm sido propostas, tais como “Síndrome do HTLV-1” (Takayanagui, 1994), “Doença Neurológica Associada ao HTLV-1” (Jacobson, 2002; Jernigan et al, 2003; Goon et al, 2003; Yamano et al, 2004; Takenouchi et al, 2004; Oh et al, 2005), “Doença Neuroimunológica Associada ao HTLV-1” (Yamano et al, 2005) e “Complexo Neurológico do HTLV-1” (Araújo E Silva, 2006).

Na prática clínica, os critérios utilizados no diagnóstico da mielopatia estão bem definidos. Porém, pacientes que não apresentam os critérios diagnósticos completos para HAM/TSP ou apresentam outras manifestações neurológicas e sistêmicas, com exame neurológico normal, não possuem critérios clínicos e terminologia bem definida. Diante da dificuldade de denominação das patologias associados ao HTLV-1 e a similaridade clínica com outras doenças em indivíduos não infectados pelo HTLV, achamos mais conveniente a descrição do comprometimento neurológico e a referência da provável associação com o vírus, principalmente pela possibilidade do doente apresentar múltiplos comprometimentos, por exemplo: mielopatia associada ao HTLV-1, miopatia associada ao HTLV-1, polineuropatia associada ao HTLV-1, etc. Estes comprometimentos associados ou isolados, descritos separadamente podem demonstrar a extensão do dano neurológico individual com mais exatidão.

Diretivas Diagnósticas Da Doença Neurológica Associada Ao HTLV-1/2

O Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de DST e AIDS (PN-DST/ AIDS), reuniu em Brasília, entre 2003 e 2004, um grupo de pesquisadores brasileiros de HTLV, inclusive neurologistas, com o objetivo de elaborar diretrizes diagnósticas em fase incipiente ou estabelecida da doença neurológica associada ao HTLV-1/2 (Ministério Da Saúde, 2004), apresentadas na Figura 1.



(ROT-Reflexos ósseo-tendinosos; LCR-Líquido cefalorraquiano; ENM-Eletroneuromiografia)

Figura 1 – Fluxograma das diretrizes diagnósticas das doenças neurológicas associadas ao HTLV-1/2

Mielopatia Associada Ao HTLV (HAM-TSP)

Histórico

Em 1985, Gessain et al constataram anticorpos IgG contra HTLV-1 no soro de 68% dos pacientes com Paraparesia Espástica Tropical (TSP) na Martinica e sugeriram HTLV-1 como seu possível agente causal. Logo em seguida, Rodgers-Johnson et al (1985) confirmaram estes achados em pacientes da Jamaica e da Colômbia. Em 1986, Osame et al relataram uma doença semelhante no sul do Japão, denominando-a Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM), considerando inadequada a expressão "tropical" para um país de zona temperada. Posteriormente, Román & Osame (1988) concluíram tratar-se de uma mesma doença que, desde então, é denominada HAM/TSP.

No Brasil, Castro-Costa et al (1989) relataram 10 casos suspeitos de TSP em Fortaleza, sem a pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1. No mesmo ano, Martins-Castro et al (1989) detectaram anticorpos contra HTLV-1 em 37,5% de 16 pacientes atendidos em São Paulo com mielopatias crônicas de origem obscura. Desde então HAM/TSP tem sido relatada de forma disseminada por quase todo o país, com variações regionais de prevalência em consonância com a distribuição de soropositivos para HTLV-1.

Patologia e Patogênese (ver também capítulo 2)

Os trabalhos descrevendo os achados necroscópicos são relativamente escassos pelo fato de HAM/TSP ser uma doença lentamente progressiva e de baixa letalidade. A maioria dos estudos revela o comprometimento da medula torácica com espessamento leptomeníngeo e atrofia medular em diferentes graus. A HAM/TSP manifesta-se como uma doença desmielinizante que envolve a substância branca dos funículos laterais da medula espinal, principalmente nos segmentos torácico e lombar, mas também, cervical e do tronco

cerebral. No encéfalo podem ser observadas áreas de inflamação perivascular na substância branca cerebral (Ellison et al, 1998; Lepoutre et al, 2009). Entretanto, Aye et al (2000) sugerem a ocorrência de alterações inflamatórias simultaneamente em todo o sistema nervoso central. Os achados histopatológicos incluem infiltração linfocitária perivascular, desmielinização, degeneração axonal e gliose.

O predomínio das anormalidades na coluna lateral da medula torácica pode ser explicado pelo processo hemodinâmico do fluxo sanguíneo desta região (Johnson, 1998).

Destacam-se duas fases no processo fisiopatológico da HAM/TSP: a primeira inflamatória e a segunda degenerativa. Inicialmente o vírus infecta as células responsáveis pela formação da barreira hematoencefálica: células endoteliais e adventícias, pericitos e astrócitos. A expressão das proteínas de junção é alterada, ocorrendo perda funcional da barreira hematoencefálica, permitindo um aumento da passagem de linfócitos infectados pela barreira, com conseqüente perda da homeostase do sistema nervoso central (Afonso et al, 2008; Lepoutre et al, 2009). Ocorre, progressivamente, um processo de degeneração da substância branca, particularmente do trato córtico-espinhal lateral, com pouco envolvimento da substância cinzenta. Nos casos mais avançados ou de longa duração, o processo de degeneração predomina sobre o da inflamação (Yoshioka et al, 1993).

Entretanto, há relatos de persistência da atividade do processo inflamatório mesmo após longo período (Castro-Costa et al, 2002; Iwasaki et al, 2004). As células inflamatórias, predominantemente linfócitos CD8 e micróglia ativada (Wu et al, 1993; Levin & Jacobson, 1997), podem envolver a parede dos vasos acarretando vasculite e gliose perivascular (Akizuki et al, 1988; Rosenblum et al, 1992).

Persistem, até o presente momento, inúmeros aspectos obscuros quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infecção pelo HTLV-1 na HAM/TSP, havendo três

hipóteses. Na teoria da toxicidade direta, as células gliais infectadas pelo HTLV-1 expressariam antígenos virais de superfície e células T citotóxicas CD8⁺ específicas cruzariam a barreira hematoencefálica e destruiriam as células gliais infectadas através da atividade citotóxica direta ou por liberação de citocinas (Ijichi & Osame, 1995; Ijichi et al, 1996; Levin & Jacobson, 1997; Johnson, 1998; Nakamura, 2000; Furukawa et al, 2003). Além disso, linfócitos CD4⁺ parecem resistir à apoptose, o que contribui para a cronificação do processo inflamatório (Hamasaki et al, 2001). Numa variante da teoria citotóxica, a resposta inflamatória seria dirigida diretamente contra células nervosas infectadas pelo HTLV-1, em que existiria uma linhagem neurotrópica do vírus. Entretanto, parece não haver diferenças significantes entre o vírus recuperado de pacientes com ATL e HAM/TSP (Greenberg et al, 1989; XU et al, 1996; Watanabe, 1997). Na segunda hipótese, a teoria de autoimunidade, um antígeno do hospedeiro seria confundido com algum antígeno do HTLV-1 acarretando um processo inflamatório autoimune com lesão neural. Foi identificada a proteína neuronal hnRNP-A1 que apresenta reação cruzada com a proteína viral tax, configurando processo de mimetismo molecular. Domínguez et al (2008), em um estudo com 37 portadores de HAM/TSP, 22 soropositivos assintomáticos, 20 soronegativos para HTLV e 10 com Leucemia de Células T do Adulto (ATL), evidenciaram que os portadores de HAM/TSP apresentavam maiores títulos de IgG, IgM e IgA específicos para proteínas do HTLV-1, como de anticorpos antinucleares e anticardiolipina-2, aumento de interferon- γ , interleucina-4 e reação cruzada contra a proteína de 33-35 kDa, obtida de cultivos primários de neurônios de medula espinhal e cérebro fetal “post mortem” e de medula espinhal de ratos. Reforçando a teoria autoimune e de mimetismo molecular. A teoria imunomediada pode justificar a associação de manifestações autoimunes sistêmicas nos pacientes com HAM/TSP (Rodgers-Johnson et al, 1990; Gessain & Gout, 1992; Melo et al, 1994; Furuya et al, 1998; Lee et al, 2005;

Mosley et al, 2005). A terceira hipótese, a do dano circunstante, envolve linfócitos T CD4⁺ infectados e linfócitos T citotóxicos CD8⁺ específicos anti-tax que migrariam para o interior do SNC, onde a interação promoveria a produção de citocinas, inflamação e destruição tecidual (Höllsberg & Hafler, 1995; Nagai et al, 2002; Osame, 2002; Araújo et al, 2005; Silva, 2006; Kubota et al, 2003; Goon et al, 2003; Nagai et al, 2003; Sakai et al, 2001; Ureta-Vidal et al, 2001). Esta terceira hipótese é a mais aceita na atualidade, atribuindo como principal risco de desenvolvimento de doença a resposta imune do hospedeiro (Kannagi et al, 2004; Kannagi et al, 2011; Cook et al, 2013).

A HAM/TSP ocorre em cerca de 1 a 5% de indivíduos infectados com HTLV-1 e o risco de desenvolver a doença está relacionado com a carga proviral (Olindo et al, 2005), certos alelos HLA que aumentam o risco, DRB1*0101 e B*54, ou que conferem proteção, HLA-A*02 e HLA-CW*08 e subgrupos de Tax HTLV-1 (Sabouri et al, 2005; Jeffery et al, 2000; Jeffery et al, 1999). Osame (2002), por sua vez, considera que fatores celulares e hormonais podem estar envolvidos na patogênese da HAM/TSP. Além disso, polimorfismo do gene do receptor de vitamina D pode estar associado com o risco de HAM/TSP (Saito et al, 2005), enquanto que polimorfismo no promotor da interleucina-10 afeta a carga proviral e o risco de desenvolver HAM/TSP (Sabouri et al, 2004). Os principais fatores que podem determinar o surgimento da HAM/TSP estão resumidos no Quadro 1.

QUADRO 1 - Fatores que podem determinar o surgimento da HAM/TSP em pacientes soropositivos.

Via de infecção primária pelo HTLV-1 (sanguínea > vertical > sexual)

Grau de resposta imunológica do hospedeiro contra o vírus HTLV-1

Nível de imunocompetência do hospedeiro

Haplotipos HLA: presença de DRB1*0101, B*54; ausência de *02, C*08

Carga proviral elevada (quantidade de genoma viral integrado aos leucócitos sanguíneos)

Subtipo viral HTLV-1 A (cosmopolita)

Os subtipos B (África equatorial) e C (Melanésia) são menos agressivos

Modificado de Carod-Artal, 2009.

CrITÉRIOS diagnÓSTICOS para HAM/TSP

Após o início da descoberta da relação entre paraparesia espástica tropical e HTLV-1 (Gessain et al, 1985), um grupo importante de pesquisadores de HTLV, liderado pelo Prof. Osame, e sob os auspícios da OMS, elaborou critérios diagnósticos que, até o presente momento, têm sido utilizados para a definição diagnóstica de HAM/TSP.

Os critérios diagnósticos de HAM/TSP, estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1989), são apresentados no Quadro 2. O quadro clínico florido de paraparesia espástica crônica nem sempre é observado na primeira avaliação. Um sintoma ou sinal isolado pode ser a única evidência de HAM/TSP na sua fase inicial.

QUADRO 2 - Critérios de Diagnóstico de HAM/TSP (WHO, 1989)

Idade e Sexo:

- Mais frequentemente esporádica e em adultos, mas às vezes familiar, ocasionalmente visto em crianças; predomínio nas mulheres.

Instalação:

- Geralmente insidiosa, mas pode ser súbita.

Principais Manifestações Neurológicas:

- Paraparesia espástica crônica que progride geralmente de forma lenta, às vezes permanece inalterada após progressão inicial.
- Fraqueza dos membros inferiores, de predomínio proximal.
- Distúrbio vesical é uma característica precoce; constipação intestinal ocorre mais tardiamente; impotência e diminuição da libido são frequentes.
- Sintomas sensitivos como formigamento, agulhadas e queimação, etc. são mais proeminentes do que sinais físicos objetivos.
- Dor lombar baixa com irradiação para os membros inferiores é comum.
- Sensibilidade vibratória é mais frequentemente comprometida que a proprioceptiva.
- Hiperreflexia dos membros inferiores, frequentemente com clônus e sinal de Babinski.
- Hiperreflexia dos membros superiores e os sinais de Hoffmann e de Trömner são frequentes; a fraqueza pode estar ausente.
- Reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes.

Achados Neurológicos Menos Frequentes:

- Sinais cerebelares; atrofia óptica; surdez; nistagmo; déficit de outros nervos cranianos; tremor de mãos; ausência ou diminuição do reflexo aquileu.
- Crises convulsivas, déficit cognitivo, demência ou comprometimento da consciência são raros.

Outras Manifestações Neurológicas:

- Atrofia muscular; fasciculação (rara); polimiosite; neuropatia periférica; polirradiculopatia; neuropatia de nervos cranianos; meningite; encefalopatia.

Manifestações Sistêmicas não neurológicas que podem estar associadas com HAM/TSP:

- Alveolite pulmonar; uveíte; síndrome de Sjögren; artropatia; vasculite; ictiose; crioglobulinemia; gamopatia monoclonal; leucemia/linfoma de células T do adulto.

Diagnóstico Laboratorial:

- Presença de anticorpos anti-HTLV-1 ou de antígenos no sangue e no LCR.
 - LCR pode apresentar pleocitose linfocitária moderada.
 - Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou no LCR.
 - Pode ocorrer hiperproteinorraquia leve a moderada.
 - Isolamento viral quando possível no sangue e/ou no LCR.
-

Ao longo desses anos, entretanto, a experiência de profissionais desse domínio tem crescido, o que suscitou uma reavaliação crítica das diretrizes diagnósticas da HAM/TSP. Por essa razão, reuniram-se, em diferentes momentos, os neurologistas brasileiros, com a participação valiosa de colegas de outros países da América do Sul, Europa e EUA, com o intuito de discutir e propor um modelo de HAM/TSP que considere níveis de definição diagnóstica como: possível, provável e definida, segundo os sintomas mielopáticos, achados sorológicos e moleculares, além da exclusão de outras condições clínicas semelhantes (Castro-Costa et al, 2006). Nesse sentido, foram propostos os seguintes níveis de definição diagnóstica sumarizados no Quadro 3.

<i>Quadro 3 – Níveis de Definição dos Critérios Diagnóstica na HAM/TSP</i>			
HAM/TSP	Definida	Provável	Possível
CLÍNICA	Paraparesia espástica progressiva, não remissiva, associada à marcha suficientemente comprometida para ser percebida pelo próprio paciente. Sintomas ou sinais sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes, permanecem sutis e sem nível sensitivo. Sinais ou sintomas esfinterianos anais e urinários podem ou não estar presentes.	Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia dos membros inferiores ou sinal de Babinski com ou sem sinais sensitivos sutis ou bexiga neurogênica isolada confirmada por testes urodinâmicos.	Apresentação clínica completa ou incompleta.
SOROLOGIA	Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e LCR, confirmados por Western blot e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR		
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	Exclusão de outras condições que se assemelham a HAM/TSP.		Não exclusão de outras condições que se assemelham a HAM/TSP.

Em negrito destacam-se os principais pontos de diferenciação e definição dos critérios diagnósticos.

Em virtude da grande dificuldade do diagnóstico da HAM/TSP em sua fase inicial, vários estudos buscam evidenciar marcadores imunológicos e validação da carga proviral como auxílio na determinação do diagnóstico nesta fase da doença. Com relação a carga proviral sérica observa-se uma sobreposição de indivíduos assintomáticos com carga proviral alta e portadores de HAM/TSP com carga proviral baixa, apesar da grande maioria destes apresentarem carga proviral elevada. Dois estudos tentaram determinar o “cut-off” da carga proviral para o auxílio diagnóstico da HAM/TSP. Grassi et al, 2011, sugerem o valor de 49,865 cópias/10⁶ PBMC, com sensibilidade de 87% (IC 95% 74-95) e especificidade de 81% (IC 95% 75-86). Furtado et.al., 2012, sugerem o valor de 114 cópias/10⁴ PBMC, com sensibilidade de 78% e especificidade de 28%, IC 95%. Neste estudo observou-se que o seguimento da carga proviral pode ser de grande ajuda, indivíduos assintomáticas infectados com HTLV-1 com carga proviral alta tendem a apresentar queda da carga proviral ao longo do tempo, assim como indivíduos assintomáticos com carga proviral baixa. Portadores de HAM/TSP com carga proviral baixa tendem a apresentar aumento progressivo da carga proviral ao longo do tempo.

Na busca de marcadores no diagnóstico da HAM/TSP, Kirk et al, 2011, analisaram proteomas séricos em portadores de HAM/TSP, assintomáticos infectados pelo HTLV-1, controles e portadores de esclerose múltipla e constataram que independente da carga proviral, com uma sensibilidade de 81% e acurácia de 79%, com 5,9% de falsos positivos e 32,4% de falsos negativos, o perfil eletroforético observado em portadores de HAM/TSP foi distinto dos demais, com aumento da Beta 2 microglobulina, da calgranulin b e redução da apolipoproteína A-II, havendo correlação também com a gravidade da doença.

Quadro Clínico

A mielopatia associada ao HTLV é a manifestação neurológica clássica. Caracteriza-se por uma paraparesia, com espasticidade e maior comprometimento dos músculos proximais dos membros inferiores, comumente assimétrica (Franzoi et al, 2007) e associada a sinais de liberação piramidal: hiperreflexia, clônus e sinal de Babinski. O quadro geralmente é lentamente progressivo. Ocorre em 1 a 5% dos infectados, com maior frequência em mulheres. O diagnóstico geralmente ocorre por volta da terceira e quarta décadas (Carod-Artal et al, 2008). Manifestações urológicas urinárias e sexuais podem representar um estágio inicial da HAM/TSP (Oliveira et al, 1998; Oliveira et al, 2007). Nas fases mais precoces os sintomas urinários mais frequentes são noctúria, urgeincontinência urinária e disúria, para posteriormente surgirem sensação de esforço miccional, de esvaziamento vesical incompleto e incontinência (Oliveira et al, 2007). A disfunção erétil foi observada em 88,2% dos pacientes com HAM/TSP, em 27,4% de portadores da infecção, contra taxas de 17% na população geral (Castro et al, 2005). Recentemente atendemos em nosso ambulatório duas irmãs infectadas por transmissão vertical, que referiram que nunca apresentaram orgasmo, passaram por avaliações psicológicas e médicas em busca da etiologia, sem definição de outro fator etiológico. Ambas tiveram conhecimento da infecção pelo HTLV-1 através de um irmão com comprometimento motor que foi diagnosticado com HAM/TSP há 12 anos. Uma das irmãs também é portadora de HAM/TSP com início dos sintomas há 4 anos e outra encontra-se em estágio incipiente da HAM/TSP, já portadora de bexiga neurogênica. Estes dados sugerem que a disfunção sexual possivelmente encontra-se presente nas mulheres e pode ser um sintoma precoce. Rocha (2007) evidenciou sintomas sugestivos de infecção urinária em portadores do HTLV, sem confirmação da infecção pela urocultura em grande parte destes (81%).

Avaliação urodinâmica destes pacientes evidenciou sinais de bexiga neurogênica, com hiperreflexia detrusora na grande maioria, seguida de dissinergia do detrusor e esfíncter externo. Destaca-se a bexiga neurogênica como um sinal precoce de mielopatia e que o tratamento empírico de infecção urinária nestes pacientes não deve ser realizado, devendo ser aguardado o resultado da urocultura. De 78 avaliações urodinâmicas de pacientes portadores do vírus HTLV, 63 (80,8%) foram anormais. Hiperatividade do detrusor (52,4%) e dissinergia detrusor-esfíncter externo (25,4%). Os pacientes com HAM/TSP apresentaram principalmente o último comprometimento ($p= 0,005$;OR= 5,5;CI 1,6 a 19,4) (Castro et al, 2007).

Progressão rápida, considerada como progressão para incapacidade de deambulação em um período menor de 2 anos do início dos sintomas, tem sido observada. Gotuzzo et al (2004) observaram progressão rápida em 21,5% de 165 pacientes com HAM/TSP, encontrando uma média de idade mais alta para o início dos sinais e sintomas, maior espasticidade, redução da sensibilidade vibratória e tremor intencional. Alterações sugestivas de processo inflamatório ativo na ressonância de medula são observadas com maior frequência nestes pacientes (Yamamoto et al, 2009). Franzoi et al observaram que a duração da doença não é o fator determinante no grau de desabilidade, mas a idade, o grau de força de grupos musculares dos membros inferiores e a lombalgia estão correlacionados a incapacidade. O nível de funcionalidade da marcha está relacionado principalmente à preservação dos grupos musculares responsáveis pela extensão dos joelhos e flexores plantares (Franzoi et al, 2005, 2007). No Quadro 4 são descritos os principais sinais e sintomas observados na HAM/TSP e algumas manifestações sistêmicas associadas.

Quadro 4 – Sinais, sintomas e manifestações sistêmicas observadas na HAM/TSP					
AUTOR/ANO	SHOIEBI et al., 2013	CAROD-ARTAL et al., 2008	GOTUZZO et al., 2004	MILAGRES et al., 2002	TAKAYANAGUI et al., 1998
Nº HAM/TSP	145 (100%)	42 (100%)	165 (100%)	86 (100%)	360 (100%)
Sexo feminino	98 (67,6%)	26 (62%)	120 (73%)	52 (60,5%)	212 (59%)
Idade média início dos sintomas (anos)	45,6 (±13,6-14 a 82)	49,8 (anos)	51,5 (±12,4)	49,4 (25-74)	NR
Idade início média início dos sintomas (anos)	NR	NR	45,3 (±12,6)	43,2 (11-64)	44 (±11,3-9 a 71)
Tempo médio de evolução (anos)	NR	11,2 (anos)	NR	6,2 (1-28)	NR
Incontinência Urinária	91 (63,6%)	28 (66,7%)	123 (82%)*	58 (67,4%)	260 (72,2%)
Dor lombar	34 (23,4%)	24 (57,1%)	113 (79%)	NR	NR
Dermatite crônica/pele seca	NR	23 (54,8%)	NR	NR	18 (5%)
Infecções urinárias de repetição	NR	23 (54,8%)	NR	NR	NR
Síndrome olho/boca seca	NR	19 (45,2%)	NR	NR	1 (0,2)
Urgência miccional	97 (67,8%)	14 (33,3%)	NR	NR	NR
Dores articulares	NR	13 (30,9%)	NR	NR	5 (1,4%)
Disfunção sexual	9 (6,7%)	12 (28,6%)	NR	NR	NR
Paraparesia/espasticidade	105 (72,4)	42 (100%)	152 (98,7%)	82 (95,3%)	303 (84,1%) paraparesia. 307 (85,2%) espasticidade
Hiperreflexia	NR	41 (97,7%)	145 (95,4%)	83 (96,5%)	336 (93,3%)** 243 (67,5%)***
Sinal de Babinski	113 (77,9)	40 (95,2%)	137 (92,6%)	76 (88,4%)	300 (83,3%)
Hipopalestesia distal	NR	33 (78,6%)	72 (61,5%)	NR	NR
Sintomas sensitivos MMII	NR	21 (50%)	111 (90,2%)	70 (81,4%)	157 (43,6%)
Dor neuropática MMII	NR	16 (38%)	NR	NR	NR
Disfunção da acuidade visual	NR	16 (38%)	NR	NR	NR
Atrofia muscular proximal MMII	NR	12 (28,6%)	NR	NR	NR
Dismetria/Ataxia apendicular	0 (0,0%)	8 (19,5%)	NR	NR	NR
Fasciculações	NR	8 (19,5%)	NR	NR	NR
Atrofia muscular proximal MMSS	NR	5 (11,9%)	NR	NR	NR
Atrofia papila óptica	1 (1,45%)	2 (4,8%)	NR	NR	NR

*Queixas urinárias sem especificação; ** Hiperreflexia patelar; *** Hiperreflexia membros superiores; NR - não referido; MMII - membros inferiores, MMSS – membros superiores

Excepcionalmente, a manifestação clínica de HAM/TSP tem caráter agudo, sob a forma de encefalomielite (Tachi et al, 1992), com intensa reação inflamatória não apenas do encéfalo e medula, mas também da musculatura esquelética, glândulas salivares, adrenal e hipófise (Puccioni-Sohler et al, 2003).

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de HAM/TSP engloba: paraparesia espástica familiar, mielopatia vacuolar da AIDS, forma primária progressiva da esclerose múltipla, compressão da medula espinhal (tumores, espondilose, hérnias de disco), mielopatias infecciosas e parasitárias (HTLV-2, neuroesquistossomose, neurocisticercose, neurosífilis). Outras condições incluem as mielopatias carenciais (deficiência vitamina B12 e folato), tóxicas (etilismo), vasculares, metabólicas (diabetes mellitus, uremia e disfunções tireoidianas), autoimunes (colagenoses, paraneoplásicas) e hereditárias (adrenomielopatias, doença de Charcot-Marie Tooth) (Araújo et al, 1992; Castro-Costa et al, 2005).

Os pacientes com paraparesia espástica de evolução crônica e com negatividade na pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 não são, a princípio, classificados como HAM/TSP, devendo a correta etiologia ser investigada exaustivamente (Araújo, 1994). Há, no entanto, a possibilidade, excepcional, de detecção de HTLV-1 apenas por PCR em pacientes apresentando negatividade nas provas de ELISA e Western blot (D'Auriol et al, 1990). Esta situação, confirmada por Nishimura et al (1993), constitui uma dificuldade na correta delimitação de HAM/TSP.

Exames Complementares

Diagnóstico Sorológico e Laboratório

Inicialmente são utilizados os testes de triagem, geralmente por imunoenensaio enzimático ou de aglutinação, de menor custo, mas pouco específicos, que com frequência apresentam resultados falsos positivos. Recomenda-se então a confirmação por imunofluorescência indireta ou Western Blot, que também ajudam na discriminação entre HTLV-1 e 2, mas que podem apresentar resultados indeterminados (ausência de reatividade para proteínas da região gag – p19 e p24 ou do envelope viral – gp46 e gp21, conforme critério adotado pela Organização Mundial de Saúde), necessitando da realização da PCR (reação em cadeia da polimerase) para confirmação diagnóstica. Os resultados indeterminados com PCR negativa podem sugerir exposição ao HTLV e merecem acompanhamento (Yao, 2006). Linfócitos atípicos (Flower Cells) podem ser observados no sangue periférico, bem como hipergamaglobulinemia e resultado falso positivo para sífilis (Araújo e Silva, 2006).

Ressonância Magnética

A ressonância da medula foi anormal em 3/21 (14%) dos pacientes com HAM/TSP, principalmente atrofia medular no segmento torácico. Alterações de sinal, impregnação de contraste e edema, quando observados, são mais comuns na coluna posterior ou lateral, ao nível torácico ou cervical, evidenciando processo inflamatório ativo e podendo estar associado à progressão mais rápida do quadro clínico (Umehara et al, 2007). Yamamoto et al (2009) evidenciaram, em sete pacientes do sexo feminino, três que apresentavam anormalidades nas ressonâncias da medula espinhal. Estas três pacientes apresentaram um tempo menor em relação ao início dos sintomas e no LCR um aumento significativo do número de células, dos níveis de proteínas e IgG. Interpretaram como uma fase ativa da

HAM/TSP, rapidamente progressiva e com possível resposta a imunossupressão. Puccioni-Sohler et al, 2012 observaram em estudo de ressonância magnética da coluna cervical de 28 portadores de HAM/TSP, alterações desmielinizantes em 11%, atrofia medular em 3,5%, com realce contraste em um paciente. Os indivíduos que possuíam alteração no estudo de imagem da coluna cervical apresentavam liquor inflamatório.

A presença do envolvimento encefálico pode ser confirmada através da detecção de múltiplas áreas de hipersinal em T2 na substância branca na ressonância magnética (Kira et al, 1991a; Melo et al, 1993; Kuroda et al, 1995; Ferraz et al, 1997), cuja frequência pode ser elevada. Nakagawa et al (1995) constataram uma frequência de 69%; no Brazil, Ferraz et al (1997) de 52% e Bagnato et al (2005) de 50 a 80%. A similaridade destas lesões com as da esclerose múltipla pode, por vezes, dificultar o diagnóstico diferencial e, com o intuito de distingui-las, Godoy et al (1995) e Howard et al (2003) descreveram algumas de suas peculiaridades. Morgam et al (2007) compararam os achados observados na ressonância encefálica de portadores do HTLV assintomáticos e com HAM/TSP, não observando diferença estatística significativa, considerando que as alterações de imagem cerebral não contribuem para a diferenciação entre os dois grupos. Cervilla et al (2006) avaliaram 30 pacientes portadores de HAM/TSP, dez com marcha independente, doze parapárética-espástica e oito com incapacidade para deambular. Neste estudo 80% dos pacientes do grupo HAM/TSP apresentaram comprometimento visível nas ressonâncias medulares e cerebrais. O comprometimento medular caracterizou-se por atrofia dos segmentos torácicos, cone medular e mais raramente do segmento cervical, sem alteração na intensidade de sinal nas sequencias T2 e sem impregnação de contraste intramedular ou perimedular. Observaram correlação entre o grau da atrofia e o déficit motor, esfinteriano e sexual. Em oito pacientes com atrofia importante do segmento torácico, a medula tomou

uma forma triangular com vértice posterior e com encurtamento do diâmetro ântero-posterior. As alterações observadas nas ressonâncias cerebrais comprometem predominantemente a substância branca subcortical da porção anterior do cérebro, respeitando o corpo-caloso, a substância branca profunda periventricular e as fibras em U. Também observaram correlação entre o grau das alterações cerebrais com a perda cognitiva nos testes neuropsicológicos aplicados. Destacam que os achados observados no exame de imagem medular e cerebral são diferentes dos encontrados nas doenças desmielizantes, inflamatórias, isquêmicas e que associados a história e evolução clínica, levam a suspeita diagnóstica e ajudam no diagnóstico diferencial entre as mielopatias.

Líquido Cefalorraquiano

Os achados mais comuns no LCR são uma pleocitose linfocitária discreta, não mais que 50 células, e uma discreta a moderada hiperproteínoorraquia, presente em cerca da metade dos pacientes, já relatado até 210 mg/dl. Bandas oligoclonais são encontradas no LCR e às vezes no soro. Anticorpos anti-HTLV estão presentes no LCR e com títulos mais elevados na HAM/TSP (Cooper et al, 2009). Lezin et al (2005) propuseram a carga proviral no LCR, como critério diagnóstico para HAM/TSP, quando maior que 10% e razão maior que um em relação à carga do sangue. Puccioni-Sohler et al, 2012, evidenciaram liquor inflamatório em indivíduos com sinais de lesão da medula cervical observados através de estudo de imagem por ressonância magnética.

Potenciais Evocados

Os potenciais evocados motores e somatossensitivos evidenciam comprometimento das vias motoras e sensitivas centrais respectivamente e se encontram alterados em 80% ou mais dos pacientes com HAM/TSP, quando realizado nos membros inferiores. Com menor

frequência, observam-se alterações quando os mesmos são realizados nos membros superiores. Existindo uma alta correlação entre o grau de alteração do exame e da desabilidade apresentada pelo paciente (Moritoyo et al, 1996; Suga et al, 1999; Shimizu et al, 2001; Andrade, 2005).

O potencial evocado miogênico vestibular, que avalia o trato vestibulo espinhal e consequentemente a medula cervical, no estudo de Felipe et al (2008) mostrou-se alterado em 80% dos pacientes com HAM/TSP. Os autores destacam a necessidade de estudos prospectivos para a confirmação dos achados obtidos e utilização desse exame na prática clínica, com a possibilidade de um diagnóstico mais precoce. Os exames de imagem encontram-se na maioria das vezes normais na fase inicial da mielopatia.

Tratamento

Específico

Não há, até o presente momento, qualquer terapêutica específica e comprovadamente eficaz no tratamento da HAM/TSP. As pesquisas até agora realizadas podem ser consideradas metodologicamente inadequadas, não havendo um consenso quanto ao melhor medicamento ou procedimento terapêutico a ser adotado. Esta dubiedade é justificada pelo conhecimento ainda impreciso dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e as diversas tentativas terapêuticas têm sido norteadas fundamentalmente no controle do suposto processo imunomediado. Por outro lado, a infecção pelo HTLV continua negligenciada e o investimento na busca de tratamento eficaz ainda é escasso.

Assim, as primeiras tentativas terapêuticas foram realizadas com os corticosteróides. Osame et al (1990) administraram prednisolona por via oral, na dose inicial de 60-80 mg em dias alternados durante 2 meses, com redução mensal de 10 mg durante 6 meses e

manutenção de 5 mg/dia por mais 3 meses. Cinquenta e nove (90,8%) dos 65 pacientes apresentaram resposta favorável, particularmente aqueles com menor grau de comprometimento neurológico ou com antecedentes de transfusão sanguínea. A melhora clínica, no entanto, não foi duradoura, havendo uma tendência à piora após a interrupção da corticoterapia. Outros estudos revelaram não haver diferenças, a longo prazo, na progressão da doença entre os pacientes recebendo ou não corticoterapia. Um outro estudo demonstrou ocorrer progressão de lesões da substância branca na ressonância nuclear magnética apesar da corticoterapia (Kira et al, 1991).

O único paciente recebendo metilprednisolona por via endovenosa (1 g/d por 3 dias) no estudo de Osame et al (1990) apresentou uma resposta favorável, mas de caráter fugaz, perdurando por apenas 2 semanas. O insucesso da pulsoterapia foi confirmado por outros pesquisadores (Gout et al, 1989; Duncan & Rudge, 1990; Araújo et al, 1993). Um estudo observacional com 39 pacientes, com seguimento por nove anos, com uso da Metilprednisolona 1g/dia por 3 dias e média de 3,4 pulsos por paciente, evidenciou melhora na Incapacity Status Scale (ISS) de 24,5 %, restritas às 2 primeiras visitas realizadas após a avaliação inicial, porém sem modificação na Osame's Motor Disability Score (OMDS) e no Disability Status Scale (DSS), porém estes pacientes recebiam tratamento fisioterápico e medicação relaxante muscular concomitantemente (Croda et al, 2008). O uso de 7 mg de betametasona por via intravenosa evidenciou melhora dos sintomas neurológicos e do perfil imunológico em 21 de 22 portadores de HAM/TSP em 5 dias após a infusão. Este estudo não avaliou o uso a longo prazo, que conforme já descrito previamente, sugerem uma perda de eficácia da corticoterapia com o tempo.

A plasmaferese apresentou resultados animadores (Matsuo et al, 1988; Osame et al, 1990; Nakagawa et al, 1995), mas seu efeito benéfico foi apenas transitório (Matsuo et al, 1988).

Mais recentemente, houve novo relato de benefício com essa modalidade terapêutica (Narukawa et al, 2001).

A gamaglobulina em altas doses, utilizada com sucesso em algumas doenças imunomediadas, foi testada por Kuroda et al (1991) (10 g/d em 10 pacientes e 400 mg/d em outros 4, durante 5 dias consecutivos) com resultados benéficos em 10 dos 14 pacientes. A melhora da força muscular e do controle vesical perdurou, no entanto, apenas por algumas semanas. Os autores observaram também que a melhora clínica ocorreu predominantemente nos pacientes apresentando títulos mais elevados de anticorpos anti-HTLV-1 e naqueles com lesões mais acentuadas na ressonância magnética do encéfalo.

O interferon- α (1,5-9,0 x 10⁶ UI/d durante 4 semanas, por via intramuscular), com provável ação antirretroviral e imunomoduladora, propiciou melhora clínica de 64,7% dos 17 pacientes analisados por Shibayama et al (1991), num estudo aberto, não randomizado e não controlado. Kuroda et al (1992) observaram também melhora em 71% dos pacientes com a administração de 3 x 10⁶ UI/d durante 28 dias. De forma similar, Izumo et al (1996), num estudo multicêntrico no Japão, duplo-cego, randomizado e controlado, constataram respostas consideradas boas ou excelentes em 66,7% com a administração de 3 x 10⁶ UI/d por 28 dias. Entretanto, estes estudos tiveram um tempo de seguimento extremamente curto, com a avaliação final restrita ao período de 4 semanas após o término do tratamento (Izumo et al, 1996). Yamasaki et al (1997) preconizaram a administração de 6 x 10⁶ UI/d por 2 semanas e, a seguir, 3 vezes/semana durante 22 semanas, obtendo melhora clínica em 5 dos 7 casos; o tempo de seguimento variou de 3 a 6 meses após o tratamento. Interferon- α voltou a ser utilizado mais recentemente, mas em séries pequenas de casos (Feng et al, 2003; Saito et al, 2004). Rafatpanah et al, publicaram estudo em 2012 que demonstrou a eficácia do interferon- α 2b em 56 portadores de HAM/TSP, com média de 8 anos (\pm 6,1

anos) de doença, com duração de 6 meses, com resposta excelente (16,07%), boa (17,8%), moderada (28,57%), discreta (21,42%) e ausente (16,07%), cerca de 11% interromperam o estudo no primeiro mês em decorrência de efeitos colaterais. Idade, sexo e tempo de doença não influenciaram na resposta clínica, redução da carga viral e de anticorpos observados com o tratamento.

Interferon- β 1a, utilizado amplamente e de forma exitosa no tratamento imunomodulador da esclerose múltipla, foi testado em 12 pacientes com HAM/TSP em doses crescentes por 28 semanas (OH et al, 2005). Apesar da redução da frequência de células T CD8⁺ específicas para *tax*, este estudo aberto não evidenciou redução significativa da carga proviral de HTLV-1.

Entre as drogas antivirais, a zidovudina (AZT), um potente inibidor da transcriptase reversa e da replicação *in vitro* do HTLV-1, seria uma droga potencialmente benéfica na HAM/TSP. Entretanto, num estudo aberto realizado por Gout et al (1991), 5 pacientes recebendo 0,5 ou 1g/d de AZT durante 6 meses não apresentaram a melhora esperada. Em outro estudo aberto, Sheremata et (1993) administraram 2 g/d de AZT durante 4 semanas e, a seguir, 1 g/d por mais 20 semanas a 10 pacientes. Constataram diminuição da média da escala de incapacidade de Kurtzke de 5,5 para 4,0 em 7 pacientes; entretanto, esta melhora perdurou apenas por um curto período, desaparecendo, em praticamente todos, com a interrupção da medicação. A lamivudina, utilizada isoladamente ou em associação com AZT também não revelou resultados animadores (Taylor et al, 1999; Machuca et al, 200; Taylor et al, 2006). O mesmo insucesso foi observado com aciclovir por via endovenosa (30 mg/kg/d, por 10 dias) em 2 pacientes (Gout et al, 1989). Hassan et al relataram o caso de uma mulher de 72 anos, com diagnóstico de HAM/TSP há cerca de 15 anos, restrita a

cadeira de rodas, que evoluiu com melhora progressiva, com queda no escore do EDSS de 7 para 3, em uso de lamivudina e zidovudina, durante nove meses de seguimento.

A heparina é um recurso alternativo na terapêutica da esclerose múltipla através da limitação da migração de linfócitos T pela barreira hematencefálica e por sua capacidade de inibir a indução da encefalomielite alérgica experimental. A heparina foi empregada na terapêutica de HAM/TSP com o propósito de inibir o processo imunológico mediado pelos linfócitos T. Nagasato et al (1993) utilizaram 5.000 UI/d de heparina, por via endovenosa, durante 9 a 93 dias em 10 pacientes com HAM/TSP, num estudo aberto, não controlado e de curta duração. Os pacientes receberam soro fisiológico previamente ao início do esquema terapêutico na tentativa de reduzir o efeito placebo. Os autores concluíram que 7 dos 10 pacientes obtiveram melhora; entretanto, uma análise mais criteriosa dos resultados revela que apenas 3 deles evidenciaram alguma melhora clínica mensurável pela escala de incapacidade empregada (Matsuo et al, 1988).

Danazol, um andrógeno sintético tem sido utilizado no tratamento de anemia hemolítica e de outras doenças autoimunes. Harrington et al (1991) e Melo et al (1992) constataram o efeito benéfico nos pacientes com HAM/TSP, possivelmente pela ação do danazol sobre as funções imunológicas. Melo et al (1992), avaliando 8 pacientes, constataram melhora do controle vesical em todos e da força muscular em 7 deles, com maior êxito em mulheres.

Martin et al 2012, avaliaram o uso de ciclosporina na dose de 2,5 a 5 mg/Kg/dia, dividida em duas tomadas ao dia, por 48 semanas, em sete portadores de HAM/TSP com menos de 2 anos de início da doença ou com clínica de progressão. Cinco completaram o estudo, todos com melhora clínica. Dois indivíduos retornaram o tratamento em decorrência de piora clínica após a suspensão do mesmo.

A pentoxifilina, administrada por via oral, propiciou melhora da espasticidade e da dificuldade motora em 13 dos 15 pacientes avaliados por Shirabe et al (1997).

Outros procedimentos terapêuticos como a administração intratecal de hidrocortisona, azatioprina (OSAME et al, 1990), ciclofosfamida (Engel et al, 1990; Misra et al, 1994), vitamina C em altas doses (Kataoka et al, 1993), mostraram-se também promissores, mas os estudos foram também abertos e não controlados.

A minociclina, um bacteriostático congênere da tetraciclina, demonstrou “in vitro” inibir a ativação de fagócitos dos portadores de HAM/TSP, reduzindo a linfoproliferação e a produção de citocinas inflamatórias por parte dos linfócitos T CD8+ (Enose-Akahata et al, 2012).

Nakagawa et al (1996), avaliando a experiência acumulada no tratamento de 200 pacientes com HAM/TSP no Japão, constataram melhores resultados com predisolona oral (69,5%), linfocitoforese/plasmaferese (43,8%), hidrocortisona intratecal (40%), metilprednisolona endovenosa (30%), interferon- α (23,3%), azatioprina (22,2%) e vitamina C (20%).

Matsuzaki et al (2005) realizaram estudo não controlado com yogurt contendo *Lactobacillus casei* cepa Shirota e observaram melhora da espasticidade e dos distúrbios urinários em pacientes HAM/TSP, porém, estudos ulteriores são necessários.

Mais recentemente, 2011, Araya et al testaram o uso de um polissacarídeo sulfatado complexo derivado de algas marinhas, fucoïdan, em 13 portadores de HAM/TSP, por um período de 3 a 6 meses. Fucoïdan demonstrou inibição da transmissão viral célula a célula “in vitro” e reduziu a carga proviral em cerca de 42,4% dos participantes, sem comprometer a resposta imunológica. Durante o período de tratamento nenhum paciente

apresentou progressão do quadro neurológico, porém, deve-se considerar o curto período do estudo e a lenta progressão da HAM/TSP em referencia a este aspecto.

Belrose et al, também em 2011, demonstraram que o ácido valpóico, inibidor da histona deacetilase, influenciava a expressão de TAX e HBZ em cultura de linfócitos de indivíduos assintomáticos e portadores de HAM/TSP. Postulou-se então que o aumento da expressão TAX e repressão da expressão HBZ observadas “in vitro” poderiam expor o HTLV-1 latente a resposta imunológica do indivíduo infectado, trazendo uma resposta imunológica mais eficaz com a destruição dos linfócitos infectados. Em 2011, Olindo et al, desenvolveram estudo para avaliar a eficácia e segurança do ácido valpróico em 19 indivíduos portadores de HAM/TSP por um período de 2 anos. Neste estudo não foram observados efeitos do ácido valpróico com relação a redução da carga proviral, expressão CD 38/HLA-DR e lise CD8+. Observou-se piora do equilíbrio, da marcha e tremor em alguns participantes, efeitos colaterais que foram reversíveis com a suspensão da medicação.

Nishiura et. al (2009) evidenciaram em vitro e em seis pacientes que fizeram uso intravenoso de prosultiamine por 14 dias, uma redução da carga proviral de 30 a 50%, com benefício clínico.

Araújo et al (1995) constataram que a evolução do comprometimento neurológico ocorre predominantemente durante o primeiro ano da doença. Os pacientes com menor tempo de evolução seriam, a princípio, melhores candidatos à obtenção do êxito do que aqueles com quadro clínico mais avançado. Araújo (1998) propôs um algoritmo de conduta terapêutica, incluindo medidas de cunho sintomático e tentativas de tratamento específico, de acordo com o tempo de evolução e celularidade no LCR. Assim, um esquema mais agressivo com corticosteróides seria indicado aos pacientes com menos de dois anos de evolução e/ou

pleocitose no LCR. Na eventualidade da constatação do processo inflamatório em atividade na medula espinhal através da ressonância magnética, Silva et al (2004) recomendam a administração endovenosa de drogas anti-inflamatórias potentes, tais como a metilprednisolona. De forma similar, Nagai et al (2002) recomendam doses elevadas de metilprednisolona (500-1000 mg/dia, EV, por 3 dias) na fase inicial, particularmente nos pacientes apresentando rápida progressão clínica ou elevada carga proviral de HTLV-1 ou alta taxa de neopterin no LCR. Se a corticoterapia não for exequível, o grupo de Kagoshima recomenda outras medidas imunossupressivas ou imunomoduladoras, tais como a administração de Interferon- α (NAGAI et al, 2002). Em contraposição, aqueles com mais de dois anos de evolução e com número normal de células no LCR receberiam vitamina C e pentoxifilina.

Os trabalhos até agora publicados não permitem uma conclusão definitiva sobre o melhor procedimento terapêutico na HAM/TSP. Nenhum deles preenche totalmente os requisitos de um estudo ideal: controlado, randomizado, duplo-cego, número expressivo de casos e um período prolongado de seguimento evolutivo pós-tratamento. Apesar das limitações metodológicas, as avaliações prévias podem ser úteis para o planejamento mais adequado dos protocolos terapêuticos futuros. Os melhores resultados foram obtidos, na maioria dos estudos, nos pacientes com menor grau de comprometimento neurológico e com menor duração do quadro clínico.

A via de contaminação pode desempenhar um papel importante na velocidade de progressão da doença, sendo mais rápida nos pacientes que se contaminaram através da transfusão sanguínea. Osame et al (1990) constataram que o efeito benéfico dos corticosteróides foi observado predominantemente nos pacientes com antecedentes de transfusão sanguínea que naqueles com provável transmissão materno-infantil. Por

consequente, o tempo de evolução e o modo de contaminação devem ser considerados na constituição dos grupos a serem analisados. Adicionalmente, alguns outros itens devem ser igualmente lembrados na elaboração dos protocolos de tratamento: uniformização da escala de mensuração da incapacidade e a possível participação de co-fatores ainda não totalmente esclarecidos: geográficos, étnicos, variação individual da resposta imunológica, predisposição genética, sexo, idade, situação sócio-econômica e nutricional, simultaneidade de verminoses intestinais, interação com outras doenças infecciosas e parasitárias, concomitância de manifestações sistêmicas, possível variação de linhagem viral, entre outros.

Dois fatores mais frequentemente associados com HAM/TSP são carga proviral elevada e alta frequência de linfócitos T citotóxicos CD8⁺ específicos contra HTLV-1, sugerindo que as interações imunológicas entre o vírus e o hospedeiro são determinantes no surgimento ou não de manifestações clínicas.

Embora haja uma associação entre carga proviral elevada nos indivíduos com HAM/TSP, não é incomum a ocorrência deste achado em indivíduos assintomáticos. Pode haver assintomáticos com carga proviral elevada e pacientes com HAM/TSP com níveis baixos, desta forma, a carga proviral elevada não é nem necessária nem suficiente para causar HAM/TSP.

Asquith et al (2005) ressaltam que o aumento da expressão de *tax* pode ser mais relevante na patogênese de HAM/TSP e isto teria implicações terapêuticas no sentido de objetivar a redução da expressão de *tax* mais que a carga proviral per se.

Sintomático

O tratamento sintomático ainda é a principal forma de minimizar os transtornos associados ao comprometimento neurológico e está sistematizado no Quadro 5. Destaca-se a importância da fisioterapia motora e urinária.

Quadro 5 – Tratamento Sintomático

Sintomas	Droga/ Tratamento	Dose/ Frequência	Efeitos Colaterais Mais Comuns
Espasticidade	Baclofeno*	10-80 mg/dia	Sonolência
	Tizanidina*	4-16 mg/dia	Sonolência
	Diazepam*	5-40 mg/dia	Sonolência
	Toxina Botulínica**	Individual	Fraqueza /Hipotonia
Bexiga Neurogênica	Cateterização	4/4 horas	ITU
	Intermitente	6/6 horas	ITU
	Oxibutinina	5-15 mg/dia	Boca seca/Constipação
	Imipramina	10-75 mg/dia	Boca seca/Constipação
Infecção urinária de repetição	Nitrofurantoína	100 mg/dia	Náuseas, vômitos
	Norfloxacina	400 mg/dia	Náuseas, vômitos
Constipação Intestinal	Orientação Nutricional	Dieta rica em fibras, hidratação, atividade física	
	Muciloide Psyllium	5,8-17,4 mg/dia	Cólica, diarreia
	Óleo Mineral	7,5-30 ml/dia	Cólica, diarreia
	Lactulose	10-30 ml/dia	Cólica, diarreia
Dores Neuropáticas (Medulares, Radiculares ou de Neuropatia Periférica)	Amitriptilina	25-150 mg/dia	Sonolência/Constipação
	Nortriptilina	25-150 mg/dia	Constipação/Boca seca
	Imipramina	25-150 mg/dia	Constipação/Boca seca
	Gabapentina	900-1800 mg/dia	Sonolência
	Carbamazepina	400-1200 mg/dia	Ataxia, aplasia
	Oxcarbamazepina	600-1800 mg/dia	Hiponatremia
	Fenitoína	200-300 mg/dia	Ataxia
	Duloxetina	60-120 mg/dia	Náuseas
Pregabalina	150-300 mg/dia	Tontura/sonolência	

* Pode ser necessária a associação das drogas para potencializar o efeito terapêutico.

** Utilizado principalmente na musculatura adutora da coxa.

Na prática clínica percebemos a importância do tratamento fisioterápico contínuo dos portadores de HAM/TSP, com benefícios para manutenção do equilíbrio, marcha, postura e redução da dor, como evidenciado no estudo de Britto et al, 2014, com impacto na melhora da qualidade de vida destes pacientes.

Prognóstico

Olindo (2006) em uma coorte de 14 anos de seguimento, com 133 pacientes com HAM/TSP, evidenciou o tempo de 6 anos para que o portador de mielopatia necessite de apoio unilateral para a marcha (Expanded Disability Status Scale-EDSS) de 6. De treze anos para uma necessidade de apoio bilateral (EDSS-6,5) e de 21 anos para restrição a cama e cadeira de rodas (EDSS-8). A idade de início dos sintomas mais tardia, 50 anos, carga proviral muito elevada e menor tempo para EDSS-6 são fatores associados a um menor tempo para o EDSS-8 (Olindo et al, 2006). Porém, o risco de desenvolver mielopatia em pacientes assintomáticos até os 50 anos de idade, parece reduzir (Casseb et al, 2008). Em dissertação de mestrado, Champs (2010) avaliou os fatores prognósticos de incapacidade para a marcha em 206 pacientes com mielopatia pelo HTLV-1, numa coorte hospitalar de 12 anos de seguimento. O tempo médio de incapacidade para a marcha foi de 22,3 anos. Nos primeiros 100 meses do início dos sintomas mais de 80 % dos pacientes não usavam cadeira de rodas, e, ao final de 400 meses, somente 25% dos pacientes não utilizavam. Como fatores de pior prognóstico de incapacidade para marcha evidenciou: idade superior a 60 anos e o uso de apoio para deambulação com menos de 36 meses do início dos sintomas.

Outras Manifestações Neurológicas

Acometimento do Sistema Nervoso Periférico

O comprometimento do sistema nervoso periférico: disestesia plantar, hipoestesia em bota e abolição do reflexo aquiliano (Said et al, 1988; Osame et al, 1990; Gessain & Gout, 1992; Kiwaki et al, 2003), ocorre na HAM/TSP, mas sua identificação fica muitas vezes prejudicada pela presença da mielopatia, que quando associada, pode mascarar os sinais clínicos. As alterações eletroneuromiográficas sugestivas de polineuropatia estão presentes em cerca de 50% dos pacientes com HAM/TSP, enquanto sinais e sintomas clínicos são observados em apenas 15%. A polineuropatia pode ser axonal e/ou mielínica, sensitiva ou sensitiva-motora. Existe relato de mononeurite múltipla. O comprometimento periférico pode estar presente na ausência da HAM/TSP e afetar pessoas de uma mesma família, desviando a suspeita diagnóstica para outras etiologias (Gridstaff e Gruener, 2005; Sawa et al, 2005). No Brasil, Nascimento et al (1995) constataram evidências clínicas de comprometimento de nervos periféricos em 70% de 30 pacientes com HAM/TSP. Nakagawa et al (1995) constataram que, embora apenas um dos 213 pacientes com HAM/TSP apresentasse diagnóstico definido de polineuropatia periférica, 43,7% dos casos apresentavam anormalidades subclínicas nos exames eletrofisiológicos. Leite et al (2004) documentaram o envolvimento de nervos periféricos em 6,2% de 335 indivíduos soropositivos para HTLV-1, na ausência de HAM/TSP, sugerindo que o espectro do envolvimento neurológico pode ser mais amplo que o previamente suposto. Nascimento et al (1998) relataram dois casos de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica. Saeidi et al, 2011, através de estudo eletroneuromiográfico, evidenciaram polineuropatia periférica, sensitva-motora, axonal, em 30,1% de 73 portadores de HAM/TSP.

Disautonomia, clinicamente expressada por hipotensão postural, hipertensão arterial, mudanças na taxa de variabilidade cardíaca, insuficiência erétil e distúrbio do controle urinário, vem sendo observada em pacientes com e sem HAM/TSP (Raza e Pyatt, 2006; Takayanagui et al, 1995; Oliveira, 1998; Alamy et al, 2001)

Acometimento Cognitivo

Embora a função cognitiva tenha sido descrita como normal (Menna-Barreto et al, 1998), Nakagawa et al (1995) constataram déficit intelectual em 8 dos 15 pacientes avaliados através de provas específicas. Kira et al (1997) relataram maior frequência de demência vascular em indivíduos soropositivos para HTLV-1. Lentificação psicomotora, déficit de atenção e da habilidade visuo-espacial são relatados (Araújo e Silva, 2006). Silva et al (2003, 2009) confirmaram, através da aplicação de extensa bateria de testes neuropsicológicos, que a infecção pelo HTLV-1 está associada a déficit cognitivo leve em comparação aos indivíduos do grupo controle, mas não observou diferença entre os pacientes assintomáticos e o grupo HAM/TSP, como ausência de correlação com o grau de comprometimento motor. Cervilla et al (2006) realizaram estudo com avaliação motora, cognitiva e de neuroimagem de 30 pacientes com HAM/TSP e 30 controles pareados. Observaram comprometimento cognitivo em 11 pacientes do grupo HAM/TSP, leve em seis e moderado em cinco, nos testes de WAIS e Benton, com envolvimento: memória de curto prazo, redução da capacidade de aprendizagem, disfunção visuo-construtiva e limitações na capacidade de planejamento, caracterizando déficit cognitivo subcortical. Referiram ainda, correlação entre o grau de comprometimento cognitivo e das alterações encontradas nas ressonâncias cerebrais. Zorzi et al, 2010, descreveram o caso de uma criança do sexo masculino que evoluiu com alteração do comportamento e disfunção cognitivo durante o quadro inicial da HAM/TSP.

Doença do Neurônio Motor (ELA)

Existem relatos de casos similares à esclerose lateral amiotrófica (ELA), com apresentação clínica e eletroneuromiográfica muito semelhantes às encontradas em pacientes soronegativos. Sinais e sintomas normalmente não observados na ELA, como: alteração esfinteriana precoce, comprometimento da sensibilidade vibratória, eventual resposta a corticoterapia e evolução mais lenta, chamam atenção para a suspeita diagnóstica de infecção pelo HTLV (Gridstaff e Gruener, 2005; Silva et al, 2005; Ramón et al, 2004).

Miopatia e Fibromialgia

Existem relatos de associação das miopatias com a infecção por retrovírus (HIV e HTLV). Do ponto de vista clínico e dos achados na biópsia muscular, as miopatias associadas ao HTLV não diferem da apresentação observada nos pacientes não infectados. Inúmeras publicações demonstram o envolvimento da musculatura esquelética pelo HTLV (Inose et al, 1992; Gabbai et al, 1994; Higuchi et al, 1995; Waclawik et al, 1996; Ozden et al, 2001). Ozden et al (2004) evidenciaram a presença de células T citotóxicas anti-tax nos tecidos musculares inflamados de um paciente infectado pelo HTLV. A miopatia pode ocorrer em pacientes com ou sem outras manifestações neurológicas. Em uma região do Japão, no período de 1986 a 2006, Matsuura et al (2008) encontraram taxa de prevalência mais elevada de associação da miosite por corpúsculos de inclusão e HTLV (11 de 21 pacientes – 52,3%), em relação à polimiosite (27,5%) e na população geral (11,6%). Destacam uma alta carga proviral e suscetibilidade imunológica como os fatores principais para o desenvolvimento da miopatia. No entanto, Desdouts, et al, 2013, avaliaram 13 indivíduos com miopatia inflamatória associada ao HTLV-1 e observaram um grau de inflamação muscular moderado, na ausência de relação com carga proviral alta. A resposta ao tratamento imunossupressor é ruim nas miopatias associadas ao HTLV, corroborando para

esta possível associação. Tem-se demonstrado a associação de fibromialgia e infecções virais crônicas, com o Epstein Barr, parvovirus, Hepatite C e HIV, com taxas de prevalência de 30% nos infectados em comparação a 0 a 5 % nos controles (Wallace et al, 1997; Buskila et al, 1997). Cruz et al (2006) encontraram uma prevalência de fibromialgia em 38% dos infectados e 4,8% dos controles, evidenciando uma significativa associação (OR 9.14, 95% CI 2.42–34.52).

Outras Doenças com Relação Questionável

Tem havido descrição de um número crescente de quadros clínicos cuja associação ao HTLV-1 é altamente questionável, requerendo confirmação: miastenia gravis (Fukui et al, 1994; Lalive et al, 2007), acidente vascular cerebral (Smith et al, 1993), tireoidite de Hashimoto (Kawai et al, 1992), hidrocefalia congênita (Tohyama et al, 1992), neurite óptica retrobulbar (Yoshida et al, 1997), Parkinson (Puccioni-Sohler, 2005), leucoencefalopatia multifocal progressiva (Matsuda, 2006). Devemos evitar a noção demasiadamente simplista de que a simples detecção de anticorpos anti-HTLV-1 possa definir o diagnóstico (Yasuda, 1993).

Perspectivas

Os modelos de interpretação do processo saúde-doença vêm ampliando o quadro dos fatores ligados à ocorrência de doença. Nas infecções, a presença do agente biológico é causa essencial, mas não suficiente para o desenvolvimento de doenças que exigem a contribuição de fatores coadjuvantes ou cofatores. Este conceito de multifatorialidade é plenamente aplicável ao HTLV-1 e às doenças a este relacionadas. O melhor conhecimento da história natural da infecção pelo HTLV-1, através de estudos de seguimento a longo

prazo de indivíduos soropositivos em áreas endêmicas (Mueller et al, 1996), pode contribuir para a identificação mais precisa destes fatores.

A multiplicidade da expressão sintomatológica envolvida na infecção pelo HTLV-1 merece estudos sistematizados sobre o verdadeiro espectro clínico da infecção pelo HTLV-1 (NEVES et al, 1996), com melhor definição dos critérios diagnósticos.

A falta de meios sensíveis para a adequada avaliação da atividade da doença é um desafio na análise de qualquer procedimento terapêutico de doenças neurológicas cronicamente progressivas, incluindo HAM/TSP, pois pode ocorrer inclusive total disparidade entre a melhora dos parâmetros laboratoriais e a clínica (Oh et al, 2005).

O estabelecimento de modelos animais (Ozden et al, 1996; Grossman et al, 1996; Tomaru et al, 1996; Castro-Costa, 1996; Endo et al, 1997; Castro-Costa et al, 1998) pode permitir o desenvolvimento de vacinas para prevenção da infecção pelo HTLV-1 e, particularmente, de doenças nos indivíduos já infectados (de Thé & Kazanji, 1996). O entusiasmo envolvido no desenvolvimento de vacinas contra o HTLV-1 não encontra mesmo respaldo na aplicação em ensaios clínicos, talvez pela baixa prevalência nos países industrializados e pela baixa frequência de consequências clínicas da infecção. Assim, naturalmente, os esforços devem continuar enfocando as medidas de prevenção na transmissão. O controle exitoso do *screening* nos bancos de sangue é incontestável e deve ser globalmente adotado. Da mesma forma, a verificação da infecção deve ser expandida para todos os casos de transplante de órgãos e tecidos. Para a redução da transmissão vertical sugere-se a incorporação do exame sorológico para o HTLV na rotina pré-natal, possibilitando, nos casos positivos, a indicação do parto cesáreo e a suspensão do aleitamento materno.

Tendo em vista a elevada prevalência de doadores soropositivos nos bancos de sangue é perfeitamente previsível que HAM/TSP seja também endêmico no país. É fundamental que a pesquisa de HTLV-1 e de HAM/TSP seja amplamente implementada, permitindo melhor conhecimento da prevalência populacional no nosso meio. Seria HAM/TSP mais uma a engrossar o já imenso rol de doenças endêmicas no Brasil? Em contraposição às que ocorrem apenas nos países em desenvolvimento, o HTLV-1 e suas consequências clínicas têm sido investigados universalmente e os maiores centros de pesquisa de todo o mundo estão firmemente engajados neste empreendimento. Poucas doenças tiveram o nível de desenvolvimento nas pesquisas científicas em tão curto espaço de tempo como o alcançado pelo HTLV-1 e HAM/TSP, ensejando o vislumbre de perspectivas promissoras para o futuro, particularmente quanto às medidas de prevenção e de tratamento.

Manifestações Otoneurológicas Associadas ao HTLV-1

Lilian Felipe

Denise Utsch Gonçalves

Introdução

O equilíbrio corporal depende da relação estável entre o indivíduo e o meio ambiente. Sua manutenção é determinada pela integração das informações provenientes das estruturas sensoriais dos sistemas vestibular, visual e proprioceptivo, que se integram nos núcleos vestibulares do tronco encefálico, sob a coordenação do cerebelo (Hain, 2002).

A HAM/TSP é doença de evolução lenta e progressiva que afeta predominantemente a medula torácica, mas que também pode causar alterações em todo o neuro-eixo, além do tronco cerebral, cerebelo e córtex (Cervilla, 2006). A definição do diagnóstico nas fases iniciais é dificultada pelo fato do diagnóstico se basear em critérios clínicos e laboratoriais, de modo que a doença subclínica não é, habitualmente, diagnosticada (Andrade, 2005, Ribas, 2006).

A avaliação das respostas elétricas do sistema nervoso à estimulação motora ou sensitiva é uma ferramenta clínica importante para o diagnóstico precoce de alterações funcionais do sistema neurológico, visto a alteração da resposta eletrofisiológica preceder alterações do exame clínico ou de imagem. Além disso, essa resposta pode variar de acordo com o estágio evolutivo da doença (Felipe, 2013).

Neste capítulo, a HAM/TSP será abordada quanto às manifestações clínicas nas fases iniciais da doença e quanto ao prejuízo no controle do equilíbrio corporal.

Sistema Vestibular Central

O complexo de núcleos vestibulares no tronco cerebral fazem conexões diretas e rápidas entre as informações derivadas dos aferentes e a resposta motora dos neurônios. O cerebelo atua como um processador adaptativo, o qual monitora o desempenho vestibular e reajusta o processamento central, se necessário, sendo as informações sensoriais vestibulares processadas juntamente com as proprioceptivas e as visuais (Baloh, 2001). As projeções vestibulares oriundas dos canais semicirculares e órgãos otolíticos compõem o fascículo longitudinal medial e através de uma rede polissináptica da qual participa também o tálamo, o sistema vestibular central é capaz de processar informações oculomotoras, posturais e de percepção espacial através dos reflexos vestibulo-ocular e vestibuloespinal (Brandt, 1994). A função do reflexo vestibulo-ocular é manter a visão nítida durante os movimentos naturais de cabeça e a função do reflexo vestibuloespinal é estabilizar o corpo durante os movimentos naturais de cabeça (Hain, 2002).

Reflexo Vestibuloespinal (RVE)

Os neurônios efetores do RVE encontram-se no corno anterior da substância cinzenta da medula espinal que inerva a musculatura esquelética. A rede de conexões neuronais inclui inúmeras estratégias utilizadas para a prevenção de quedas, que podem ser usadas isoladamente ou em combinação (Baloh, 2001; Brandt, 1994).

Para efetivação dos reflexos vestibuloespinais, o trato vestibuloespinal é ativado. Esse trato é dividido em porção lateral e medial e permite comunicação direta entre as estruturas sensoriais da orelha interna e a musculatura postural (Figura 1).

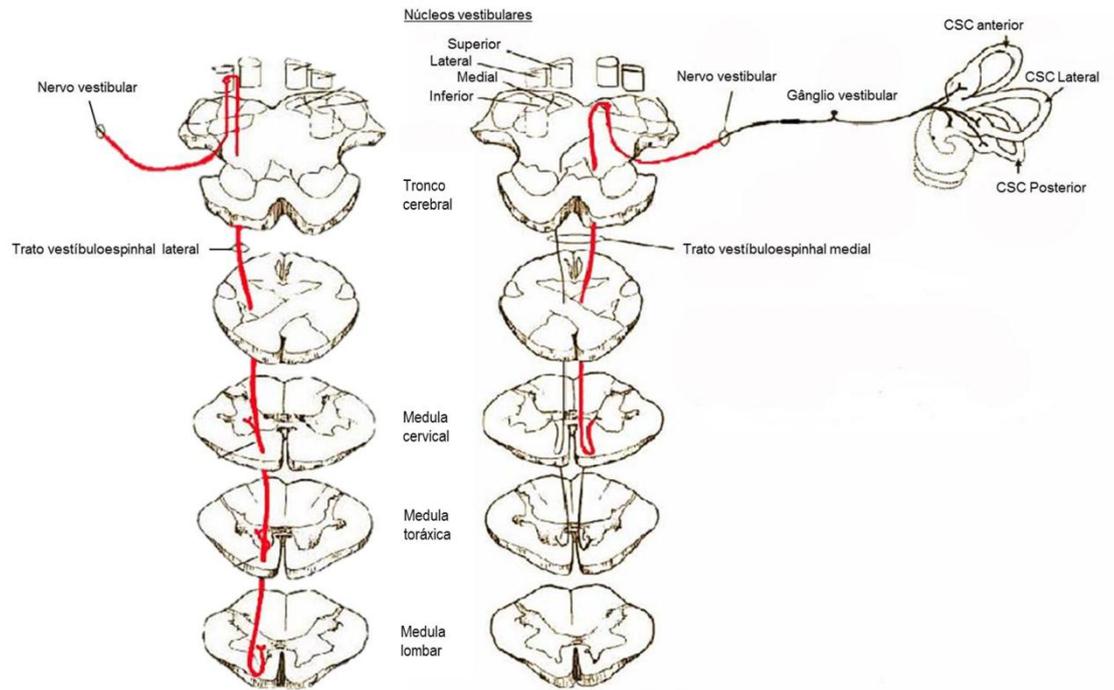


Figura 1 – O trato vestibuloespinal lateral percorre a medula desde a região cervical até a lombosacral, enquanto que o trato vestibuloespinal medial segue somente até a medula cervical. Este último divide-se em ipsi e contralateral, embora o feixe ipsilateral seja mais denso.

Manutenção da postura

As duas principais finalidades do controle postural são a manutenção do centro de massa corporal sobre a superfície de apoio (os pés) e seu reposicionamento frente a uma perturbação postural. Essas habilidades são importantes para que o indivíduo possa se deslocar em ambientes repletos de pessoas, superfícies irregulares ou escorregadias, mudanças de luminosidade ou perturbações inesperadas do centro de massa. Reflexos involuntários agem de forma integrada para manter o equilíbrio corporal (Schwertner, 2011). Em situação de normalidade postural, um indivíduo em pé com os pés apoiados no chão pode se inclinar cerca de 8° para a frente ou 4° para trás sem perder o controle postural. Assim, para controlar a posição do corpo no espaço, são usadas estratégias de

controle postural, sendo as mais importantes: estratégia do tornozelo, do quadril e do passo. Essas estratégias são usadas para manter o equilíbrio diariamente, como por exemplo, quando estamos de pé, quando andamos, quando damos um passo á frente para evitar uma queda ou no deslocamento voluntário do nosso centro de massa.

A estratégia do tornozelo é usada para controlar a oscilação da postura ereta e pressupõe-se uma superfície de apoio firme quando é ativada. Essa estratégia é usada continuamente na postura ereta normal, pois o corpo mantém uma pequena e contínua oscilação que exerce um estímulo proprioceptivo sobre a articulação do tornozelo, levando a contração muscular reflexa que tem o objetivo de estabilizar a postura. A estratégia do quadril consiste em um movimento rápido da articulação do quadril, sendo utilizada em situações de maior dificuldade postural, tais como equilibrar-se em uma superfície estreita, irregular, macia ou para mudanças bruscas de velocidade; a estratégia do passo é utilizada quando o limite gravitacional do centro de massa foi ultrapassado, objetivando evitar uma queda (Schwertner, 2011).

A estratégia do tornozelo independe de uma função vestibular preservada, sendo suficientes as informações proprioceptivas corporais para uma resposta postural adequada. A estratégia do quadril, ao contrário, depende da função vestibular, de modo que indivíduos com perda de função vestibular tem dificuldade em usar corretamente a estratégia de quadril. Em resumo, uma resposta postural correta depende da integridade do trato vestibuloespinal.

Alterações Otoneurológicas Associadas ao HTLV-1

O sistema auditivo não tem se mostrado como alvo de alterações relacionadas á infecção pelo HTLV-1 (Gonçalves, 2009). O sistema vestibular, ao contrário, pode estar comprometido nas fases iniciais da HAM/TSP por causa das conexões dos núcleos

vestibulares com o trato corticoespinal, alvo das alterações associadas a essa mielopatia.

Assim, tontura pode ser um relato comum na fase inicial da HAM/TSP, podendo preceder as anormalidades no exame neurológico (Felipe, 2008, Labanca, *in press*).

Acometimento da via vestibuloespinal na HAM/TSP

Os distúrbios da marcha, a fraqueza, o enrijecimento dos membros inferiores e o comprometimento do equilíbrio dinâmico constituem os principais sinais e sintomas clínicos da HAM/TSP (Ribas, 2002). A rigidez característica das mielopatias de neurônio motor superior resulta em grande dispêndio energético e fadiga. Embora o segmento medular mais comprometido seja lombo-sacral, todo o neuroeixo pode estar envolvido (Gonçalves, 2008). Os estudos histopatológicos na HAM/TSP têm demonstrado lesões simétricas na via motora córticoespinal dos segmentos lombar, sacral e, menos comumente, cervical (Akizuki, 1987; Umehara, 2004). Em alguns casos, lesão na via proprioceptiva dos membros inferiores e dos segmentos cervicais pode ser observada (Umenara, 2004). A degeneração das fibras motoras ascendentes e sensitivas descendentes define um comprometimento primário e distal dos axônios, sendo denominada degeneração axomiélnica (Umenara, 2004). Além das lesões de parênquima na medula espinhal, alterações na substância branca subcortical têm sido observadas em estudos histopatológicos e em exames de imagem, sugerindo que a doença agrega várias estruturas específicas no SNC (Ogata, 1993; Kira, 1997).

As alterações sensoriais nem sempre acompanham o quadro motor. Apesar disso, o relato de disestesias e parestesias em membros inferiores mostra-se frequente (Ribas, 2002). O envolvimento da medula cervical não é habitual, porém é possível encontrar hiperreflexia tendinosa em membros superiores sem alteração da força motora (Bhigjee, 1991).

Estudos por técnicas de imagem verificaram que indivíduos infectados pelo HTLV-1 com atrofia da medula cervical apresentavam paraparesia de longa evolução quando comparados com aqueles sem alteração desta região da medula. Com esta informação, foi possível definir uma relação inversa entre o tempo de evolução da HAM/TSP e o diâmetro da medula (Cervilla, 2006). Os indivíduos com atrofia grave ou moderada da medula espinhal foram aqueles que estavam com maior comprometimento funcional.

O uso dos testes neurofisiológicos e de exames de imagem auxilia na verificação do grau de comprometimento medular (Andrade 2005, Felipe 2008, Felipe 2013, Kira, 1991). Nos estágios iniciais da HAM/TSP, exames de imagem não definem a presença da mielopatia, embora os pacientes tenham sinais e sintomas da doença (Morgan, 2007). Nesta fase, anormalidades funcionais da medula espinhal podem ser demonstradas por meio de testes neurofisiológicos (Felipe 2008, Felipe 2013, Labanca *in press*)

Testes neurofisiológicos

Os potenciais evocados são respostas elétricas do sistema nervoso á estimulação motora ou sensitiva. Os estímulos poderão ser provenientes de estimulação elétrica, cutânea, de estímulos visuais, auditivos ou de estimulação do córtex motor. Os registros são feitos, geralmente, por eletrodos de superfície colocados sobre músculos, medula espinhal ou cérebro. Os potenciais evocados se diferem das técnicas de imagem porque dependem da integridade da membrana e dos sistemas moleculares responsáveis pelo transporte axonal e pelas transmissões sinápticas (Misulis, 2003). São exames mais sensíveis para a detecção de lesões na medula espinhal e no cérebro e menos úteis para a detecção de lesões nos nervos periféricos.

O potencial evocado miogênico vestibular (VEMP) avalia o reflexo vestibuloespinal. É, pois, um exame que avalia o reflexo postural. O VEMP pode ser gerado através de

estímulo auditivo ou galvânico (Curthoys, 2010). O VEMP com estimulação auditiva e captação da resposta no músculo esternocleidomastóideo é útil para a detecção de alterações no sistema vestibular localizadas no sáculo, nervo vestibular inferior e trato vestibuloespinal medial. A avaliação medular feita pelo VEMP com estimulação auditiva se restringe à medula cervical. Em contrapartida, o VEMP com estimulação galvânica e captação de resposta no músculo sóleo avalia a resposta evocada na medula torácica através do trato vestibuloespinal lateral. Logo, permite conclusão da integridade funcional medular até a região torácica. Por isso, o VEMP com estímulo galvânico tem maior aplicabilidade no diagnóstico de mielopatias (Iles, 2004) e pode ser aplicado como instrumento terapêutico na reabilitação vestibular (Carmona, 2011). Dessa forma, o VEMP pode contribuir para o diagnóstico de várias doenças otoneurológicas e medulares, porém sempre fazendo parte de uma bateria de exames, de modo que a sua contribuição é relativa e julgada no contexto clínico para se definir um diagnóstico.

Na análise do VEMP, como princípio básico da avaliação de um potencial evocado, mede-se o tempo entre o estímulo e a resposta, classificando-o como normal ou alterado, a partir do tempo (latência) de duração e da morfologia das ondas elétricas geradas (Welgampola, 2005). Em relação à resposta medular, o prolongamento da latência do VEMP pode estar relacionado à desmielinização do axônio aferente primário do trato vestibuloespinal (Murofushi, 2001). Prolongamento de latência, indicando atraso na resposta neuronal, estaria relacionado a dano parcial da via vestibuloespinal. A ausência de resposta no VEMP pode ser explicada como decorrente de uma perda neuronal intensa, com interrupção do fluxo elétrico. O trato vestibuloespinal localiza-se próximo anatomicamente da via córticoepinhal, alvo de injúria na HAM/TSP (Oshi, 2001).

Avaliação neurofisiológica na HAM/TSP

Na HAM/TSP, a avaliação neurofisiológica apresenta alterações que variam de acordo com o estágio evolutivo da doença (Andrade, 2005; Felipe 2013). Em relação ao potencial evocado motor, os danos funcionais decorrentes do comprometimento do trato córticoespinal podem ser vistos pelos exames de imagem e pelos estudos histopatológicos (Leon-Sarmiento, 2009). A pesquisa do potencial evocado somatossensitivo revelou que o funículo posterior pode estar comprometido (Cruz, 1998). A pesquisa do VEMP revelou respostas evocadas posturais anormais em alguns indivíduos infectados pelo HTLV-1 com exame clínico normal, portanto, considerados portadores assintomáticos do vírus (Felipe 2008, 2013, Labanca, *in press*). Entrevista clínica criteriosa desses indivíduos mostrou maior frequência de tontura (Labanca, *in press*). Tontura seria, pois, um sintoma clínico que parece preceder a alteração no exame neurológico naqueles indivíduos com alteração da resposta evocada motora relacionada ao reflexo postural, mesmo que a avaliação clínica esteja aparentemente normal. Como consequência, com o equilíbrio estaria prejudicado e o risco de queda pode estar aumentado nessa população.

Embora o comprometimento torácico e o sacral predominem na HAM/TSP, o estudo com VEMP para avaliar a medula cervical (estímulo auditivo), encontrou achado inusitado: o comprometimento funcional da medula cervical, embora subclínico, pode ocorrer nas fases ainda precoces no curso da doença (Felipe 2008, Felipe 2013). Esses dados reforçam a hipótese de que a medula espinhal dos indivíduos com HAM/TSP apresentaria comprometimento mais difuso do que o suposto dano restrito à medula torácica (Morgan, 2007).

Conclusão

A instabilidade postural é queixa comum e precede outras disfunções neurológicas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Os testes neurofisiológicos que avaliam o trato vestibuloespinal tem se mostrado úteis para detectar lesões precoces ainda subclínicas e contribuído para um diagnóstico precoce de alteração do reflexo postural nesses indivíduos.

A bexiga neuropática na mielopatia associada ao HTLV

João Gabriel Ramos Ribas

A disfunção autonômica da bexiga em paciente portador da mielopatia pelo HTLV traz um impacto significativo em sua qualidade de vida, além de se constituir em fator de risco para sua saúde.

O seu conhecimento e tratamento é obrigatório no contexto da síndrome em razão de sua morbidade.

Recordar de modo sumário a anatomia e fisiologia da bexiga são o primeiro passo no entendimento da fisiopatologia. A função da bexiga é armazenar e eliminar a urina sob baixa pressão e de forma completa. A urina formada pelos rins chega até a bexiga através dos ureteres, que se inserem na parede vesical de forma oblíqua, em um trajeto intramural de aproximadamente dois centímetros, dispondo-se nos ângulos do trígono vesical.

Esta peculiaridade anatômica permite que a bexiga, ao se contrair, não promova o refluxo da urina para os ureteres. Ela é um órgão cavitário musculomembranoso, composta de músculo liso e dividida em duas partes principais: a maior, chamada de corpo, que armazena a urina e uma menor, chamada de colo vesical, uma extensão afunilada do corpo que irá se juntar à uretra, também chamada de uretra posterior. A bexiga possui quatro túnicas: serosa, muscular, submucosa e mucosa. A muscular é composta por três camadas de músculo liso. Próximo ao colo vesical, junto à uretra proximal, tais fibras lisas se dispõem em um arranjo circular, permitindo a constituição de um esfíncter, o chamado

esfíncter interno, que é involuntário, através do sistema nervoso autônomo. A atividade do músculo liso vesical ou detrusor propicia o esvaziamento da bexiga. À medida que a urina é nela armazenada, a pressão vesical praticamente não se altera, pois ela se acomoda sem desencadear a contração do detrusor e com aumento do tônus do esfíncter, evitando as perdas. Durante a micção ocorre uma contração detrusora associada ao relaxamento esfícteriano de forma sinérgica, coordenada pelo SNC de modo contínuo. O esvaziamento se dá, portanto, sob baixa pressão. O esfíncter externo, este voluntário é constituído de musculatura estriada, desde a uretra membranosa nos homens e na uretra média nas mulheres. Ele sustenta um tônus permanente e é o principal mantenedor da continência. Este tônus pode ser aumentado pela ação da musculatura estriada do assoalho pélvico, sob controle do paciente.

Portanto, uma bexiga dita fisiológica mantém a continência, permite seu enchimento sob baixas pressões, minimiza infecções e evita o comprometimento da função renal.

A Inervação da Bexiga

O funcionamento da bexiga é condicionado pela interação do sistema nervoso autônomo via neurotransmissores, de nervos somáticos, além da participação de centros cerebrais superiores.

A inervação eferente parassimpática é feita pelos nervos pélvicos, tendo sua origem nos neurônios localizados na coluna intermediolateral dos segmentos sacrais de S2 a S4, que se dirigem aos gânglios da parede vesical. Ela contém fibras tanto sensitivas, que detectam a distensão da parede vesical, quanto motoras, estas promotoras da contração do detrusor através do neurotransmissor acetilcolina, presente em toda a extensão da parede da bexiga, mecanismo maior para o seu esvaziamento.

A inervação eferente simpática, cujo neurotransmissor é a epinefrina, provém dos núcleos da coluna intermediolateral da substância cinzenta, localizadas entre T10 e L2, esta possuindo ação inibitória da bexiga. Oriundos do nervo hipogástrico, neurônios simpáticos fazem sinapses com receptores beta, localizados na porção superior do corpo, promovendo o relaxamento da musculatura lisa e dos receptores alfa, estes predominantes no colo vesical e na uretra prostática, que, sob estímulo, levam à contração da musculatura lisa, aumentando a resistência infra-vesical. Com isso, ocorre o armazenamento da urina. Na figura (1) representa-se a distribuição destes receptores.

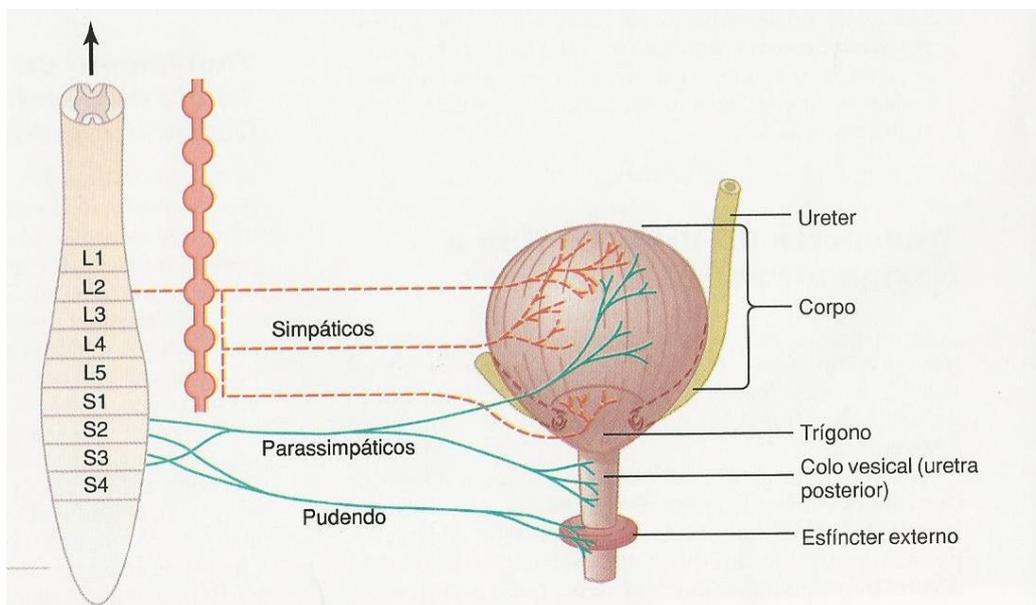


Figura 1 – Distribuição Dos Receptores Vesicais. Guyton. 2011, P 326.

Por sua vez, o esfíncter externo, voluntário, recebe os nervos pudendos, originários de neurônios motores provenientes do núcleo pudendo localizado nos segmentos sacrais de S1 a S4.

As Modificações Anatômico-Funcionais da Bexiga na Mielopatia Associada ao HTLV-1

O ato de urinar é voluntário ou reflexo, está sob controle medular, podendo ser facilitado ou inibido pelos centros cerebrais da micção (pontinos, tanto facilitadores quanto inibidores e corticais, predominantemente inibidores).

Os segmentos medulares mais envolvidos pela infecção do HTLV são principalmente o torácico e o lombar. A disfunção vesical mais comum nesta infecção viral constitui-se em uma bexiga denominada HIPERATIVA, que traduz uma hiperatividade do músculo detrusor. O reflexo urinário passa a ser efetuado pela medula espinhal, desconectado, portanto, do centro pontino e do córtex cerebral que controlam a micção. O enchimento vesical se torna volume-dependente, ineficiente, não coordenado, com hiperatividade de um músculo detrusor não inibido. Evolutivamente, pode vir a ocorrer comprometimento da coordenação recíproca entre a atividade detrusora e o relaxamento esfíncteriano, ocasionando a chamada dissinergia véstico esfíncteriana, quando ocorre a contração vesical sem relaxamento do esfíncter, ocasionando elevação das pressões intravesicais, de potencial deletério para o trato urinário superior.

O termo hoje mais utilizado na definição deste padrão de bexiga é Hiperatividade Detrusora Neurogênica_HDN (Madhuvrata, 2012). É importante que pacientes com HDN mantenham baixas pressões vesicais durante a fase de enchimento e esvaziamento. Como mencionado, caso esse mecanismo se perca pela lesão medular, poderão advir complicações para o trato urinário superior, como estase e drenagem insuficiente. Refluxo véstico ureteral, infecções urinárias de repetição, cálculos da bexiga, fibrose, trabeculação da parede vesical com perda da complacência da bexiga são consequências possíveis. Além

disso, há um impacto negativo sobre a vida sexual do indivíduo causada pela possibilidade da incontinência urinária, além de disfunção erétil no homem¹.



Figura 2 – RNM de uma medula normal e de paciente com HTLV, visão sagital e axial.

Na figura acima, estão colocadas, paralelamente, imagens obtidas na ressonância nuclear magnética de uma medula normal, confrontadas com aquela de uma paciente portadora de mielopatia crônica pelo HTLV. Quando se utiliza contraste paramagnético durante o exame, habitualmente não existe realce anômalo, visto ser a atrofia o achado comum. Todas as funções abaixo do nível da lesão ocorrida na medula, sejam elas sensitivas, motoras ou autonômicas, poderão estar comprometidas.

Quando a disfunção vesical surge no paciente portador de HAM/TSP?

Esta ocorrência é variável do ponto de vista temporal, mas será sempre manifesta.

Pacientes podem apresentá-la mais tardiamente, ou ao contrário, tê-la como primeira manifestação da síndrome.

As queixas por eles apresentadas são de urgência para urinar, aumento da frequência de micção, sensação de esvaziamento incompleto, incontinência, noctúria ou de infecções urinárias de repetição. Deve-se salientar que pacientes do sexo feminino portadoras da

mielopatia pelo HTLV e sem diagnóstico desta patologia podem ter diagnóstico equivocado de incontinência de esforço e serem submetidas a tratamento cirúrgico (perineoplastias e colpossuspensão), obviamente sem se obter bom resultado.

Complicações da hiperatividade detrusora neurogênica na HAM/TSP

Infeções - Devido ao comportamento anômalo com hiperatividade e do volume residual elevado, a bexiga estará sempre sujeita a colonização bacteriana. Essa colonização poderá se transformar em uma infecção (cistite) propriamente dita, causada comumente por bactérias gram negativas intestinais, quando a sua patogenicidade supera as defesas naturais do urotélio. Tais infecções podem ascender até os rins, na dependência dos achados fisiopatológicos envolvidos em cada caso. Bactérias gram-positivas ou hospitalares também podem estar envolvidas.

O quadro clássico de uma cistite aguda (disúria, algúria, polaciúria, dor suprapúbica etc.) pode não ser evidente no HAM/TSP, porque a sensibilidade vesical ou uretral pode estar comprometida. Sintomas como aumento da espasticidade em membros inferiores, piora das perdas urinárias e alteração macroscópica da urina servem de alerta.

É importante distinguir uma colonização urinária de uma infecção propriamente dita.

Colonizações não são tratáveis, pois a bexiga não se manterá sempre estéril e seu tratamento indevido pode induzir resistência bacteriana (bacteriúria assintomática). O exame rotineiro de urina e respectiva urocultura geralmente denunciam a presença de uma bactéria que, por si só, não é um indicativo de tratamento.

É necessária a presença de sinais e sintomas de infecção para se programar o tratamento antimicrobiano, sempre orientado pelo antibiograma, em dose e tempo adequados.

Infeções recorrentes são comuns, pois a resistência oferecida pelo urotélio está

comprometida. Muitas vezes pode se tornar necessário a profilaxia de infecções recorrentes com antissépticos, acidificantes urinários ou antimicrobianos de baixo espectro de ação.

É preciso ter em mente que infecções de repetição podem se dever a altas pressões durante o armazenamento e eliminação da urina, ao esvaziamento incompleto ou à presença de cálculos na bexiga.

Litíase vesical - A bexiga e o trato urinário superior ficam mais suscetíveis à litíase. Os cálculos podem facilitar a recorrência de infecções, exigindo muitas vezes intervenção cirúrgica (litotripsia endoscópica vesical ou a céu aberto, litotripsia renal extracorpórea ou lombotomias).



Figura 3 – *Imagens ao US e tomografia de cálculos na bexiga e nos rins.*

Alterações morfológicas vesicais e refluxo V-U - Ao evoluir para cronicidade, a parede vesical pode vir a se tornar espessa, trabeculada ou diverticulada. Isto causará um transtorno anatômico na junção uretero vesical, favorecendo o refluxo vesicouretral associado à hiperatividade neurogênica e elevadas pressões vesicais.

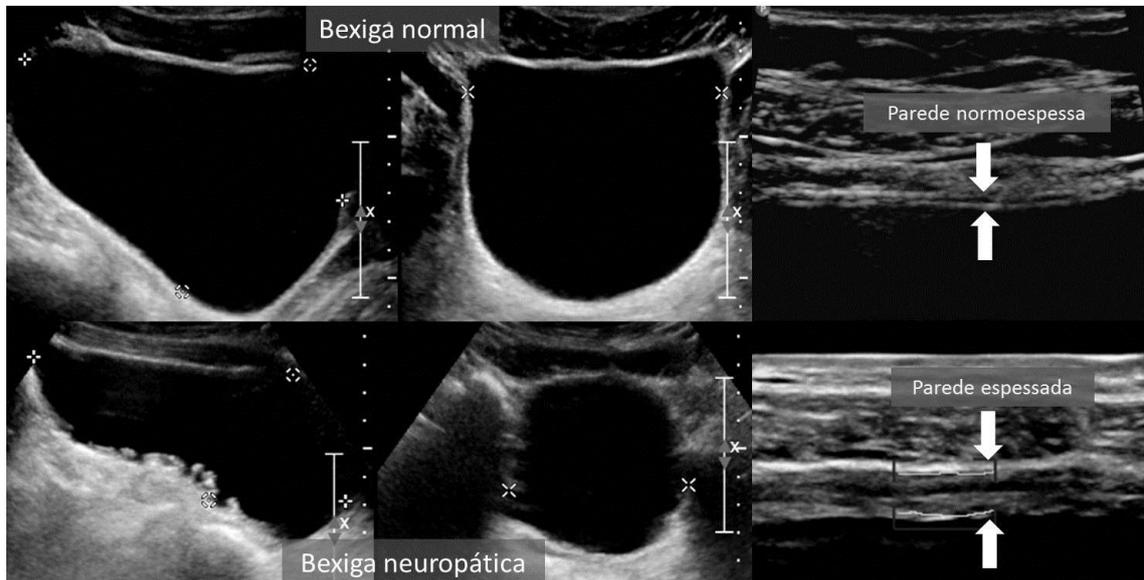
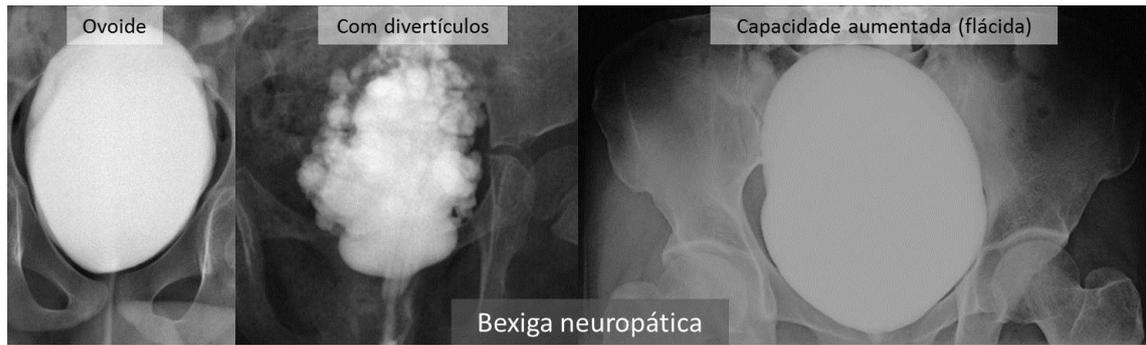


Figura 4 – Cistografia com alterações da morfologia da bexiga.

Comprometimento da função renal - Em situações de refluxo vesicouretral, infecções ascendentes podem vir a comprometer o parênquima renal, determinantes de pielonefrites que podem se cronificar e evoluir para insuficiência renal. O achado radiológico predominante é de hidronefrose, com comprometimento da relação corticomedular do parênquima renal.

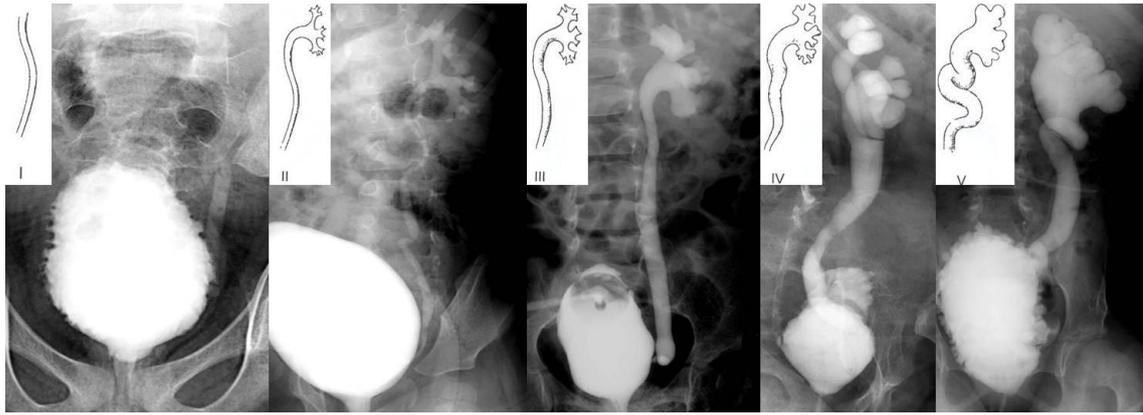


Figura 5 – Uretrocistografia - revelando refluxo vesico-ureteral em diversos estágios, com contração dos ureteres, da pelve e cálices renais.

Nefropatia crônica - As lesões parenquimatosas comprometem a função excretora das toxinas nitrogenadas pelo rim, promovendo a insuficiência renal, evento mais temido na disfunção vesical.

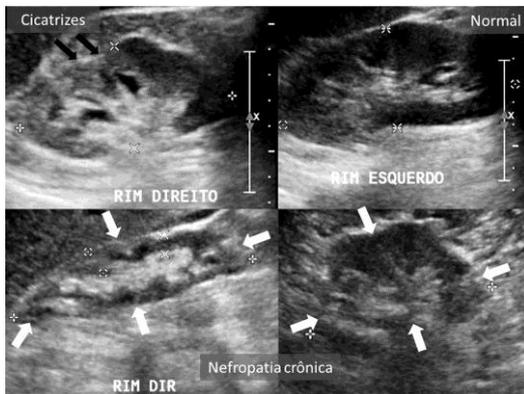


Figura 6 – Parênquima renal comprometido pelo refluxo.

Exames laboratoriais

Monitorar a função do trato urinário é prioritário. Exame rotineiro de urina e uroculturas com antibiograma serve de guia para tratar as infecções verdadeiras. Dosagem do

hemograma, creatinina e ureia séricas, da cistatina C, ou clearance de creatinina e ionograma são rotineiros sob essa óptica.

Outras análises sanguíneas podem se fazer necessárias e particularizadas para cada paciente, de acordo com seu quadro clínico e faixa etária. Ocorrendo dados compatíveis com insuficiência renal, acrescentam-se exames outros como calcemia e fosfatemia, paratormônio, proteínas séricas, proteinúria de 24h, gasometria arterial, dentre outras.

Exames de imagem

O ultrassom dos rins e das vias urinárias é um excelente exame para análise do sistema urinário, principalmente dos rins. Método não invasivo, ele proporciona uma visão anatômica do trato e revela complicações como debris vesicais, morfologia da parede, capacidade vesical, litíases, achados patológicos do parênquima renal etc. Este exame pode ser complementado por tomografia computadorizada quando necessário, visando a detalhar achados anormais. Dispõe-se de aparelhos de ultrassom portáteis (bladder-scans) capazes de mensurar instantaneamente o volume vesical e ao mesmo tempo avaliar se o paciente consegue esvaziar completamente a bexiga. Já a urografia excretora, além de demonstrar a anatomia, proporciona dados da função propriamente dita. A uretrografia retrógrada contrastada é útil para pacientes nos quais se suspeita de estenoses uretrais, divertículos ou fístulas que dificultem a técnica de cateterismo vesical. A uretrocistografia miccional está indicada para avaliação de ureterohidronefrose e da possibilidade de refluxo vesicoureteral. O formato anatômico da bexiga é evidenciado por esse exame e serve de guia no acompanhamento clínico. É mister salientar que o uso de contraste radiológico deve ser evitado em pacientes com disfunção renal.

Outros métodos diagnósticos por imagem estão disponíveis e deverão ser indicados de forma particular para cada paciente, obedecido seu quadro clínico: ressonância nuclear magnética (ou uorrressonância) e métodos de medicina nuclear (cistografia radioisotópica, cintilografia renal).

Cistoscopia - Exames aplicáveis a casos selecionados. Permite estender a propedêutica (biópsias de lesões da mucosa vesical) e terapêuticas (medicamentos intravesicais, litotripsias, uretrotomias etc.).

Urodinâmica e video-urodinâmica - Constitui-se em um exame imprescindível para o conhecimento do comportamento da bexiga, além de servir de diretriz para a avaliação dos resultados terapêuticos obtidos e prognóstico de risco para o trato urinário superior.

Obtém-se o registro gráfico da atividade vesical, do esfíncter uretral e da musculatura pélvica. Permite avaliar a urofluxometria (fluxo da urina através da uretra), o enchimento cistométrico que orienta parâmetros como sensibilidade, complacência e capacidade funcional, as pressões na fase de enchimento e esvaziamento, o registro de contrações não inibidas do detrusor, o estudo da relação fluxo/pressão, além de medir o volume residual. A eletroneuromiografia permite avaliar a atividade da musculatura estriada (esfíncter externo e musculatura do assoalho pélvico). Dados de comprometimento da complacência e elevada pressão de enchimento contribuem para o aparecimento de urge incontinência urinária e denunciam risco de lesão renal.

Objetivos do tratamento conservador

Os objetivos primários no tratamento da HDN são:

- a) armazenar a urina sob baixas pressões

- b) esvaziamento completo sob baixa pressão
- c) estabelecer a continência vesical
- d) preservar o trato urinário superior
- e) manter adequada qualidade de vida e independência

Para atingi-lo, dispõe-se de um programa dito “reabilitação vesical”. Ele se inicia com amplo esclarecimento aos pacientes, aos seus familiares ou cuidadores acerca do diagnóstico, do comportamento da bexiga, dos cuidados e dos riscos envolvidos. O entendimento do paciente sobre a patologia é de fundamental importância para sua aderência à terapêutica a ser adotada.

Propõe-se então a assistência ao esvaziamento vesical. É importante a diretriz oferecida por um “diário miccional”, que demonstre a frequência, os volumes urinários obtidos, que quantifique os episódios de incontinência e das micções noturnas, parâmetros necessários na eleição do melhor método a ser adotado.

A bexiga deverá ser esvaziada a cada 4 h ou 6 h, particularizando-se o tratamento diante dos achados clínicos e de exames complementares e análise de medicamentos a serem introduzidos. Deve ser respeitada a capacidade fisiológica máxima da bexiga (400-500 ml no adulto). Métodos alternativos de esvaziamento são possíveis, tendo-se em mente os parâmetros acima mencionados.

Pacientes podem ter ainda controle voluntário da micção, porém com esvaziamento incompleto e assim, demandarão uso de medicamentos que a torne satisfatória conforme se verá a seguir.

A manobra de Credé (compressão suprapúbica) pode ser a alternativa para alguns deles, desde que não envolva risco de aumento de refluxo vesico-uretral e se demonstre efetiva. Ela é contraindicada em grande parte dos pacientes devido ao risco de aumento das pressões vesicais.

A introdução da técnica de autocateterismo vesical intermitente limpo foi extremamente benéfica na HDN, pois é de fácil realização pelo próprio paciente, promove o esvaziamento efetivo e previne complicações. Se o paciente em estudo preenche os critérios de risco de uma micção ineficiente, deve ser encorajado a adotar este método. O procedimento é feito em intervalos preestabelecidos, com a devida higiene das mãos e áreas genitais, utilizando-se sondas de nelaton descartáveis e lubrificantes uretrais. Ao esvaziar completamente a bexiga, evitam-se infecções de repetição, há melhora da continência e preserva-se a função renal.

Nas pacientes do sexo feminino, a espasticidade do HAM/TSP pode ter um componente adutor dos quadris, que dificulta a exposição do óstio uretral, dificultando a sondagem vesical.

O tratamento farmacológico

Não existe evidência segura quanto a eficácia e segurança de drogas anticolinérgicas e quanto a droga ótima a ser adotada no tratamento da HDN. Sem dúvida, elas muito auxiliam os pacientes a conseguir, total ou parcialmente, a continência vesical.

Objetiva-se com o tratamento farmacológico a “cura” ou melhora do quadro, ao procurar se atingir a capacidade cistométrica máxima, o maior volume urinário obtido na primeira contração detrusora e pressões detrusoras adequadas no curso da micção, parâmetros fornecidos pela avaliação urodinâmica (Linsenmeyer. 2013).

Os mais utilizados são:

Medicamentos anticolinérgicos ou parassimpaticolíticos: oxibutinina, propantelina, propiverina, tolterodina, cloreto de trospium, darifenacina, solifenacina e fesoterodina.

Estudos por meta análise demonstram sua efetividade quando comparados com placebo, benefício em longo prazo para proteção renal, porém com padrões de efeitos colaterais semelhantes e sem diferenças entre si quanto aos efeitos terapêuticos esperados (Linsenmeyer, 2013; Madhuvrata, 2012).

Em nossa experiência, o cloridrato de oxibutinina via oral tem sido mais utilizado. Seus efeitos antimuscarínicos associados ao cateterismo vesical intermitente limpo são provedores de boa continência aos pacientes com HDN, melhorando sua segurança e seu bem-estar. Os comprimidos têm 5 mg de droga ativa e a dose preconizada varia de 10 a 30 mg/dia a intervalos. O efeito colateral comum é a xerostomia (boca seca) e constipação intestinal. Existe uma preparação de ação lenta (oxibutinina UD 10 mg) que pode ser aplicada a intervalos maiores.

Pode-se também lançar mão da via intravesical. O medicamento é veiculado em solução não estéril e injetado pela sonda do cateterismo vesical após o esvaziamento da bexiga, na posologia de 5 a 10 mg a cada procedimento. Os pacientes geralmente relatam bom efeito terapêutico e diminuição dos efeitos colaterais.

O tartarato de tolterodina, também antagonista dos receptores muscarínicos, 2 a 10 mg/dia ou sua preparação para 24 de ação (tolterodina LA) é melhor tolerado.

Novos agentes anticolinérgicos receptores seletivos foram introduzidos na terapêutica, de menor efeito sistêmico. O bromidrato de darifenacina (Enablex R) e o succinato de solifenacina (Vesicare R) são potentes antagonistas seletivos do receptor muscarínico M3,

principal subtipo que controla a contração do músculo detrusor da bexiga urinária. Dessa forma, esses medicamentos aumentam a capacidade vesical e diminuem a instabilidade detrusora. O tropismo para as glândulas salivares é menor, de forma que diminuem a queixa de boca seca.

O fumarato de fesoterodina (Toviaz^R), ainda não disponível no Brasil, tem ação semelhante.

Medicamentos antidepressivos tricíclicos: a amitriptilina, imipramina e nortriptilina, por sua ação nos neurotransmissores também são utilizáveis. São inibidores de recaptação da serotonina e norepinefrina, o que modula a sua ação antidepressiva. Paralelamente, possuem efeito anticolinérgico, sendo, por isso, ativos na abordagem da HDN. As doses variam de 25 a 75 mg/dia e cuidados adicionais devem ser considerados em pacientes portadores de cardiopatia.

Medicamentos alfa-bloqueadores adrenérgicos: estando a dificuldade de micção relacionada ao esfíncter interno pelo dissinergismo vésico-esfincteriano, pode-se lançar mão de tais fármacos que atuarão nos receptores alfa do colo vesical e da uretra proximal, relaxando a musculatura lisa e facilitando o esvaziamento. Os mais utilizados são o mesilato de doxazosina (1 a 2 mg/dia) ou o cloridrato de tansulosina (0,4 a 0,8 mg/dia).

A HDN normalmente acompanha-se de espasticidade da musculatura estriada. O tônus do esfíncter externo pode ser diminuído com derivados diazepínicos ou baclofeno.

Neurotoxina botulínica - Pacientes que realizam o cateterismo vesical intermitente limpo encontram nesta nova modalidade de terapêutica intravesical, introduzida a partir de 2011, uma alternativa para HDN. A neurotoxina botulínica é produzida por uma bactéria gram-positiva anaeróbia, o *Clostridium botulinum*. Ela é aplicada por via endoscópica na parede

da bexiga e se destina a promover a continência em pacientes que não toleram os medicamentos anticolinérgicos.

A onatoxinabotulínica A (Botox®) vem demonstrando ser muito efetiva ao aumentar a capacidade cistométrica máxima e decrescer a pressão detrusora. O seu tempo de duração é variável e a aplicação pode ser repetida a intervalos (6 a 12 meses), caso necessário, sendo seus resultados reprodutíveis. Os parâmetros urodinâmicos obtidos após a sua aplicação são condizentes com os efeitos terapêuticos esperados. O mecanismo de ação advogado reside em sua habilidade em bloquear a liberação de acetilcolina pré-sináptica pelos nervos eferentes parassimpáticos, à semelhança daquilo que ocorre nos músculos estriados. Entretanto, já existem evidências de mecanismos diferentes de ação para a musculatura lisa.

Pacientes que se beneficiam de seus efeitos têm, portanto, diminuição da incontinência urinária, minimizam a necessidade de medicamentos anticolinérgicos por via oral, reduzem a recorrência de infecção, além de melhorarem a drenagem do trato urinário superior (Linsenmeyer, 2013).

Conclusão

Os profissionais que lidam com pacientes portadores de HAM/TSP devem estar cientes da morbidade que a bexiga neurogênica pode significar para eles. Tais manifestações podem ser precoces e, a princípio, não valorizadas pelo paciente. Quando da avaliação da síndrome, deve-se sempre incluir um exame de ultrassom dos rins e vias urinárias, mesmo naqueles assintomáticos. Atentar para a precisão do estudo urodinâmico, que pode revelar alterações precoces. É preciso fazer seguimento clínico e complementar dos pacientes

(laboratório e imagem), que podem dar novas orientações terapêuticas. Pacientes com função renal comprometida necessitarão de avaliação nefrológica.

Dor crônica na mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP)

Elaine Coutinho Netto

Introdução

Dor é definida pela IASP (*International Association for the Study of Pain*) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano presente ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (IASP, 2011). Considera-se como dor crônica, a dor contínua ou recorrente com duração maior que 3 meses (IASP, 2011). A dor crônica é uma sequela frequente e incapacitante após a lesão medular (Siddall PJ, 2000; Ehde DM, 2003; Felix ER, 2014). A presença de dor crônica interfere na realização das atividades de vida diária, dessa forma, contribuindo para uma pior qualidade de vida. Várias etiologias de dor podem coexistir e muitas são refratárias ao tratamento instituído (Benrud-Larson LM, 2000; Putzke JD, 2002; Ulrich PM, 2008). Os indivíduos com mielopatia pelo HTLV-1 (HAM/TSP) além de apresentarem déficit motor em membros inferiores, bexiga e intestino neurogênicos, disfunção sexual e espasticidade, também relatam dor crônica (Khan RB, 2001; Carneiro-Proietti AB, 2002; Ribas JGR, 2002). As informações disponíveis sobre a característica da dor (neuropática ou nociceptiva) associada à HAM/TSP, seu impacto na qualidade de vida desses pacientes e o seu manejo adequado são limitadas (Kubota T, 2005).

Lombalgia com irradiação para membros inferiores, parestesias e disestesias, como queimação em membros inferiores, ocorrem frequentemente e estão incluídos no *guideline* de diagnóstico da Organização Mundial de Saúde (Osame M, 1990). Um estudo no Peru

descreveu parestesias em 61.1% e lombalgia em 44% nos pacientes com HAM/TSP (Gotuzzo E, 2004). No Brasil, um estudo observou elevada prevalência (88,4%) de dor crônica nos pacientes com HAM/TSP (Netto E, 2011) e outro estudo encontrou prevalência de 75,5% de queixa de lombalgia nesses pacientes com interferência na sua capacidade funcional e na sua qualidade de vida (Tavares IR,2008).

Fisiopatologia

Em condições normais, a informação sensorial é captada pelas estruturas do sistema nervoso periférico e transmitida para o sistema nervoso central, onde é decodificada e interpretada. Os mecanismos modulatórios atuam sensibilizando ou suprimindo a nocicepção em todas as etapas onde ela é processada. O encéfalo não é passivo às mensagens originadas do meio externo ou interno, tendo papel importante na percepção da dor. Em indivíduos com dor crônica, observam-se alterações anatômicas, eletrofisiológicas e neuroquímicas significativas nas vias nervosas periféricas, núcleos e tratos envolvidos no processo doloroso (Prado WA, 2001; Chen H, 2004; Vanderah TW, 2007; Swieboda P, 2013).

A percepção da dor é iniciada pela transformação dos estímulos ambientais físicos ou químicos intensos em potenciais de ação, que a partir das fibras nervosas periféricas são transferidas para o sistema nervoso central.

Os receptores nociceptivos ou nociceptores são representados pelas terminações nervosas livres presentes nas **fibras mielínicas finas (fibras A- δ) e amielínicas (fibras C)**. Os nociceptores são encontrados na pele, órgãos de movimento (periósteo, cápsula articular, ligamentos e músculos), córnea, polpa dentária, meninges, pleura, peritônio e paredes das vísceras. Os estímulos ambientais podem ser termomecânicos, químicos e polimodais

inespecíficos. A atividade dos receptores nociceptivos é sensibilizada pela ação de substâncias algogênicas, como bradicinina, acetilcolina, prostaglandina, histamina, serotonina, leucotrieno, tromboxano, fator de ativação plaquetário, radicais ácidos e íons potássio, que são liberados pelos mastócitos, vasos sanguíneos e células lesadas. Essas substâncias são responsáveis pela hiperalgesia termomecânica e vasodilatação observada em lesões traumáticas, inflamatórias e isquêmicas. A substância P, peptídeo relacionado a calcitonina e neurocininas A e B são liberados pelas terminações nervosas livres. O sistema nervoso simpático libera a noradrenalina e as prostaglandinas nos tecidos sensibilizando os nociceptores (Prado WA, 2001). As citocinas inflamatórias como TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8 estão envolvidas pelo menos nas fases inicial ou tardia tanto na dor neuropática quanto na dor nociceptiva inflamatória (Castro-Costa CM, 2009).

Os impulsos gerados são transformados em potenciais de ação e são conduzidos ao corno dorsal da medula espinhal, onde fazem sinapse com os neurônios da substância gelatinosa do corno posterior da medula espinhal. A transmissão das informações nociceptivas da medula espinhal para o encéfalo é realizada por sistemas neuronais compostos de fibras longas (trato espinotalâmico, espinorreticular, espinomesencefálico, espinocervical, pós-sináptico do funículo posterior e intracornual) (Prado WA, 2001).

O tálamo é o centro da percepção da dor e o neocórtex é o centro da percepção discriminativa, o qual modula a resposta do tálamo aos estímulos nociceptivos. Na modulação da dor, ocorre a ativação das vias inibitórias descendentes do cérebro, os quais controlam a dor através da liberação dos opioides endógenos (serotonina e norepinefrina) no corno dorsal da medula espinhal.

Em síntese, a dor pode ser gerada por excesso de estímulos nociceptivos ou por redução da atividade do sistema modulador.

Existem várias teorias quanto à fisiopatologia da dor neuropática. Podem-se citar as seguintes (Chen H, 2004; Teixeira MJ, 2001; Harden RN, 2005):

- **Sensibilização central:** Após lesão do nervo periférico, ocorrem alterações no processo da dor no corno dorsal da medula espinhal. Observa-se hipersensibilidade dos neurônios no corno dorsal da medula a estímulos nocivos ou não, com redução do limiar para ativação e expansão dos campos receptivos. A ativação sustentada dos nociceptores leva a estimulação dos receptores aminoácidos excitatórios (receptor NMDA), resultando no acúmulo de cálcio intracelular.
- **Desinibição:** As lesões no corno dorsal da medula, no trato espinotalâmico, no tálamo ou no córtex cerebral levam à redução da ativação das vias inibitórias descendentes do cérebro, os quais modulam a dor através da liberação dos opioides endógenos (serotonina e norepinefrina). A ação do tratamento é na restauração dos sistemas inibitórios com uso de drogas que mimetizam as vias inibitórias locais ou descendentes, como a clonidina, antidepressivos tricíclicos, opioides, agonistas GABA ou técnicas não-farmacológicas (eletroestimulação transcutânea, estimulação da medula espinhal, acupuntura, massagem, exercícios), além das intervenções cognitivo-comportamentais.
- **Ativação simpática:** O brotamento de terminações nervosas simpáticas próximas aos vasos sanguíneos no sítio da lesão tecidual pode realçar a transmissão de sinal no gânglio da raiz dorsal. A liberação de catecolaminas e autorregulação dos receptores adrenérgicos das terminações nervosas livres e neurônios também contribuem para dor mediada pelo sistema nervoso simpático.

- **Sensibilização periférica:** As lesões nos nervos periféricos levam a hiperexcitabilidade das terminações dos nervos periféricos ou nociceptores, normalmente responsáveis pela transdução dos estímulos dolorosos. Mediadores inflamatórios liberados induzem a atividade espontânea e hipersensibilidade dos estímulos mecânicos nos nociceptores periféricos. Observam-se expressões alteradas dos canais de sódio e cálcio e receptores adrenérgicos nos nervos periféricos e gânglios da raiz dorsal.

Sabe-se que o trato piramidal lateral da medula espinhal torácica é o sítio mais vulnerável ao processo inflamatório na HAM/TSP. A lesão decorrente da resposta imuno-inflamatória na medula espinhal causada pelo HTLV-1 levaria à liberação de glutamato pelos nociceptores e ativaria os receptores NMDA, evocando desta forma, hipersensibilidade das células pós-sinápticas, respondendo mais intensamente aos impulsos para sensibilização central. Estudos estabeleceram que células T humanas expressam receptores NMDA que são similares aos do sistema nervoso central (Prommer E, 2006).

Classificação e Avaliação da dor

Na avaliação da dor é necessária atenção quanto às suas características a fim de distinguir entre a **dor nociceptiva**, de origem musculoesquelética ou visceral, e a **dor neuropática**, essa relacionada primariamente ao dano neurológico (Turk DC, 2001; Sousa FA, 2005; Teixeira MJ, 2008).

Foram formulados questionários para facilitar o diagnóstico diferencial entre dor neuropática e não-neuropática. O Questionário DN4 (“*Douleur Neuropathique 4 Questions*”) é um desses instrumentos composto de 10 questões onde são utilizados descritores sensitivos e sinais encontrados no exame neurológico do paciente à beira do

leito. As principais características de dor neuropática encontradas são queimação, sensação de frio dolorosa, choque elétrico, formigamento, pinicada, agulhada, dormência e prurido em local com hipoestesia tátil ou dolorosa, podendo ou não ser evocada por estímulo tátil (Bouhassira D, 2005).

Em virtude da dificuldade em quantificar a dor, pode-se avaliar sua **intensidade** através de escalas utilizando descritores numéricos, verbais ou visuais. Estas escalas necessitam apenas da escolha do melhor número, palavra ou figura que represente a dor do paciente, respectivamente. Dentre essas escalas estão as escalas numérica, categórica e visual analógica (Chapman CR, 2001).

Para melhor **descrição** da dor foi desenvolvido o “Questionário para Dor de McGill”. Esse instrumento visa avaliar as características e intensidade da dor através de medidas que podem ser comparadas estatisticamente e permitir estudo das variadas dimensões sensoriais, afetivas e avaliativas da dor. Esse questionário foi adaptado para diferentes línguas, sendo também validado para língua portuguesa (Pimenta CAM, 1996). Com o objetivo de determinar o local preciso da dor utiliza-se um diagrama corporal onde o indivíduo sinaliza o ponto álgico.

Estudos observaram dois importantes locais de dor crônica em pacientes com mielopatia pelo HTLV-1: a dor lombar e a dor em membros inferiores. Os principais descritores encontrados para lombalgia nesses pacientes foram queimação, dolorida e latejante.

Enquanto na dor em membros inferiores foram peso, queimação, pinicada e formigamento.

Nesses estudos, avaliando-se as características dessas dores, a dor lombar apresentava um componente nociceptivo, sendo de provável origem musculoesquelética, justificado pela postura do paciente durante a marcha ou pela restrição do movimento (uso de cadeira de rodas), o que levaria à sobrecarga em coluna lombar. Por outro lado, a dor difusa em

membros inferiores, na maioria das vezes, apresentava um caráter neuropático (Tavares IR, 2008; Netto E, 2011).

Terapêutica

Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia da dor e do desenvolvimento de novas drogas, a dor crônica continua de difícil tratamento, sendo frustrante para o paciente, familiar e profissional de saúde. Atualmente ainda não existe a droga ideal, que seja totalmente eficaz e isenta de efeitos adversos. A identificação do tratamento eficiente é difícil, pois um mesmo sintoma doloroso pode ser desencadeado por vários mecanismos fisiopatológicos (Finnerup NB, 2005).

A Organização Mundial de Saúde sugeriu a ordenação e padronização do tratamento analgésico para **dor nociceptiva** baseado em uma “escada” de três degraus, de acordo com a intensidade da dor. Essa “escada” indica classes de medicações e não drogas específicas, proporcionando flexibilidade de escolha. O primeiro degrau consiste de medicações não-opioides, como analgésicos simples e anti-inflamatórios não esteroides. Se não houver alívio da dor, passa-se para o segundo degrau, adicionando-se um opioide fraco, como tramadol ou codeína. Quando esta combinação falha, o opioide fraco deverá ser substituído por um forte, como morfina, metadona, fentanil ou oxicodona. Os medicamentos coadjuvantes podem ser associados, como uso de antidepressivos, anticonvulsivantes, neurolépticos e miorrelaxantes.

O tratamento da **dor neuropática** é difícil e usualmente tem-se como objetivo minimizar a intensidade da dor e não o seu completo alívio, sendo necessário que o paciente tenha essa consciência para a busca de expectativas realistas. A combinação dos tratamentos favorece um melhor resultado do que o uso de drogas isoladamente, pois afetaria vias diferentes na

fisiopatologia da dor neuropática. É importante que os pacientes sejam bem informados sobre possíveis efeitos adversos, principalmente a sonolência. Muitos tratamentos são empíricos e baseados na experiência clínica do profissional. Na literatura, os tratamentos são restritos a pequenos grupos de pacientes. Poucos tratamentos têm sido testados em ensaios clínicos bem desenhados. As drogas anticonvulsivantes e antidepressivas são as categorias mais estudadas. A Gabapentina (dose eficaz entre 900 a 3600 mg/dia) e a Pregabalina (dose eficaz entre 150 a 600 mg/dia) são as duas drogas anticonvulsivantes com melhor benefício no controle da dor neuropática em pacientes com lesão medular (Guy S, 2014). Dentre as drogas antidepressivas, tem-se os antidepressivos tricíclicos como a Amitriptilina (10 a 150 mg/dia), Nortriptilina (10 a 150 mg/dia), Imipramina (25 a 300 mg/dia, em geral 25 a 75 mg é suficiente), Duloxetina (60 mg/dia, não se observa benefício com doses superiores a 60 mg), dentre outros. Deve-se observar os efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos relacionados à sonolência, aumento do apetite, alteração vesical e cardiovasculares (taquicardia e prolongamento do intervalo QTc).

Sabe-se que as citocinas como TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8 estão implicadas na dor neuropática e na dor nociceptiva inflamatória. Estudo sugere que o seguimento laboratorial e clínico dos pacientes com mielopatia pelo HTLV evidenciando aumento dessas citocinas inflamatórias no sangue e no líquido, talvez esteja correlacionada com o aumento da carga proviral do HTLV, com o aumento da expressão viral e com a ocorrência da dor. Em alguns estudos foi relatado alívio temporário da dor nos pacientes que apresentaram melhora clínica após pulsoterapia com altas doses de corticoide para tratamento da mielopatia pelo HTLV, porém são necessários mais estudos elucidativos (Castro-Costa CM, 2009).

Para conseguir melhor eficácia na terapêutica farmacológica, pode-se associar o tratamento não-medicamentoso. Esse tratamento consiste na abordagem psicoterápica, fisioterápica, acupuntura, relaxamento e hipnose, dessa forma, contribuindo na promoção do bem-estar, melhoria dos distúrbios de comportamento associado à dor crônica (ansiedade e depressão) e, conseqüentemente, refletindo de forma positiva na qualidade de vida desses pacientes (Chen H, 2004). Estudo com a realização de exercícios de Pilates em pacientes com mielopatia pelo HTLV observou melhora da lombalgia e da qualidade de vida nesses pacientes (Borges J, 2014).

Em casos de dores refratárias, pode-se realizar também terapêutica invasiva, como bloqueios neuromusculares, cordotomia, mielotomia, dentre outros (Chen H, 2004).

Conclusão

A dor crônica permanece um desafio tanto para o paciente com mielopatia pelo HTLV, por estar associado à incapacidade funcional, quanto ao profissional de saúde, pela dificuldade no diagnóstico e no tratamento da dor. É necessária atenção especial para essa importante complicação na mielopatia pelo HTLV-1, com o objetivo de oferecer tratamento adequado favorecendo a reabilitação e, conseqüentemente, melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Aspectos da reabilitação no paciente com mielopatia associada ao HTLV-1

Ana Paula Flôr Alves Nepomuceno

Cynthia Maris Lemes Ponzó Ribeiro

Gabriela Afonso Galante Maia

Priscilla Dall’Agnol

Gustavo Corrêa Netto de Melo

João Gabriel Ramos Ribas

Introdução

A mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraplegia espástica tropical (HAM/TSP) é uma doença progressiva, geralmente de evolução lenta, que acomete de 1% a 5% dos indivíduos portadores do vírus (Proietti, 2006; Castro-Costa et al, 2005; Ribas et al, 2002). O desenvolvimento dos sintomas pode estar relacionado à carga viral, à forma de transmissão e às respostas imunológicas de cada indivíduo (Daenke et al, 1990). Um pior prognóstico é observado quando o início dos sintomas ocorre em uma idade inferior a 20 anos ou superior a 50 anos (Veronesi et al, 2000; Olindo et al, 2006; Carod-Artal, 2007).

O quadro clínico dos pacientes é variável e os principais sinais e sintomas apresentados são: diminuição da força muscular associada à sensação de peso e espasticidade em membros inferiores, alterações sensitivas, esfínterianas e disfunção erétil (Leite, 2003). A dor lombar também é uma manifestação comum, tendo sido incluída como critério diagnóstico (World Health Organization, 1989; Mendes, 2013) (ver também capítulo 10).

Na fase inicial da patologia geralmente observa-se maior alteração da força muscular em região proximal de membros inferiores. O envolvimento dos membros superiores é pouco comum e, quando ocorre, demanda investigação de outras causas etiológicas. As sensibilidades táteis, nociceptiva e vibratória são mais comprometidas e são frequentes as queixas disestésicas. O distúrbio vesical é de característica precoce e é a principal queixa dos pacientes, seguido pela dificuldade de locomoção (Franzoi et al, 2005; Carod-Artal, 2007; Champs, 2010).

Todas essas alterações causam perdas funcionais para a execução das atividades de vida diária e de locomoção, apresentando grande impacto na participação social e na qualidade de vida do indivíduo e da sua família (Bampi, 2008).

A abordagem funcional, sobretudo dentro de um contexto de reabilitação, é de fundamental importância para se reduzir os riscos de complicações, favorecer a independência e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Programa de Reabilitação

As principais metas da reabilitação são melhorar a qualidade de vida e manter a autonomia do indivíduo nas atividades de vida diária e na locomoção. Para se alcançar esse objetivo, deve-se dispor de uma equipe interdisciplinar que atuará, conjuntamente, em todas as suas etapas (Campos da Paz, 2002).

A ação integrada de médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, professores de educação física, nutricionistas, pedagogos, assistentes sociais e de outros profissionais contribui para o estabelecimento do prognóstico físico-funcional e permite uma melhor abordagem aos pacientes.

Estabelecidos os objetivos do programa de reabilitação, o paciente e seus familiares devem ser esclarecidos sobre a patologia, sua forma de transmissão, o prognóstico neurológico-funcional e as possíveis complicações, como o comprometimento renal, encurtamentos musculares e deformidades articulares. As úlceras por pressão são raras, mas também podem acometer pacientes numa fase mais avançada. É importante a prevenção dessas complicações, com a orientação de exercícios, cuidados posturais e a reeducação vesical e intestinal.

As questões psicossociais são avaliadas individualmente, considerando-se sua rede de suporte familiar, sua capacidade de reinserção às atividades sociais e no mercado profissional.

Dentre as propostas do programa também deve estar o incentivo à integração do paciente às atividades sociais e comunitárias. Essa abordagem pode ser iniciada dentro do próprio ambiente hospitalar, através de momentos que propiciem o convívio direto com outros pacientes que apresentem dificuldades semelhantes. Em seguida, a abordagem pode ser ampliada para atividades de socialização na comunidade, pois isso auxilia o processo de enfrentamento.

O papel da fisioterapia e da terapia ocupacional no programa de reabilitação

O fisioterapeuta e o terapeuta ocupacional devem, através de uma avaliação física e funcional, identificar os principais fatores limitantes e o potencial a ser desenvolvido, considerando o caráter progressivo da patologia. O estabelecimento de um programa de exercícios e treino funcional é importante para se prevenir complicações, melhorar o autocuidado, promover a independência nas atividades de vida diária e na locomoção. Nem

sempre a independência pode ser alcançada e, nesses casos, a participação da família é essencial para se garantir o sucesso da reabilitação.

Avaliação física e funcional

A avaliação física e funcional visa a identificar a função motora, os encurtamentos musculares, as deformidades articulares, a presença de dor e a capacidade funcional nas atividades de vida diária e na locomoção.

O tônus muscular pode ser classificado pela escala de Ashworth modificada (Bohannon et al, 1987), a força muscular pelo teste manual (American Spinal Injury Association, 2011; Hislop et al, 2008), a sensibilidade pela padronização da ASIA quando a lesão neurológica tem uma característica transversa (American Spinal Injury Association, 2011), reflexos osteotendinosos pela escala de Meythaler (1999) e as amplitudes articulares através da goniometria passiva (Magee,2005).

É importante determinar se a natureza da dor é neuropática ou nociceptiva analisando sua localização, intensidade, característica, irradiação, fatores atenuantes e agravantes e duração. É indicado o uso da escala visual analógica para notificação da intensidade da dor (Wallace, 2005) e a escala LANSS (The Leeds Assessment of Neurophatic Symptoms and Signs) para diferenciação entre dor nociceptiva e neuropática (Schestatsky et al, 2011).

A determinação da capacidade funcional de cada indivíduo pode ser realizada de forma objetiva, utilizando-se a Escala Expandida do Estado de Incapacidade/EDSS (Kurtzke, 1983; Araújo, 1995), Medida de Independência Funcional/FIM (Riberto, 2004), Índice de Barthel (Mahoney e Barthel, 1965), entre outras escalas.

A avaliação observacional do padrão de marcha e as medidas de parâmetros quantitativos, tais como potencial (distância máxima percorrida) e velocidade devem ser mensuradas, já

que apresentam uma forte correlação com sua capacitação funcional (Van Hedel et al, 2009; Lannes, 2006). Julgamos importante o registro da marcha em vídeo, o que possibilita o acompanhamento longitudinal das modificações ocorridas com a evolução da doença.

É importante a detecção de fatores que possam limitar a participação ativa do indivíduo nas atividades do dia a dia, em sua residência e na comunidade, como barreiras arquitetônicas, dificuldades de transportes e enfrentamento (De Carlo, 2007).

Programa de exercícios

O programa de exercícios deve ser desenvolvido de acordo com os dados obtidos na avaliação física, respeitando o potencial funcional do indivíduo. É essencial que ele seja objetivo e de fácil reprodutibilidade para favorecer a adesão do paciente.

Objetiva prevenir e tratar limitações articulares, potencializar a função física, reduzir fatores de risco ligados à saúde e otimizar seu preparo físico proporcionando sensação de bem estar. Os tipos de intervenções podem incluir exercícios de flexibilidade e de mobilização articular, de desempenho muscular (treino de força e resistência à fadiga), condicionamento aeróbico, exercícios de equilíbrio e percepção corporal (Basmajian, 1990; Kisner, 2009).

A mobilização passiva e o alongamento muscular são manobras terapêuticas que visam a manter a integridade articular e a flexibilidade muscular, favorecer a dinâmica circulatória, reduzir a dor e, em alguns casos, diminuir temporariamente o tônus (Frank et al, 1984; Lapidés et al, 1972, Kisner, 2009). O exercício passivo é executado quando não há movimentação voluntária em um segmento. Os alongamentos musculares podem ser breves (em segundos) ou sustentados. Sugere-se que os alongamentos sustentados dos tecidos moles, através de um adequado posicionamento articular, sejam mais efetivos na

prevenção de contraturas musculares, quando comparados com alongamentos breves, usualmente realizados (Farmer, 2001; Harvey, 2002 e 2009). Por este motivo, os pacientes já restritos em cadeira de rodas são orientados a atentarem-se ao correto posicionamento no leito, com ênfase no decúbito ventral, e em cadeira de rodas, o que auxilia na prevenção dos encurtamentos musculares e deformidades. Os exercícios passivos e de alongamento muscular são amplamente utilizados, principalmente por causa da sua simplicidade, no entanto, não há evidências científicas dos seus benefícios (Prabhu, 2014; Harvey, 2009).

O exercício ativo-assistido é indicado sempre que um grupo muscular apresentar força insuficiente para realizar o movimento em toda a sua amplitude e objetiva manter a força muscular existente e preservar o arco do movimento (Frank et al, 1984; Veronesi et al, 2000).

Os exercícios ativos livres e resistidos são indicados para melhorar o uso integrado da força e da resistência muscular durante movimentos funcionais e para potencializar o desempenho físico (Kisner 2009). Fadiga e fraqueza muscular são sintomas frequentes, que interferem na execução das atividades do dia a dia e em seu bem-estar físico. Não há evidências na literatura quanto à prática de exercícios resistidos em pacientes com HTLV1, porém, em patologias similares, observa-se que um programa de treinamento de resistência muscular e aeróbica, de intensidade leve a moderada, pode melhorar a fraqueza muscular, reduzir a fadiga e aumentar a qualidade de vida (Andrews, 2013). O programa pode incluir uma frequência semanal de 2 a 3 vezes em dias alternados, consistindo de 1 a 3 séries de 10 a 15 repetições, num total de 8 a 10 exercícios com ênfase nos grandes grupos musculares.

A atividade aeróbica deve ser sugerida de acordo com o desempenho funcional do indivíduo. Em estágios iniciais da patologia recomendam-se caminhada em terrenos planos, esteira e bicicleta ergométrica, enquanto em fases mais avançadas, indicam-se o

condicionamento físico em cadeira de rodas, cicloergômetro e atividades aquáticas. A intensidade do exercício aeróbico deve variar entre 50% a 85% da frequência cardíaca de reserva, com monitorização através da percepção subjetiva de esforço, frequência cardíaca e escala de Borg (ACSM, 2009).

A hidroterapia também tem sido empregada como auxiliar no tratamento da dor e na redução dos níveis de fadiga em pacientes com patologias similares (Andrews, 2013).

Os pacientes são aconselhados quanto à importância de uma relação adequada entre o programa de exercícios e períodos de repouso, considerando-se os riscos da fadiga excessiva (Veronesi, 2000).

Apesar de não evitarem a progressão da patologia, os exercícios podem melhorar a capacidade funcional do paciente, principalmente na realização das atividades de vida diária, enquanto ele mantiver força muscular compatível (Basmajian et al, 1990; O'Sullivan et al, 2001).

Atividades de vida diária e funcionais

Muitos pacientes, equivocadamente, valorizam mais a prática dos exercícios do que a participação em suas atividades cotidianas. É importante que eles sejam orientados a se manterem dispostos a participar das atividades de vida diárias (AVDs), pois esta é a melhor forma de se preservar a sua capacidade funcional e força muscular.

A perda da independência nas AVDs começa a ocorrer em decorrência da progressão da patologia, naqueles pacientes que apresentam uma maior fraqueza muscular em membros inferiores. As AVDs mais comprometidas estão relacionadas à higiene corporal, ao autocuidado e vestuário, e se tornam mais evidentes quando a perda de equilíbrio e forte espasticidade em membros inferiores impossibilitam o ortostatismo. Em relação à

mobilidade no leito, a principal dificuldade é deitar-se e levantar-se de uma cama (Coutinho et al, 2011). Observa-se também que alguns indivíduos podem necessitar de auxílio nas transferências.

É importante acompanhar o desempenho dos pacientes durante as AVDs e, se necessário, treinar e indicar um posicionamento mais adequado e até mesmo o uso de adaptações que favoreçam a sua independência (tábua de transferência, gancho, calçadeira e bucha com cabo alongado). Se o paciente for incapaz de executar as tarefas sozinho e com segurança, deve ser realizado o treinamento com um familiar ou um cuidador.

Locomoção

O curso natural da doença é muito variável, assim como o aparecimento de sintomas que interferem no desempenho da marcha. Os seguintes fatores estão associados a uma progressão mais rápida da incapacidade na marcha: idade igual ou superior a 60 anos; espasticidade em membros inferiores; limitações de amplitudes articulares em membros inferiores; lesão em nível torácico; necessidade de auxílio locomoção em menos de três anos após o início dos sintomas (Champs, 2013).

Segundo Olindo et al (2006), há em média um intervalo de oito anos entre o aparecimento de dificuldades para a marcha (necessidade de auxílio locomoção) e a dependência de uma cadeira de rodas. Quando esta dificuldade aparece em até três anos de evolução da doença, observa-se uma dependência de cadeira de rodas em aproximadamente 14 anos. Já pacientes que necessitam de auxílio locomoção mais tardiamente, poderão demorar até 24 anos para a perda total da marcha. Champs e col. encontraram um intervalo de 22 anos, em média, entre o aparecimento dos primeiros sintomas e a dependência da cadeira de rodas.

A perda progressiva da força muscular em membros inferiores, mais evidentes em musculatura proximal, as alterações da sensibilidade, o aumento da espasticidade, os encurtamentos musculares e as alterações posturais interferem diretamente no desempenho de marcha do indivíduo, com aumento do risco de quedas.

A funcionalidade da marcha, segundo Franzoi (2007), está fortemente relacionada à força dos flexores plantares e dos extensores de joelhos. Conforme se observa na prática clínica, o desenvolvimento lento da incapacidade pode ser justificado pelo fato desses grupos musculares manterem-se fortes por um período maior de tempo que a musculatura do quadril. A fraqueza muscular proximal, observada precocemente, resulta no arrastar dos pés, mesmo quando a força muscular do tornozelo é funcional. Por esse motivo, geralmente não há indicação de órteses em tornozelos.

A alteração da sensibilidade tátil e proprioceptiva, esta em menor frequência, pode influenciar no déficit de equilíbrio dinâmico observado em alguns pacientes.

A espasticidade, geralmente adutora e extensora, pode prejudicar o desempenho de marcha em fases iniciais da doença, quando a força muscular está menos comprometida. Porém, em estágios mais avançados, com fraqueza muscular mais evidente, ela pode auxiliar o paciente a assumir a posição ortostática e facilitar a marcha com algum tipo de apoio, até que esta se torne extremamente difícil, instável ou mesmo impossível.

O uso de medicamentos ou a aplicação de toxina botulínica podem ser auxiliares no tratamento da espasticidade e, em alguns casos, a sua utilização pode melhorar o desempenho para a marcha. Contudo, essa indicação deve ser feita com cautela, sobretudo naqueles casos em que a musculatura já apresenta fraqueza acentuada e o paciente utiliza a espasticidade para manter a marcha.

O aumento da espasticidade associada à fraqueza muscular progressiva contribui para o aparecimento de encurtamentos musculares e restrições articulares, que podem interferir negativamente na marcha. As alterações posturais mais comuns em posição ortostática são a anteriorização da cabeça e do tronco, flexão dos quadris e dos joelhos e redução do ângulo do tornozelo (Macedo et al, 2013).

Associada a essas alterações há uma alta prevalência de quedas em indivíduos deambuladores com HTLV1 (Facchinetti et al, 2013). Os episódios de quedas são mais frequentes em pacientes com marcha comunitária e praticantes de atividade física regular. Sugere-se que por serem mais ativos, estão mais susceptíveis a situações de risco. Na prática clínica, observa-se também alto índice de quedas em indivíduos com marcha domiciliar mais restrita, com dificuldades de aceitação do auxílio locomoção.

Em relação ao padrão da marcha, este geralmente é caracterizado por déficit de equilíbrio dinâmico, diminuição da cadência, da velocidade, do comprimento do passo e frequente aumento do gasto energético, evidenciado pelo esforço e pela fadiga observados durante a prática.

Na fase de balanço, observa-se o arrastar de antepés, a diminuição da flexão de joelhos e quadris, com os membros inferiores tendendo à adução e rotação interna das articulações coxofemorais e inclinação anterior do tronco. Na fase de apoio, o paciente apresenta comprometimento dos três rolamentos dos tornozelos, uma postura em eversão da articulação subtalar e discreto valgo de joelhos. Nota-se que em todo o ciclo da marcha os joelhos e quadris são mantidos em semiflexão (Figuras 1 e 2).



*Figura 1 – Registro fotográfico da marcha
– Vista lateral*



*Figura 2 – Registro fotográfico da marcha
– Vista anterior*

Com a progressão da doença, a indicação do auxílio locomoção é necessária. Este deve ser feito sempre com o intuito de melhorar o padrão de marcha, diminuir o risco de quedas, a sobrecarga articular, o gasto energético e a fadiga. Há necessidade de treinar o uso do auxílio locomoção em terrenos planos e irregulares com objetivo de melhorar o desempenho na marcha e facilitar a transposição de obstáculos. A maioria dos pacientes demonstra uma resistência quanto a sua utilização, optando por apoiar-se em móveis e em paredes em seu domicílio. Quando não é mais possível a marcha funcional, os pacientes recebem a indicação de cadeira de rodas e são treinados quanto à forma correta de utilizá-la. Geralmente não alcançam uma independência no uso deste recurso, necessitando de auxílio em sua condução. Essa dependência está relacionada à idade, pacientes do sexo feminino e forte espasticidade em membros inferiores.

Alguns indivíduos preferem permanecer restritos a sua residência que realizar uma marcha domiciliar mais limitada (Perry et al, 1995). A aquisição da cadeira de rodas é postergada até a marcha tornar-se extremamente difícil e instável.

Considerações sobre a dor crônica (ver também capítulo 13)

Diversos autores avaliaram a dor crônica em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 e verificaram que esta é altamente prevalente nessa população, principalmente em região lombar e membros inferiores de caráter nociceptivo e neuropático. A dor nociceptiva se deve a anormalidades músculo esqueléticas relacionadas à doença, enquanto a dor neuropática está associada à lesão de tecidos nervosos. Champs (2010) identificou que a dor neuropática foi mais frequente em membros inferiores e a dor nociceptiva em região toracolombar.

Há uma correlação inversa entre a duração da doença e o tipo de dor. Indivíduos com déficits neurológicos mais avançados apresentam a dor neuropática de forma predominante, enquanto aqueles com déficits motores menores têm, principalmente, características de dor nociceptiva (Netto e Brites, 2011). No estudo de Castro-Costa, cerca de 60% dos pacientes já se queixavam de dor na fase inicial da doença, 18% dos pacientes apresentaram dor de característica mista (neuropática e nociceptiva) em diferentes fases de progressão da patologia. A dor neuropática foi predominante e esteve associada a um maior grau de incapacidade motora.

A dor lombar é uma queixa importante dos pacientes e uma das principais causas de limitação e perda funcional. Segundo Tavares (2009), a dor lombar está associada à sobrecarga na região lombar, principalmente pelas alterações posturais e na marcha.

Fatores agravantes mais frequentemente relatados foram movimento, mudança climática para baixa temperatura, permanência em determinada posição e esforços físicos.

As orientações posturais durante a execução das AVDs e durante a deambulação são essenciais para a sua prevenção. O uso inadequado ou a ausência de um auxílio locomoção podem favorecer a sobrecarga articular e, conseqüentemente, intensificar a queixa de lombalgia. A prevenção é primordial. Portanto, sugerimos o uso de medidas de proteção articular e de um auxílio locomoção adequado.

O uso de drogas analgésicas, repouso e a prática de exercícios de alongamento e fortalecimento para os músculos estabilizadores da coluna lombar podem ser empregados. Por outro lado, a dor neuropática é tratada principalmente com anticonvulsivantes como a carbamazepina, gabapentina, pregabalina e antidepressivos como a amitriptilina (Saulino, 2014).

Terapias não farmacológicas como Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) e acupuntura vêm sendo utilizadas com frequência tanto para a abordagem da dor neuropática quanto da dor nociceptiva, mas os seus benefícios ainda não estão totalmente esclarecidos (Cochrane, 2014 – Kelechi e Jharna).

Conclusão

A abordagem funcional é imprescindível e o ideal é que seja feita dentro do contexto da reabilitação, pois a atuação da equipe interdisciplinar contribui para o esclarecimento do diagnóstico, prognóstico e das complicações decorrentes da patologia.

A compreensão e aceitação desses fatores pelo paciente e pelos familiares facilitam a sua adesão às propostas feitas pela equipe, estimula sua independência, a participação social, o

retorno às atividades ocupacionais e a melhoria da sua qualidade de vida, transformando-o em agente de sua própria saúde.

É sugerida a realização de revisões ambulatoriais do paciente pela equipe, com o objetivo de acompanhar as mudanças de seu quadro físico e funcional e propor adaptações, à medida que se fizerem necessárias.

A inexistência, até o momento, de um tratamento que impeça a evolução da doença e a alta morbidade provocada pelas alterações neurológicas determinam a necessidade de intervenções abrangentes, voltadas para as demandas desses pacientes.

Manifestações oftalmológicas na infecção por HTLV-1

Sonia Regina Almeida Alves Pinheiro

Introdução

Os retrovirus foram identificados no início dos anos 70 (Temin & Mizutani, 1970) mas a associação com doença humana não era conhecida até que o HTLV-1 (vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1) foi identificado como agente causal da ATL - leucemia/linfoma de células T (Poiesz et al, 1980; Hinuma et al, 1981; Yoshida et al, 1984). Posteriormente, vários autores relacionaram-no à HAM/TSP - mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (Gessain et al, 1985; Osame et al, 1986) e à uveíte (Mochizuki et al, 1992 a,b,c).

A uveíte por HTLV-1 (HAU) foi estabelecida através de uma série de estudos em áreas endêmicas ao sul do Japão. Relatos de casos clínicos provenientes desta região sugeriam possível associação entre os portadores do HTLV-1 e várias manifestações oculares (Ohba et al, 1989). No início dos anos 90, Mochizuki e colegas detectaram partículas de DNA proviral e mRNA do HTLV-1 em tecidos oculares e partículas de clones de células T (TCC) no humor aquoso de pacientes com uveíte (Mochizuki et al, 1992 a,b,c.)

Além da uveíte, encontramos relatos de outras manifestações oculares ligadas ao vírus HTLV-1: alterações neuro-oftalmológicas como diplopia transitória (Arimura et al, 1987), vasculite retiniana (Levy-Clarke et al, 2002; Merle et al, 2005), infiltração tumoral do olho e órbita em pacientes com ATL (Lauer et al, 1988; Ohba et al, 1989); vasculite retiniana,

degeneração retinocoroidiana e ceratoconjuntivite sicca em pacientes com HAM/TSP (Nakao et al, 1989; Merle et al, 1996) e patologias corneanas (Buggage, 2003).

Embora a maior parte do conhecimento sobre as alterações oftalmológicas relacionadas ao vírus HTLV-1 seja proveniente de artigos japoneses, que têm a mais alta taxa de incidência de uveíte associada ao HTLV-1 (HAU) no mundo, várias outras doenças oculares relacionadas ao HTLV-1 foram descritas em pacientes de outras áreas endêmicas, geneticamente e geograficamente, distantes do Japão.

Epidemiologia

A infecção pelo HTLV-1 apresenta uma distribuição geográfica ímpar e está presente na Melanésia, ilhas do Caribe, América Central, América do Sul e África Central. Estima-se que cerca de 20 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo atualmente (Watanabe, 2011). Este vírus está etiológicamente ligado à uveíte nas áreas endêmicas no Japão e é preocupante em outras partes do mundo (Yoshimura et al, 1993; Takahashi et al, 2000; Merle et al, 2002; Pinheiro et al, 2006; Miyanaga et al, 2009).

A prevalência de HAU em áreas endêmicas no Japão (Sul) varia de 35,4 a 44,8% (Mochizuki et al, 1992) enquanto nas áreas não endêmicas (região central do Japão) (Goto et al, 1994) foi encontrado apenas 9,5% de HAU entre os pacientes HTLV-1 soropositivos e 3,8% de soropositividade para o HTLV-1 entre os pacientes portadores de uveíte endógena, não causadas pelo HTLV-1. Acredita-se numa influência ambiental e hereditária no desencadeamento de HAU, pois vários pacientes soropositivos eram procedentes do sul do Japão. Um estudo multicêntrico japonês, envolvendo 41 instituições médicas e 3060 pacientes durante o ano 2002 (Goto et al, 2007), encontrou 1,1% de HAU.

A soroprevalência do vírus HTLV-1 na população japonesa está diminuindo (Iwanaga et al, 2009; Miyanaga et al, 2009; Hikita et al, 2012) com consequente reflexo nos casos de HAU. Por outro lado, analisando a distribuição por idade, estudos mostram que a soroprevalência do HTLV-1 tem aumentado com a idade (Yoshimura et al, 1993; Takahashi et al, 2000; Miyanaga et al, 2009). Embora a idade de aparecimento da HAU seja geralmente após os 16 anos de idade, Ikeda et al, (1997) relataram a presença de HAU em cinco crianças de 3, 8,10 e 14 anos, com quadro clínico similar ao dos adultos.

Quanto ao sexo, alta prevalência de HAU foi encontrada em mulheres após os 40 anos de idade, provavelmente pelo fato do vírus HTLV-1 ser transmitido por linfócitos infectados no esperma, podendo contribuir para mais alta prevalência da doença em mulheres que em homens (Yoshimura et al, 1993; Takahashi et al, 2000; Miyanaga et al, 2009). A doença no sexo masculino afeta geralmente pacientes dos 20 aos 49 anos.

Quanto a prevalência de HAU em diferentes partes do mundo, a prevalência de HAU na Martinica (Merle et al, 2002) e no Brasil (Yamamoto et al, 1999; Pinheiro et al, 2006) são mais baixas que no Japão.

Estudos soro-epidemiológicos de grupos de alto risco (Gabbai et al, 1993; Cortes et al, 1989) e doadores de sangue de diferentes partes do Brasil (Ferreira et al, 1995; Proietti et al, 1994) mostram, relativamente, altas taxas de soroprevalência do HTLV-1 quando comparada com áreas não endêmicas como os Estados Unidos da América. Pinheiro et al (1994) estudaram 53 pacientes portadores de uveíte de causa indeterminada na cidade de Belo Horizonte, encontrando 3,6% de soropositividade para o HTLV-1 entre os estudados; enquanto Yamamoto et al (1994) na cidade de São Paulo no mesmo ano, estudaram 98 pacientes com uveítes e não encontraram nenhum paciente portador do HTLV-1.

Yamamoto et al (1999) repetiram o estudo em 53 pacientes com uveítes de etiologia

indeterminada e em 105 doadores de sangue, encontrando apenas um paciente (1,9%) com HAU entre os pacientes com uveítes e nenhum caso entre os doadores de sangue. Apesar das amostras estudadas serem pequenas, parece que nestas cidades (Belo Horizonte e São Paulo), regiões de média endemicidade, onde foram realizados os estudos, existe uma baixa prevalência de uveíte e HTLV-1. Já na cidade de Salvador onde a prevalência do vírus HTLV-1 é muito alta, Rathsam-Pinheiro et al (2009) observaram 2,8% de uveítes e 36,4% de ceratoconjuntivite sicca em 90 portadores assintomáticos e 50 pacientes com HAM/TSP.

Estudos em portadores assintomáticos do HTLV-1 foram realizados por Moraes Jr et al (1995) na cidade do Rio de Janeiro e Yamamoto et al (1996) na cidade de São Paulo. Moraes Jr estudou 10 portadores e encontrou três pacientes com vasculite e exsudação em retina periférica, um com síndrome de Sjögren e um paciente com ceratite intersticial. Yamamoto estudou 108 portadores e observou apenas três (2,8%) pacientes com uveíte branda e três (2,8%) pacientes com ceratoconjuntivite sicca. Em outro estudo, em 105 doadores de sangue, Yamamoto et al (1999) encontraram 3 (2,8%) casos de uveítes, mas por diversas razões não os consideraram como HAU. Como a epidemiologia do vírus HTLV-1 é ainda pouco conhecida entre nós, faz-se necessário a condução de outros estudos para melhor estabelecer as correlações entre o HTLV-1 e as uveítes de causa indeterminada em nosso meio.

Manifestações oftalmológicas

Uveíte é uma doença inflamatória que acomete os tecidos intraoculares (Forrester, 1991) com risco para a visão e é, a terceira causa de cegueira nos países desenvolvidos. A etiologia das uveítes pode ser infecciosa e não infecciosa, dependendo do padrão genético da população e da prevalência do agente patogênico na região. Clinicamente, em

aproximadamente 30% dos casos a etiologia não é definida, apesar de uma pesquisa clínica-laboratorial cuidadosa.

O comprometimento ocular pode ser a primeira manifestação da infecção pelo HTLV-1 além de sinais e sintomas neurológicos e reumatológicos (Poetker et al, 2011).

O principal sintoma de HAU como manifestação inicial são as queixas de visão embaçada e percepção de moscas volantes de início agudo ou subagudo. Sensação de corpo estranho, prurido ocular, dor ocular e vermelhidão, são outros sintomas. Estes sintomas são comuns em todas as regiões geográficas, segundo relatos no Japão, Brasil e Martinica (Yoshimura et al, 1993; Merle et al, 2002; Pinheiro et al, 2006). O curso clínico das uveítes pode ser lentamente progressivo e persistir por longos períodos a menos que tratadas.

Yukawa et al (2006) mediram o potencial visual evocado por padrão reverso e observaram retardo no pico de latência da onda P100 em 17,4% dos pacientes com HAU. O achado sugere comprometimento do trato óptico.

Quanto à classificação anatômica das uveítes, de acordo com o critério do IUSG (International Uveitis Study Group) a maioria dos pacientes (57,4%) apresenta uveíte intermediária com moderada ou grande opacidade vítrea. A opacidade vítrea, geralmente é o achado principal e pode estar acompanhado por irite e vasculite retiniana leves, sem lesão úveo-retiniana (Yoshimura et al, 1993). O acometimento ocular da HAU pode ser uni ou bilateral (Yoshimura et al, 1993; Merle et al, 2002; Pinheiro et al, 2006).

HAU pode também se apresentar como uma uveíte anterior (17,6%), uveíte intermediária com opacidades vítreas membranosas e vasculite retiniana (57,4%), uveíte posterior (17,0%) e panuveíte com lesões retinocoroidianas (exsudatos e hemorragias) (5,1%) (Mochizuki et al, 1996).

Moraes Jr. et al (1999) estudando 74 pacientes, encontraram 11% de precipitados ceráticos (uveíte), 23,5% de alteração do epitélio pigmentado da retina, 11,8% de embainhamento vascular retiniano e 5,9% de haze vítreo.

A associação entre HAU e doença de Graves é relatada, com a HAU ocorrendo após o início da doença de Graves em todos os casos (Yamaguchi et al, 1994). Estudo mais recente (Miyanaga et al, 2009) relatou incidência semelhante de HAU após doença de Graves como relatado por Yamaguchi et al, 1994..

HAU tanto pode estar associada a portadores de doença neurológica (HAM/TSP) como apresentar-se isolada em portadores assintomáticos do vírus HTLV-1 (Pinheiro et al, 1996; Yamamoto et al, 1996). Não há relato de HAU associado com ATL.

Portadores de TSP/HAM e ATL parecem estar mais associados com ceratoconjuntivite sicca que com a HAU como mostra Yokoo et al, (1997) que observaram 50% de ceratoconjuntivite sicca em quatro pacientes com ATL e 27,5% em 11 pacientes com TSP/HAM. Os mesmos autores encontraram apenas 9% de opacidades vítreas (uveíte) entre aqueles com TSP/HAM. Moraes Jr et al (1995) encontraram dentre 17 pacientes com TSP/HAM, 23,5% de alteração no filme lacrimal (BUT), em comparação com 18,2% no grupo soropositivo assintomático (sem TSP/HAM), indicando uma agressão frequente do vírus no sistema lacrimal.

Uma coorte aberta, iniciada em 1997 e previsão de término em 2017, está em andamento na cidade de Belo Horizonte, desenvolvida pelo GIPH (Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV). Estão sendo acompanhados ex-doadores de sangue e pacientes com HAM/TSP. Até o momento, ceratoconjuntivite sicca (CCS) foi mais a alteração ocular mais observada nos pacientes com HAM/TSP (54,5%) que nos indivíduos soropositivos

assintomáticos -grupo de ex-doadores de sangue-(21,0%). ($p < 0,001$). Um caso (1,82%) de HAU foi encontrado entre os pacientes com HAM / TSP e quatro casos (1,93%) somente entre os ex-doadores soropositivos. Um caso tinha vasculite e opacidades vítreas e os outros tinham células e opacidades vítreas semelhantes a snowballs. (Pinheiro et al, 2006)

Hajjar et al (1995) encontraram 78 % de ceratoconjuntivite sicca em 54 portadores do vírus HTLV-1. Hipossecreção lacrimal foi observada em 79% dos casos, e defeito na qualidade da película lacrimal medida pela fluoresceína e / ou rosa bengala foi encontrada em 83% dos casos.

Merle et al (1996) estudaram 93 pessoas portadoras do vírus HTLV-1, divididos em 70 pacientes com HAM/TSP e 23 portadores assintomáticos. A ceratoconjuntivite sicca foi observada em 48,4% dos casos. A maioria pertencente à síndrome de Sjögren confirmada por biópsia de glândula lacrimal. A uveíte (HAU) foi observada em 15 pacientes (16,1%) assim distribuídos: uveíte anterior (86,6%), vitreíte (73,3%), hiperemia papilar (53,3%) acompanhada por úveo-papilite e panuveíte (40%). Sinéquias posteriores, snowbanking periférico, lesões exsudativas, hemorrágicas ou focos de coriorretinite não foram encontrados. Altos níveis de HTLV-1 foram detectados no humor aquoso de três pacientes com uveítes.

A associação de HAU - uveíte anterior com a síndrome de Sjögren (SS) foi relatada por Pinheiro et al (1995) no Brasil, em uma paciente portadora de TSP/HAM e artrite reumatóide. A associação de SS e doença de Behçet em paciente com HAM/TSP foi relatada por Kanazawa et al (1993).

Ocorrência simultânea de HAM/TSP, HAU e ATL “smouldering” foi descrito por Gonçalves et al (1999) em uma paciente de 27 anos que preencheu os critérios para

HAM/TSP precocemente aos 24 anos. Concomitante desenvolveu HAU com opacidades vítreas e baixa súbita da visão, e, posteriormente, apresentou lesões dermatológicas do tipo acantose nigricans e 1% de linfócitos tipo “flower cells” no sangue periférico.

A ceratoconjuntivite sicca (CCS) ou olho seco expressa uma disfunção lacrimal. A síndrome do olho seco está associada à relação entre produção de lágrima e manutenção da superfície córneo-conjuntival, manifestando-se por erosões punctatas superficiais, filamentos corneanos, placas mucosas, defeitos epiteliais e amolecimento corneano. Muitas hipóteses tentam explicar o desenvolvimento destas anormalidades da superfície córneo conjuntival e baseiam-se na dissecação, evaporação, lubrificação, metaplasia celular, alterações hormonais e infecções associadas.

Os sintomas da ceratoconjuntivite sicca são polimorfos e variam de intensidade de acordo com o quadro clínico, podendo ser intensos. Casos moderados de ceratoconjuntivite sicca apresentam sensação de corpo estranho, prurido, queimação e hiperemia conjuntival moderada. Os sintomas pioram à tarde e à noite e, são suaves ou ausentes logo ao despertar. São exacerbados pelo vento, fumaça e leitura prolongada.

Os sinais de ceratoconjuntivite sicca incluem um menisco lacrimal escasso ou ausente, debris e cordões mucosos no filme lacrimal pré-corneano e hiperemia discreta da conjuntiva tarsal e bulbar.

As complicações da ceratoconjuntivite sicca incluem: blefaroconjuntivite, infecção corneana (geralmente por gram-positivo), úlceras periféricas, ceratopatia em faixa, ceratinização conjuntival e corneana. Adelgaçamento corneano marginal e ocasionalmente perfuração corneana podem ocorrer devido a doença sistêmica associada. O prognóstico e qualidade de vida são guiados pela doença associada.

Opacidades corneanas centrais com adelgaçamento, ceratopatia imunoprotéica bilateral, adelgaçamento corneano periférico, cicatrizes e neovascularização têm sido observadas em portadores de ATL (Buggage et al, 2001; Merle et al, 2002). As lesões estromais se apresentam como opacidades brancacentas, confluentes, situadas na periferia corneana, com preservação da transparência no eixo visual. Geralmente os pacientes têm leucemia/linfoma de células T e elevados níveis séricos de imunoglobulinas, ou HAM/TSP com alto nível de DNA proviral.

Patogênese

Através da biologia molecular moderna (citometria de fluxo e da reação em cadeia da polimerase) avanços têm sido obtidos na patogênese da HAU. O infiltrado celular na câmara anterior do olho com HAU consiste de linfócitos com pequena proporção de macrófagos. Nenhuma célula maligna ou leucêmica foi encontrada no humor aquoso dos pacientes com HAU (Masuoka et al, 1995). A maioria das células eram células T CD3+ (Ono et al, 1997). A análise das células infiltrativas, através da reação de PCR, mostrou que o DNA proviral do HTLV-1 está presente em quase todos os pacientes com HAU, ao passo que não foi detectado em portadores de uveítes não relacionadas com o HTLV-1. Os dados sugerem que as células infectadas pelo HTLV-1 estão presentes no sítio local da HAU (Ono et al, 1997). Além disso, a expressão do mRNA viral foi detectada pela PCR transcriptase reversa nas células inflamatórias do humor aquoso. Evidência mais direta da presença do HTLV-1 na patogênese da HAU é conseguida utilizando clones de células T (TCC) derivados do fluido ocular (Sagawa et al, 1995). Através da microscopia eletrônica foram identificados TCC com partículas virais com diâmetro médio de 102 nm (Sagawa et al, 1995). A maioria dos TCC infectados pelo HTLV-1 apresenta fenótipo CD3+ CD4+ CD8+ (Sagawa et al, 1995). Os TCC infectados pelo HTLV-1 produzem quantidades

significativas de IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ e GM-CSF, que são citocinas potentes capazes de induzir respostas imunes e inflamatórias no tecido intraocular (Sagawa et al, 1995; Mochizuki, 2009). Em particular, a IL-6 é uma linfocina multifuncional típica com numerosa atividade biológica incluindo hemopoiese e resposta de fase aguda. A TNF- α parece ser a responsável pela patogênese da vasculite retiniana além de outras atividades biológicas.

Mochizuki (2009) analisou células de infiltrado ocular e observou que apesar dos linfócitos CD4 + ativados, (por autoantígenos ou agentes infecciosos), exercerem papel fundamental no mecanismo patogênico da inflamação ocular, eles podem ser regulados pelas células epiteliais pigmentadas da íris (IPE) e células epiteliais pigmentadas da retina (RPE). Apesar de terem diferentes formas de ação, IPE suprime os linfócitos T CD4 + através do contato célula-célula, e as RPE necessitam de fatores solúveis e, ambas têm a capacidade de suprimir a patogenicidade das células T CD4 + ativadas, contribuindo para a homeostase do olho.

Além das evidências imunológicas e da biologia molecular as pesquisas virológicas sustentam a patogênese da doença ocular pelo HTLV-1 em 3 pontos:

- 1- a carga proviral de HTLV-1 nos pacientes com HAU é significativamente mais alta que nos portadores assintomáticos sem uveíte (Ono et al, 1995);
- 2- a carga proviral nas células mononucleares do sangue periférico está relacionada com a intensidade da inflamação intraocular (Ono et al, 1998);
- 3- a carga proviral nos olhos de pacientes com HAU é significativamente mais alta que no sangue periférico (Ono et al, 1997)

Dados sorológicos mostram que o nível de anticorpos contra o HTLV-1 em pacientes com HAU é similar ao dos portadores de HTLV-1 assintomáticos, mas mais baixos que nos pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 (Mochizuki et al, 1992b).

Anticorpos contra o vírus HTLV-1 foram encontrados no humor aquoso de todas as amostras de pacientes com HAU. Através da citometria de fluxo observa-se que a fração CD4 encontra-se elevada enquanto que a fração CD8 encontra-se diminuída nos linfócitos periféricos dos pacientes com HAU, apesar da razão CD4/8 estar elevada no grupo com HAU quando comparado com o grupo soronegativo.

Uma alta carga proviral do HTLV-1 nas células mononucleares do sangue periférico foi encontrada nos pacientes portadores de HAM/TSP (Olindo et al, 2005) e nos pacientes com uveíte (Ono et al, 1995) , quando comparados com os portadores assintomáticos.

Juntos estes dados laboratoriais sugerem que mecanismos imunes particularmente envolvendo células T CD4+, desempenham importante papel na patogênese da HAU.

Diagnóstico

O diagnóstico de HAU deve ser baseado na soropositividade para o HTLV-1 sem evidência de doença sistêmica como ATL ou HAM/TSP e exclusão de outras uveítes com causa definida. Deve ser feita pesquisa rigorosa para excluir todas as causas de uveíte. Os pacientes com HAU não devem apresentar sintomas oftalmológicos e sistêmicos compatíveis com outros tipos de uveíte como sarcoidose, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e doença de Behçet.

Tratamento

Estudos imunopatogênicos da HAU mostraram que o componente celular é composto por células inflamatórias sem sinal de malignidade. Vários outros artigos mostram que a HAU é causada por citocinas inflamatórias produzidas pelas células T CD4+ infectadas pelo HTLV-1 que se acumulam em grande quantidade nos olhos dos pacientes. A adição de corticosteróides no meio de cultura suprime a produção desta citocinas (Sagawa et al, 1995). Portanto, o tratamento com corticosteróides é efetivo para combater a inflamação intraocular dos pacientes com HAU suprimindo a produção de citocinas.

O manejo clínico deve ser feito de acordo com o grau de inflamação ocular. HAU com discreta inflamação pode ser tratada com colírios de corticosteroide ou com anti-inflamatórios não esteróides. Injeção subtenoniana de corticosteroide deve ser utilizada nos pacientes com moderada atividade inflamatória no corpo vítreo. Se o comprometimento vítreo for intenso com vasculite retiniana o corticosteroide oral deve ser utilizado, evitando, todavia, a terapia prolongada. Na maioria dos casos a resposta terapêutica é boa e o quadro inflamatório regride completamente.

O prognóstico visual é bom apesar das recorrências em torno de 60% (Yoshimura et al, 1993). Porém, ainda existem pontos obscuros no mecanismo da HAU tais como: como a barreira hemato-ocular é quebrada pelas células CD4+ infectadas pelo HTLV-1 e porque o corpo vítreo é o principal sítio de infecção.

Manifestações dermatológicas na infecção pelo HTLV-1

Antonio Carlos Martins Guedes

Marcelo Grossi Araújo

Luiza de Queiroz Ottoni

As manifestações dermatológicas no curso da infecção pelo HTLV-1 têm sido observadas desde que se estabeleceu a relação desse retrovírus com a leucemia –linfoma de células T do adulto (ATL) (Poiesz et al,1980). Alterações dermatológicas foram também descritas em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical relacionada ao HTLV-1 (HAM/ TSP) (Hashiguchi et al,1989). Em 1990 a dermatite infecciosa foi definitivamente relacionada à infecção pelo HTLV-1 em crianças (La Grenade et al,1990). Tem sido descrita a ocorrência de dermatoses em indivíduos assintomáticos e infectados pelo HTLV-1 (Gonçalves et al, 2003; Dantas et al, 2014; Yazdanpanah et al, 2013). Foi demonstrado que doenças dermatológicas são mais comuns e mais graves em pacientes com HTLV-1. E, apesar de essas manifestações cutâneas não serem específicas para infecção por HTLV-1, sugere-se que as doenças dermatológicas podem ser um sinal de doença interna (Dantas et al 2014). As alterações cutâneas estão fortemente associadas com a infecção pelo HTLV-1 independente dos sintomas neurológicos e podem representar um sinal de alarme clínico para o diagnóstico e progressão da infecção (Okajima, et al 2013). A importância do reconhecimento das lesões cutâneas transcende o benefício para o indivíduo, entendido como tratamento e eventualmente correlação com agravos sistêmicos como aqueles descritos acima, para chegar até as medidas que poderão beneficiar a coletividade, qual seja: diagnosticar

precocemente a situação individual e adotar cuidados preventivos para se reduzir o risco de transmissão do HTLV-1.

Várias classificações já foram propostas para o entendimento das manifestações cutâneas:

Rueda & Blanck (1996) propuseram dois grupos que incluíam as lesões associadas à presença de células infectadas pelo HTLV-1 (as neoplásicas e inflamatórias não-neoplásicas) e as lesões associadas à imunossupressão, englobando as infecciosas e neoplásicas. La Grenade (2000) as divide em lesões relacionadas às doenças causadas pelo HTLV-1, lesões relacionadas à imunossupressão e lesões inespecíficas.

Nobre e colaboradores (2005), propõem uma classificação que se baseia nas duas anteriores, considerando o conhecimento atual acerca do problema, e os possíveis mecanismos envolvidos na sua patogênese. Seriam então as 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, lesões por produção de citocinas e aquelas por outros mecanismos indiretos) e lesões inespecíficas.

As alterações imunológicas em indivíduos soropositivos com dermatoses foram avaliadas por Coelho-dos-Reis et al (2013), que demonstraram que pacientes infectados pelo HTLV-1 com lesões dermatológicas tem *status* de frequência e ativação celulares e moleculares distintas quando comparados com portadores assintomáticos. Foram observadas alterações no CD4+HLA-DR+, células TCD8+, macrófagos e células NK assim como citocinas séricas CCL5, CXCL9 e CXCL10 no grupo infectado por HTLV-1 com lesões dermatológicas. Além disso, portadores HTLV-1 com lesões dermatológicas mostraram mais frequentemente carga proviral elevada comparados com portadores assintomáticos o que indica que o vírus pode estar presente numa maior frequência nesses pacientes.

Pacientes com diferentes lesões, autoimunes ou infecciosas, também demonstraram perfis imunológicos diferentes. O grupo infectado por HTLV 1 com lesões dermatológicas infecciosas apresentou uma redução estatisticamente significativo de células B, aumento da frequência de células T CD8+ e aumento da relação T/B quando comparados com o grupo de pacientes infectados por HTLV-1 com lesões autoimunes. Este grupo apresentou aumento dos níveis de CD4+, células T HLADR+. Demonstraram também um aumento estatisticamente significativo de monócitos com perfil macrofágico no grupo infectado por HTLV-1 com lesões dermatológicas quando comparado com controle não infectado com lesões cutâneas, enquanto monócitos pro-inflamatórios estão reduzidos no grupo infectado por HTLV-1 com ou sem lesões comparados com seus respectivos controles. Os níveis de NK estão elevados no grupo infectado com ou sem lesões dermatológicas, comparados com seus respectivos controles. Os níveis de NK foram estatisticamente elevados no grupo infectado com lesões cutâneas quando comparado com seus controles sem lesões. A carga proviral nos pacientes com lesões cutâneas infecciosas se correlaciona significativamente com a razão TNF α /IL-10, enquanto a mesma correlação também foi encontrada para IL-2/IL-10 e a elevada carga proviral em pacientes infectados por HTLV-1 com lesões dermatológicas autoimunes. Esses resultados sugerem um distinto perfil imunológico no sangue periférico dos pacientes infectados com lesões dermatológicas, e a natureza distinta das lesões cutâneas (autoimunes ou infecciosas) observadas nesses pacientes podem ser resultado de um desequilíbrio da resposta inflamatória sistêmica na infecção por HTLV-1.

Neste capítulo serão consideradas as manifestações cutâneas observadas nas doenças associadas à infecção pelo HTLV-1 e nos soropositivos assintomáticos. Os mecanismos envolvidos já identificados ou em estudo serão discutidos nos tópicos correspondentes.

Manifestações dermatológicas na leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL)

A ATL é forma grave de leucemia /linfoma relacionado ao HTLV-1, tem prognóstico reservado, e não responde bem aos tratamentos quimioterápicos convencionais (Lopes et al, 2006; Bittencourt et al, 2008, 2010).

As manifestações cutâneas na ATL devem ser diferenciadas de várias dermatoses, de acordo com os tipos de lesões elementares predominantes. O diagnóstico diferencial com a micose fungóide (MF) e outros linfomas cutâneos (LC), sempre deve ser feito, e os critérios para isso são bem definidos (Sanches et al, 2006; Bittencourt et al, 2008).

Embora não seja obrigatório, o comprometimento da pele ocorre em percentuais variáveis segundo o tipo de manifestação da ATL (Pombo-de-Oliveira et al, 2000). O comprometimento cutâneo ocorre entre 43 e 72% (Oshima, 2007; Bittencourt et al, 2008), tendo variado de 30 a 73% em série brasileira (Pombo-de-Oliveira et al, 2000).

É bem estabelecido que o principal critério para considerar qualquer tipo de ATL cutâneo primário é que esteja confinado na pele. Além disso, não deve haver linfocitose, hipercalcemia, envolvimento extracutâneo e 5% ou menos de células atípicas no sangue periférico. É importante avaliar se o envolvimento cutâneo é primário ou secundário visto que o comportamento e prognósticos são diferentes. Na ATL foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes com lesão cutânea primária (48 meses) e aqueles com forma secundária (7 meses) (Bittencourt 2010).

As manifestações cutâneas podem ser decorrentes da infiltração cutânea pela neoplasia, de alterações inflamatórias reativas à ATL ou de imunossupressão. Como se observa em outras doenças linfoproliferativas ou na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida, o prurido, a xerose e a ictiose adquirida podem ser sinais ou sintomas

prodrômicos, e nesse contexto devem ser valorizados (La Grenade, 2000; Nobre et al, 2005; Sanches et al, 2006). Dermatoses relacionadas à imunossupressão tais como a escabiose crostosa, herpes zoster disseminado e infecções fúngicas atípicas são descritas. (Grossman et al,1995; Nobre et al, 2005; Roberts et al, 2005). Pacientes com escabiose associada podem apresentar quadros de hiperplasia linfoide reacional que mimetizam ATL. (Bittencourt 2010)

O quadro clínico é polimorfo e, diferente dos outros linfomas de células T não relacionados ao HTLV-1 que podem comprometer unicamente a pele, na ATL as lesões cutâneas são frequentemente associadas ao comprometimento de órgãos internos (Pombo-de-Oliveira et al, 2000), exceção para as formas cutânea primária e indolente (Willenzi et al, 2005; Oshima, 2007; Bittencourt et al, 2008).

ATL aparece de diferentes formas na pele: como eritrodermia, lesões infiltradas, pápulas, nódulos, tumores ou placas. Menos comumente as lesões aparecem como placas purpúricas ou vesículas. Os tumores e nódulos aparecem mais frequentemente nas formas mais agressivas (aguda, linfomatosa e cutânea primária tumoral) (Bittencourt 2010).

Na forma subaguda, indolente ou pré-leucêmica (*smouldering*) 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 (Willenzi et al, 2005) e noutras formas da ATL, mas frequentemente são inespecíficas e respondem ao uso de cremes ou pomadas de corticóides (Pombo-de-Oliveira et al, 2000). No Brasil, lesões cutâneas foram encontradas em 67% dos casos (Pombo-de-Oliveira et al, 2000). Na forma aguda, foram descritas em 60% dos casos (Pombo-de-Oliveira, 2000), com predominância de lesões papulosas e nodulares (Nobre et al,2005). A forma crônica foi a que teve maior percentual de casos com lesões de pele (73%) na casuística brasileira

(Pombo-de-Oliveira et al, 2000). O quadro clínico é arrastado tem semelhança com a MF, podem ser observadas placas eritemato-edematosas, e eritrodermia (Nobre et al, 2005, Willenze et al, 2005).

A forma caracterizada como linfoma foi a que teve menor percentual de comprometimento cutâneo (30%) (Pombo-de-Oliveira et al, 2000). Entretanto, é a que tem manifestações mais exuberantes, com lesões extensas do tipo placas que tendem a se infiltrar formando nódulos e tumorações, além da presença de eritrodermia (Nobre et al, 2005). Lesões purpúricas cujo mecanismo é desconhecido, mas não relacionadas à trombocitopenia, já foram descritas em oito pacientes no Japão (Okada et al, 2007). Em um caso relatado, os autores admitem que as lesões sejam específicas da ATL (Okada et al, 2007). Foi relatado um caso de ATL com lesões do tipo eritema polimorfo, e o papel da quimiocina CCR4 como fator importante para o tropismo das células malignas para a pele foi considerado pelos autores (Othani et al, 2008).

A morfologia da lesão cutânea na ATL pode guardar relação com o aspecto da histologia e também com o prognóstico. (Oshima, 2007). Yamaguchi e colaboradores (2005) encontraram tempo médio de sobrevida de nove meses para pacientes com lesões nodulares, 11 meses para aqueles com pápulas e 32 meses para os que tinham eritema. O exame histopatológico da pele dos pacientes com ATL 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 poli lobulados com epidermotropismo marcante. Na forma indolente observa-se infiltrado dérmico esparsos com células mostrando poucas atipias (Willenze et al, 2005). O

padrão de linfoma de célula T periférica predomina, mas não é exclusivo, sendo descritos outros padrões (Bittencourt, 2005).

O prognóstico depende da variante clínica da ATL.

Nas formas agudas e linfomatosas a sobrevida média varia de duas semanas a mais de um ano. Nas formas crônicas e indolentes o curso é mais protraído, sendo a sobrevida mais longa. No entanto, pode ocorrer a transformação para a forma aguda, com curso agressivo.

Causas de óbito na ATL incluem as infecções como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, herpes zoster disseminado, meningite criptocócica, além da hipercalcemia e coagulação intravascular disseminada (Willenze et al, 2005; Lopes et al, 2006).

Manifestações dermatológicas na HAM/TSP

A HAM/TSP é mielopatia grave e incapacitante de início insidioso que compromete o controle vesical, acarreta distúrbios sensoriais e paraparesia espástica lentamente progressiva (Primo, 2005; Cooper, 2009). Predomina em adultos do sexo feminino, embora seja relatada em crianças e adolescentes (Proietti et al, 2005; Primo et al, 2005; Bittencourt et al, 2006). Caracteriza-se por resposta de imunidade celular pró-inflamatória exagerada, com produção de IFN- γ e TNF- α , possivelmente aliada a condicionamento genético (Verdonck et al, 2007; Gonçalves et al, 2008).

Lesões de pele já foram descritas em associação com a HAM/TSP: xerodermia, eritema palmar e malar foram observados em pacientes japoneses (Hashiguchi et al, 1989). O ressecamento da pele ou xerodermia e a ictiose adquirida que é sua forma mais intensa são as manifestações mais encontradas em pacientes com HAM/ TSP. Compromete pernas (face antero-lateral), flancos, braços, mas pode atingir todo o corpo (figura 1). Estudo brasileiro demonstrou frequência aumentada de dermatofitoses (onicomicose), xerose,

dermatite seborreica, eritema palmar e candidíase no grupo de doentes, contudo a associação significativa foi 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 (Lenzi et al, 2003). Ictiose adquirida de caráter moderado a grave foi encontrada em 43% de um grupo de pacientes avaliados em outro estudo (Milagres et al, 2003). A intensidade da xerose foi relacionada com deficiência neurológica avançada em pacientes com HAM/TPS. O achado de ictiose adquirida ou xerose intensa em pacientes soropositivos deve ser um alerta para a possibilidade de futura progressão para HAM/TSP (Dantas et al 2014). Enquanto a candidíase poderia ser explicada pela perda do controle esfinteriano (Lenzi et al, 2003), as alterações xeróticas e a ictiose adquirida não têm seu mecanismo completamente esclarecido (Nobre et al, 2005). Redução da resposta simpática na pele foi descrita nos indivíduos com HAM/TSP, sugerindo sua relação com o frequente acometimento do sistema nervoso autônomo nesses indivíduos (Alamy et al, 2001). O dano direto na pele pelo linfócito infectado poderia estar implicado na gênese da xerose (Lenzi et al, 2003). A ativação de queratinócitos foi demonstrada por Milagres e colaboradores (2003), que admitem o papel de citocinas produzidas por linfócitos infectados nesse processo. A Organização Mundial de Saúde inclui nos critérios para o diagnóstico da HAM/TSP manifestações sistêmicas não neurológicas que podem estar associadas, e entre elas a síndrome de Sjögren, ictiose, vasculites e ATL (Castro-Costa et al, 2006). A dermatite seborreica é outra condição associada ao HLV-1 tanto em soropositivos assintomáticos como na HAM/TSP, com predomínio significativo nesta última. (Okajima et al, 2013; Dantas et al, 2014)



Fotografia 1- Ictiose Adquirida

Descamação lembrando escamas de peixe nas pernas

Dermatite infecciosa

A dermatite infecciosa será discutida em capítulo à parte (ver capítulo 17). Sua relação com a infecção pelo HTLV-1 está bem estabelecida na população pediátrica (La Grenade et al, 1990). A clínica é de dermatite exsudativa grave que compromete o couro cabeludo, pescoço, orelha externa (especialmente as áreas retroauriculares), axilas e virilhas. É associada à presença de descarga nasal fluida e crostas nas fossas nasais anteriores. 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 recidiva imediata com a suspensão dos mesmos.

A DI foi associada com o desenvolvimento de HAM/TSP e de ATL (Pombo-de-Oliveira et al, 2002; Primo et al, 2005; Hanchard, 2005).

Manifestações dermatológicas em indivíduos assintomáticos soropositivos para o HTLV-1

Além das várias manifestações cutâneas observadas na ATL e na HAM/TSP, existem evidências de que lesões dermatológicas podem estar associadas à infecção pelo HTLV-1 em indivíduos assintomáticos (Gonçalves, 2000; Nobre et al, 2006). Em estudo transversal feito em candidatos à doação de sangue, Gonçalves e colaboradores (2003) encontraram alterações da pele predominando significativamente no grupo de soropositivos assintomáticos para o HTLV-1 quando comparado ao grupo controle soronegativo.

Dermatofitoses e ictiose adquirida foram associadas à soropositividade. A detecção do provírus na pele, utilizando-se a técnica de PCR, foi mais frequente nos espécimes de pele com lesão do que na pele normal, controle pareado, do mesmo paciente (Gonçalves et al, 2003). Outro estudo transversal feito em três gerações de 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 (Nobre et al, 2006). A ictiose adquirida, xerodermia e dermatite seborreica foram as dermatoses mais prevalentes entre indivíduos infectados pelo HTLV-1 em outro estudo brasileiro recente. (Okajima et al, 2013) Estudo feito em Salvador, Bahia, Dantas e colaboradores (2014) encontraram aumento da prevalência de dermatoses e maior gravidade das mesmas entre os soropositivos.

Verificaram que ictiose e xerodermia, micoses superficiais e dermatite seborreica foram associadas à soropositividade. No Irã foi observado que os soropositivos tiveram maior prevalência de eczemas em geral, assim como história de aftas recorrentes e verrugas não genitais (Yazdanpanah et al, 2013).

Tem sido relatado que pacientes atendidos em clínicas dermatológicas, com ênfase ou não em tratamento de doenças de transmissão sexual, têm maior prevalência da infecção pelo

HTLV-1 do que a observada na população em geral (Olumide et al,1997; Ajithkumar et al, 2002, Nobre et al, 2007). Em estudo feito no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG, Nobre e colaboradores (2007) encontraram positividade muito maior nesse grupo comparado ao grupo de doadores da Fundação HEMOMINAS de Belo Horizonte - 0,7% x 0,22% (Carneiro-Proietti, 2007).

a. Dermatite Seborreica e Dermatite Atópica

A dermatite seborreica é frequente na população geral, afeta crianças e adultos. Sua prevalência é de 1-5% na população geral. Seu diagnóstico é clínico: caracteriza-se pela presença de eritema e descamação na pele afetada. Pode ter manifestações leves e localizadas, aspecto psoriasiforme e até eritrodérmico nos casos graves. Compromete o couro cabeludo, sobrancelhas, sulcos naso-labiais, regiões retro-auriculares, região esternal e interescapular (figura 2). As áreas intertriginosa podem ser afetadas, tais como axilas, região lateral do pescoço, dobras inframamárias, umbigo e região inguino-crural. A blefarite e a otite externa podem ser a única manifestação. É mais comum na infância e depois dos 40 anos. Sua relação com algumas condições neurológicas, com a doença de Parkinson e com períodos de tensão é bem conhecida. Formas extensas e refratárias ao tratamento são observadas em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (Sampaio et al, 2001). Na infecção pelo HTLV-1 foi observada com frequência aumentada em candidatos a doação de sangue, soropositivos (Gonçalves, 2000). Okajima et al, 2013 encontraram prevalência aumentada da dermatite seborreica, com predomínio na HAM/TSP. Dantas et al, 2014 encontraram prevalência de dermatite seborreica em 24% dos pacientes soropositivos assintomáticos além de quadros mais intensos em pacientes com HAM-TPS. A ocorrência de dermatite atópica (ou eczema infantil) e dermatite seborreica foram significativamente associadas à infecção pelo HTLV-1 na Jamaica

(Malloney et al, 2003). A dermatite seborreica foi associada à alta carga proviral em crianças, enquanto a dermatite atópica não mostrou tal associação (Malloney et al, 2004). Posteriormente a dermatite atópica foi observada em 16 crianças desta mesma coorte, e foi relacionada a 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 esta expansão clonal possa ser um marcador para doença relacionada ao HTLV-1 na idade adulta (Malloney et al, 2006).



Fotografia 2 – Dermatite seborreica – eritema e descamação periauricular e no ouvido externo.

b. Micoses Superficiais

São dermatoses frequentes na população geral, entre estas estão incluídas a candidíase e as dermatofitoses (Sampaio et al, 2001). A candidíase é micose oportunista, sua associação com HAM/TSP foi comentada acima. As dermatofitoses foram associadas à condição de soropositividade, especialmente a tinea dos pés em estudo transversal (Gonçalves et al, 2003) feito no GIPH (figura 3). Admite-se que sejam relacionadas à deficiência na resposta de imunidade celular. Dantas et al 2014 encontraram micose superficial em 30% de portadores do HTLV-1 comparado com 13,5% no grupo de soronegativos. Quando a

presença de ptíriase versicolor foi avaliada sozinha, encontraram maior prevalência nos soropositivos para HTLV-1 ($p < 0,01$). Além disso, onicomicose em mais de três unhas só foi encontrado nos soropositivos para HTLV-1.



Fotografia 3

Tinha ungueal

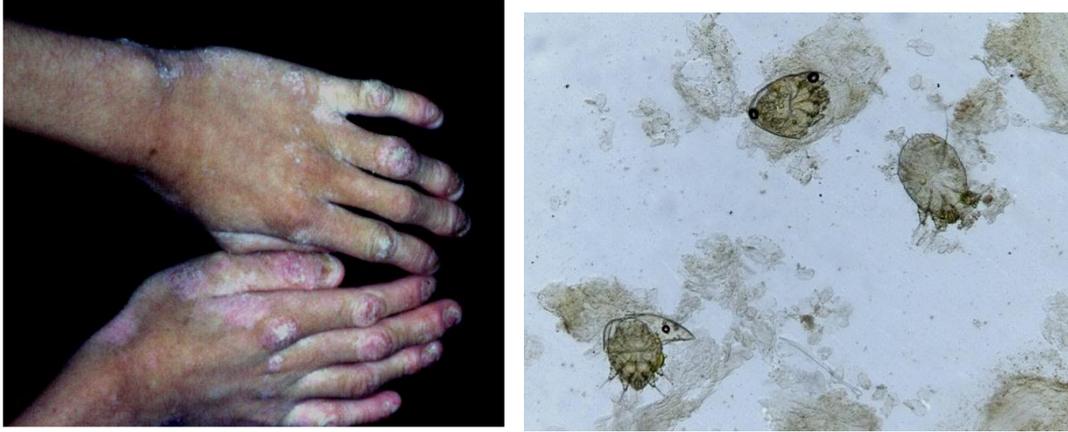
Unha com onicólise e leuconíquia na borda distal do segundo artelho.

As micoses superficiais podem ter sua clínica modificada pela imunossupressão, não só na morfologia e extensão das lesões como também na evolução. Formas graves e invasivas de infecção foram descritas na ATL (Grossman et al, 1995), e formas crônicas de dermatofitoses foram descritas em indivíduos com a síndrome da imunodeficiência adquirida pelo HIV; sugerindo que pacientes com comprometimento de mecanismos imunológicos envolvidos na defesa, particularmente aqueles que afetam as funções dos linfócitos T, são mais predispostos a ter infecções fúngicas de caráter crônico (Hay, 2005).

c. Escabiose e Escabiose Crostosa

A associação da escabiose com a infecção pelo HIV e pelo HTLV-1 é bem conhecida (Chosidow, 2000). Em países onde a prevalência da infecção pelo HTLV-1 é alta, a

escabiose crostosa (EC) é um marcador desta 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 (Chosidow, 2000). Diferentemente da escabiose habitual, cursa com milhares de parasitas, sendo por isso altamente contagiosa (figura 4). As causas descritas para esse tipo de escabiose são: supressão da resposta celular T (como na infecção pelo HIV, HTLV-1, ATL e transplantados), diabetes, várias neuropatias (incluindo a hanseníase), artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e desnutrição. Naqueles indivíduos que não tenham fatores identificados para imunossupressão é possível que o quadro seja decorrente de resposta imune do tipo Th2 (Roberts et al, 2005). Em 78 casos de EC estudados na Austrália, observou-se aumento de IgE em 96% e eosinofilia em 58%. Nesse estudo, fatores de risco para imunossupressão estavam presentes em mais da metade dos casos, incluindo três pacientes com infecção por HTLV-1 (Roberts et al, 2005). Em estudo de 91 casos de escabiose na Bahia, Brites e colaboradores (2002) encontraram 32% dos casos associados à infecção por HTLV-1 e 20% em co-infectados por HIV/HTLV-1. Escabiose crostosa foi preditiva da co-infecção HIV/HTLV-1 e pareceu estar associada à imunodeficiência grave e óbito. Formas graves de escabiose (mais de 80% do corpo com lesões, mas sem todas as características de EC) foram fortemente associadas com 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 ATL e quatro com HAM/TSP foram observados. Todos os demais eram infectados assintomáticos, incluindo três casos com infestações recidivantes que resultaram em dois óbitos (Blas et al, 2005). Relatos de casos de EC associados a tinas também foram descritos em indivíduos soropositivos assintomáticos (Dasley et al, 1993, Cordoliani et al, 1996).



Fotografia 4

Escabiose crostosa - placas descamativas sobre as articulações do dorso das mãos, hiperqueratose subungueal exuberante. Riqueza de parasitas visualizados ao lado.

Em conclusão pode-se afirmar que o encontro de lesões de pele em soropositivos assintomáticos, pode ter relevância para o diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 (Gonçalves, 2000). Em um país de dimensões continentais, com grande fluxo migratório de populações e que tem áreas conhecida endêmicas para a infecção pelo HTLV-1 a importância de se fazer a investigação em crianças com eczemas extensos, refratários ou que tenham critérios para diagnóstico de dermatite infecciosa é reconhecida. (Bittencourt et al, 2006; Araújo et al, 2008) Apesar das evidências de que a pele também se altera no curso da infecção pelo HTLV-1, não se sabe os mecanismos envolvidos no aparecimento de muitas lesões cutâneas. Com exceção da dermatite infecciosa na infância, o papel das dermatoses como possíveis fatores prognósticos para ocorrência de desfechos relacionados à infecção pelo HTLV-1 não foi estabelecido.

A INFECÇÃO PELO HTLV-1 NA FAIXA INFANTO-JUVENIL

Achiléa Candida Lisboa Bittencourt

Introdução

O vírus linfotrópico para células T humanas (HTLV-1) pode causar várias doenças dentre as quais se incluem a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH), a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical - *HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis* (HAM/TSP), a leucemia/linfoma de células T do adulto – *adult T-cell leukemia/lymphoma* (ATL) e a uveíte associada ao HTLV-1 (UAH). Com exceção da DIH, que sempre foi considerada como doença infanto-juvenil, as outras condições são, em geral, descritas na vida adulta. Muito embora a ATL seja relacionada à transmissão vertical (Krämer et al, 1995), o período de latência para o seu desenvolvimento é estimado em 30-50 anos (Jainulabdeen et al, 2000). O conhecimento de que o vírus tem ação lenta no organismo talvez seja responsável pelo pequeno número de doenças relacionadas ao HTLV-1 diagnosticadas na infância e adolescência. Por outro lado, sabe-se que no Brasil há desconhecimento destas doenças por grande parte dos médicos e a infecção pelo HTLV-1 é considerada como negligenciada no Brasil (Zihlmann et al, 2012). O critério de adolescência adotado neste capítulo é o da Organização Mundial de Saúde (OMS) que considera adolescência até os 19 anos de idade (http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/).

Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH)

A DIH é um eczema infectado e recidivante, inicialmente descrita na Jamaica por Sweet em 1966, tendo sido posteriormente relacionada ao HTLV-1 (La Grenade et al, 1990). O genoma do HTLV-1 já foi detectado no DNA de linfócitos extraídos de lesões de DIH demonstrando, de modo inequívoco, a relação entre esta doença e o vírus (La Grenade, 1996a). Inicia-se, geralmente, após os 18 meses de vida e, raramente, pode persistir até a vida adulta (Gonçalves et al, 2000). Menos frequentemente, pode iniciar-se mais precocemente, inclusive nos primeiros meses de vida (Oliveira et al, 2012; Pérez et al, 2007). A média de idade de desaparecimento da DIH é de 15 anos, variando de 10 a 20 anos (Oliveira et al, 2012). Por outro lado, há raros casos iniciados na vida adulta com características semelhantes à forma infanto-juvenil (Salomón et al, 2001, Bittencourt et al, 2006, Maragno et al, 2009).

Nos casos de DIH, a transmissão ocorre por via vertical. Ocorre, mais frequentemente, no sexo feminino, variando de 60% a 65% (La Grenade et al, 1998; Oliveira et al, 2012).

Na tabela 1, estão referidos os casos da literatura de DIH infanto-juvenil. O maior número de casos foi relatado na Jamaica (La Grenade et al, 1990, 1998). Inicialmente, foram descritos 11 casos dentre 147 pacientes dermatológicos com idade entre 2 e 17 anos (La Grenade et al, 1990). Depois foram publicados mais dois casos (La Grenade et al, 1995, 1996c) e, posteriormente, entre dezembro de 1990 e agosto de 1991, foram observados 50 novos casos, com média de idade de 6,9 anos (La Grenade et al, 1998). Dos casos jamaicanos, houve um associado a HAM/TSP (La Grenade et al, 1995). Ainda na Jamaica, foi encontrado outro caso de DIH dentre 28 crianças soropositivas acompanhadas durante 7,5 anos, em média (Maloney et al, 2000). A DIH corresponde a 10% dos casos de eczema

infantil na Jamaica (La Grenade et al, 1996b). Neste país, a prevalência de portadores infantis do HTLV-1 é de 1% e, acima dos 20 anos de idade, de 8,1% (Murphy et al, 1991). Em 1994, Suite et al relataram, resumidamente, 15 casos de DIH em Trindade e Tobago sem referência a associação com HAM/TSP.

Tabela 1 – Casos da literatura de dermatite infecciosa associada ao HTLV-1

Autores	Nº casos	M/F	Idade* ou MD (anos)	País	Cidade	Doenças associadas
La Grenade et al, 1990	14	5/9	8	Jamaica	Kingston	-
Blank et al, 1995	1	1/0	4	Colômbia	Cali	-
La Grenade et al, 1995	1	0/1	2	Jamaica	Kingston	HAM/TSP D, €
La Grenade et al, 1996	1	1/0	3	Jamaica	Kingston	MN
Lenzi et al, 1996	1	0/1	3	Brasil	Rio de Janeiro	-
La Grenade et al, 1998	50	20/30	6.9	Jamaica	Kingston	-
Mahé et al, 1999	1	1/0	7	Rep. Dominicana [£]	...	-
Maloney et al, 2000	01	1/0	3,3	Jamaica	Kingston	-
Aquije & Ballona, 2002	14	8/6	4,1	Peru	Lima	-
Araújo et al, 2002	3	0/3	9,6	Brasil	Rio de Janeiro	HAM (3 D)
Gabet et al, 2003	1	0/1	10	Guiana Franceza	Cayenne	-
Clyti et al, 2004	1	0/1	8	Guiana Franceza	Cayenne	-
Mahé et al, 2004	5	3/2	6,4	Senegal	Dakar	-
Perez et al, 2007	1	1/0	0,2	Chile	Santiago	-
Bittencourt et al, 2008	1	0/1	6	Brasil	Campinas	-
Oliveira et al, 2012	42	15/27	8.9	Brasil	Salvador	HAM (14D e 3P); ATL (1)
Hlela et al, 2013	19	6/13	8	África do Sul	Durban	-
Webb et al, 2013	1	1/0	7	África do Sul	Cape Town	€
Oliveira et al, 2013	1	0/1	19**	Brasil	Salvador	ATL

M, masculino; F, feminino; MD, média de idade; *idade ao diagnóstico; ** DIH desde os 3 anos de idade; £ Diagnostico em Guadelupe, França; ... sem informação; HAM/TSP - mielopatia associada ao HTLV-1; P, HAM/TSP provável; D, HAM/TSP definido; € bronquiectasia; MN – manifestações neurológicas; ATL – leucemia/linfoma de células T do adulto.

A segunda maior casuística de DIH tem sido observada na Bahia, Brasil, entre 1997 e 2011, tendo sido descritos 42 casos (Oliveira et al, 2005; 2012). Em Salvador, Bahia a prevalência da infecção pelo HTLV-1 na população geral é de 1,8% (Dourado et al, 2003). Entre gestantes, a taxa de prevalência da infecção é em torno de 0,9% (Bittencourt et al, 2001a).

Há, no Japão, relato de apenas dois casos de DIH sem descrição do quadro clínico, tendo ambos evoluídos na vida adulta para ATL (Tsukasaki et al, 1994). Recentemente, na África do Sul, foram descritos 20 casos de DIH (Hlela et al, 2013; Webb et al, 2013).

As lesões são eritemato-descamativas, crostosas e infectadas envolvendo couro cabeludo (Figura 1), regiões retro-auriculares, pescoço (Figura 2) e várias outras partes do corpo (Tabela 2), podendo ser generalizadas. Associa-se, com frequência, a crostas nas narinas (Figura 3), rinite e blefaroconjuntivite (Figura 3). Pústulas, pápulas eritemato-descamativas ou foliculares e fissuras retroauriculares são também observadas (Tabela 3) e, mais raramente, eritrodermia exfoliativa (Pérez et al, 2007). A DIH associa-se sempre à infecção por *Staphylococcus aureus* e ou *Streptococcus β -hemolyticus* (Oliveira et al, 2012).



Figura 1 – Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 com lesões generalizadas, eritemato-descamativas e crostosas, com acentuado envolvimento do couro cabeludo.



Figura 2 – Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1. Lesões eritemato-descamativas e crostosas, amarelas, no couro cabeludo, pescoço e região retro-auricular, com fissura e exulcerações.



Figura 3 – Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1. Extensa lesão eritemato-descamativa no nariz e região perinasal, envolvendo as narinas.

Tabela 2 – Distribuição das lesões em 42 casos de dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (Oliveira et al, 2012)

Distribuição das lesões	N (%)
Couro cabeludo	42 (100)
Regiões retro-auriculares	42 (100)
Pescoço	37 (88,0)
Axilas	35 (83,3)
Viríilhas	33 (78,6)
Região paranasal	30 (71,4)
Pavilhões auriculares	30 (71,4)
Tórax	27 (64,3)
Abdômen	26 (62,0)
Fossas anti-cubital e poplítea	24 (57,1)
Pálpebras	24 (57,1)
Fronte	23 (54,8)
Região peri-oral	21 (50,0)
Umbigo	17 (40,8)
Membros	15 (35,7)
Genitália externa	14 (33,3)
Nádegas	7 (16,6)

Tabela 3 – Frequência das lesões em 42 pacientes com dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (Oliveira et al, 2012)

Lesões	No. (%)
Lesões eritêmato-escamosas e crostosas	42 (100)
Fissuras retroauriculares	32 (76,2)
Lesões papulosas eritêmato-descamativas	32 (76,1)
Crostas nas narinas	27 (64,3)
Rash micropapuloso	25 (59,5)
Blefarconjuntivite	24 (57,1)
Pápulas foliculares	19 (45,2)

Oliveira et al (2012), baseados na observação de 42 pacientes, sugeriram modificação nos critérios de La Grenade et al (1998) (Tabela 4). O critério de crostas nas narinas e/ou rinite como elementos obrigatórios para o diagnóstico, embora importantes e frequentes, deixariam de ser obrigatórios porque estes aspectos não são persistentes e podem estar ausentes em alguns casos. O envolvimento do couro cabeludo e das áreas retro-auriculares passaria a ser imprescindível para o diagnóstico, assim como o caráter recidivante, aspecto clássico da doença. Por outro lado, sugeriu-se retirar dos critérios, o início da doença na infância, uma vez que a DIH pode iniciar-se na puberdade ou na vida adulta, como já referido. Quanto ao diagnóstico da infecção, além do exame sorológico foi incluída pesquisa do vírus por biologia molecular, isto porque já se observaram pacientes com sorologia negativa para o HTLV-1 (Oliveira et al, 2005). Nestes casos, deve-se pesquisar a infecção pela reação em cadeia da polimerase (PCR) nas células mononucleares do sangue periférico.

Tabela 4 – Principais critérios para o diagnóstico da dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (La Grenade et al, 1998; Oliveira et al, 2012).

- 1 Presença de lesões eritemato-descamativas, exsudativas e crostosas no couro cabeludo, regiões retroauriculares, pescoço, axilas, virilhas, pele paranasal e perioral, pavilhões auriculares, tórax, abdome e outras áreas.
- 2 Rinorréia crônica e/ou lesões crostosas no vestíbulo nasal.
- 3 Dermatite crônica recidivante com resposta imediata à antibioticoterapia e com recidiva após suspensão do tratamento.
- 4 Diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 (por testes sorológicos ou de biologia molecular).

Desses 4 critérios, 3 são requeridos para o diagnóstico, com inclusão obrigatória dos itens 1, 3 e 4. Para preencher o critério 1, é requerido o envolvimento de ≥ 3 locais, incluindo couro cabeludo e regiões retroauriculares

Na DIH, aparecem manifestações cutâneas de natureza infecciosa e parasitária como escabiose, inclusive sarna norueguesa, piodermite, verruga vulgar, molusco contagioso e

onicomicoses (La Grenade, 1996a, Mahé et al, 2004, Oliveira et al, 2012). Xerose e ictiose adquirida também são observadas nesses pacientes.

O diagnóstico diferencial da DIH deve ser feito, principalmente, com a dermatite atópica (DA) e, quando a criança entra na puberdade, com a dermatite seborreica (DS). Teste sorológico positivo para o HTLV-1 não é critério de certeza para o diagnóstico da DIH em pacientes com eczema crônico, uma vez que em áreas endêmicas podem existir casos de DA ou DS soropositivos para este vírus. Na forma infantil de DA, que ocorre após os dois anos de idade, as lesões assemelham-se, em parte, as da DIH, no entanto, as lesões de DIH são mais infectadas e exuberantes. Por outro lado, o prurido da DIH é menos intenso que o da DA. Na DIH, ao contrário da DA, encontram-se crostas nos vestíbulos nasais, fissuras, rash generalizado de micropápulas e blefaroconjuntivite (Holden & Parish, 1998; Hurwitz, 1993). A DS é considerada como rara na infância, no entanto, Maloney et al (2004) observaram que 25% de crianças portadoras do HTLV-1 apresentam DS. Diferente da DS, as lesões da DIH são muito exsudativas, fétidas e recobertas por crostas amarelas. Ao contrário do que se observa na DIH, na DS as lesões mostram escamas oleosas e, frequentemente, leveduras do *Pityrosporum* (Burton & Holden, 1998; Zaidi et al, 2002). Por outro lado, na DIH há boa resposta ao sulfametoxazol/trimetoprim e a antibióticos, o que não constitui característica da DS (Oliveira, 2005).

Não é possível fazer diagnóstico histopatológico de DIH, no entanto, este estudo é importante para o diagnóstico diferencial com outras patologias inflamatórias e com a micose fungoide. O quadro histológico da DIH é de dermatite espongiótica ou de dermatite crônica. Pouco frequentemente, encontra-se quadro de dermatite simuladora de micose fungoide. Na derme, observa-se infiltrado perivascular superficial ou liquenoide, discreto a moderado, com predominância de linfócitos T. A ausência de mitoses e atipias no infiltrado

inflamatório permite o diagnóstico diferencial com a micose fungoide (Bittencourt et al, 2005).

Ao contrário do que ocorre nas DA e DS, há na DIH, microscopicamente, predominância dos linfócitos CD8 em relação aos CD4. No entanto, os linfócitos CD8 são perforina negativos e, raramente, granzime B+ indicando não serem linfócitos T citotóxicos ativados. No entanto, na DA os linfócitos são perforina+ e granzime B+ e parecem contribuir para o processo inflamatório (Bittencourt et al, 2005).

Não se sabe por que apenas algumas crianças infectadas desenvolvem a DIH. É possível que fatores genéticos do hospedeiro desempenhem papel importante na sua gênese. La Grenade et al (1996c) estudaram, através de genotipagem do antígeno leucocitário comum (HLA), três gerações de u'a mesma família com nove portadores e dois casos de DIH, mãe e filho, que posteriormente evoluíram para HAM/TSP. Observaram que estes e mais outro filho portador tinham haplótipo de classe II DRB1*DQB1*, o mesmo descrito em pacientes japoneses com HAM/TSP.

Foi feita, na Jamaica, avaliação da carga proviral de 28 crianças infectadas, tendo-se observado que apenas duas apresentaram carga proviral elevada e uma delas desenvolveu DIH (Maloney et al, 2000). Já se verificou que a carga proviral dos pacientes com DIH é significativamente mais alta que a dos portadores adultos e semelhante à de adultos com HAM/TSP (Primo et al, 2009).

Estudo imunológico mostrou que a patogênese da DIH relaciona-se a uma resposta imune exacerbada tipo Th1 (Nascimento et al, 2009). Os níveis de IFN- γ e de TNF- α foram semelhantes aos dos pacientes adultos com HAM/TSP e mais elevados que os de portadores adultos. Essas citocinas pró-inflamatórias amplificariam e manteriam a reação

inflamatória cutânea na DIH, o que explicaria a sua natureza recidivante. Nesse estudo, a única diferença entre DIH e HAM/TSP do adulto foi a demonstração de que a IL-10 e o anti-IL5 foram capazes de diminuir a produção de IFN- γ na DIH, enquanto os pacientes com HAM/TSP mostraram insuficiente modulação da resposta imune tipo Th1. Estas observações parecem indicar que a resposta imunológica na DIH difere da observada na dermatite atópica e que uma resposta imune tipo Th2 não é responsável pelas alterações cutâneas da DIH (Nascimento et al, 2009). As semelhanças observadas em relação ao HAM/TSP nesses trabalhos parecem indicar ser a DIH um fator de risco para o desenvolvimento de HAM/TSP, como já observado clinicamente (Primo et al, 2005; Oliveira et al, 2012).

Na DIH, a presença dos antígenos virais e de superantígenos bacterianos causaria estimulação dos linfócitos e, portanto, aumentaria a quantidade de células alvo a serem infectadas pelo HTLV-1. Com a expansão de células T infectadas seriam produzidos sinais para ativação e fatores de crescimento para as células T não infectadas e repetidas expansões clonais dessas células aumentariam as chances de eventos adicionais necessários para a transformação e a leucemogênese (Tschachler & Franchini, 1998).

Gabet et al (2003) estudaram durante dois anos a replicação do HTLV-1 em uma paciente com DIH associada a estrogiloidíase, parasitose que predispõe portadores deste vírus a desenvolver ATL. Encontraram elevadas cargas provirais, ao lado de persistente expansão oligoclonal dos linfócitos infectados. O padrão de replicação foi muito diferente do observado em portadores assintomáticos, tendo sido mais próximo do que se observa na ATL.

Oliveira et al, em 2012, mostraram que dentre 42 casos de DIH, 17 (47%) evoluíram para HAM/TSP, dos quais 14 foram considerados como HAM/TSP definido e três como possível. A DIH pode também evoluir para ATL (Hanchard et al, 1991; Tsukasaki et al 1994; Farré et al, 2008; Oliveira et al, 2013), mas os mecanismos que levam a esta evolução ainda não estão bem esclarecidos. Provavelmente, devem estar envolvidos fatores ambientais e genéticos do hospedeiro. Dentre 52 casos de ATL com manifestações cutâneas, 37,5% tiveram história de eczema severo na infância, resistente a tratamento e com comprometimento do couro cabeludo, certamente correspondendo a DIH (Bittencourt, 2009). Já foi descrito um caso com DIH, HAM/TSP e ATL, de aparecimento sucessivo, no qual foi encontrada integração proviral monoclonal, demonstrando, sem dúvida, a relação entre o vírus e o linfoma (Farré et al, 2008).

Células atípicas, incluindo células em “flor” (Figura 4), já foram observadas no sangue periférico de 30% de casos de DIH ou de DIH associada a HAM/TSP. Células em “flor” são consideradas como características da forma aguda de ATL (Oliveira et al, 2010).

Recentemente, encontrou-se integração proviral monoclonal em sete desses pacientes, dos quais três tinham células em “flor”. Como nenhum deles apresentou evidência de leucemia e/ou linfoma, foram considerados como casos pré-ATL (Bittencourt et al, 2013), os quais apresentam elevado potencial para o desenvolvimento de ATL (Imazumai et al, 2005).

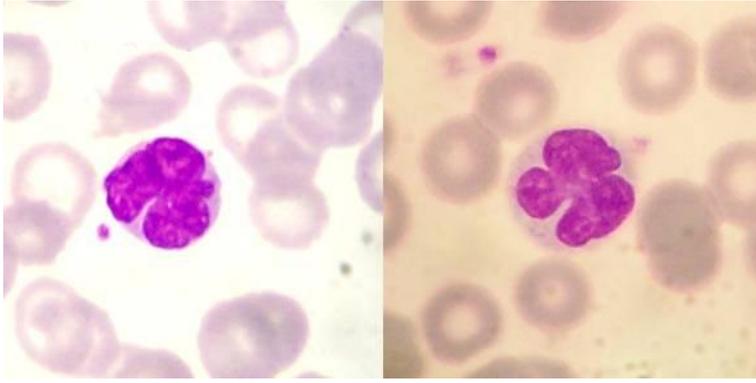


Figura 4 – Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1. Linfócitos com núcleos acentuadamente polilobulados e com cromatina densa (células em flor). Wright, X 1000.

É, portanto, aconselhável que se faça sorologia para o HTLV-1 em todos os casos de eczema severo em crianças e adolescentes e que os casos de DIH sejam acompanhados com exames clínico e neurológico. Como a estromboloidíase constitui fator predisponente para ATL, levando a expansão clonal dos linfócitos e considerando que esta parasitose é frequentemente assintomática, é importante que seja pesquisada cuidadosamente em todos os pacientes com DIH, pois o tratamento adequado pode reverter a expansão clonal dos linfócitos (Gabet et al, 2000).

Mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) – forma infanto-juvenil

A HAM/TSP ocorre na vida adulta, mais frequentemente, no sexo feminino, sendo 46 anos a média de idade de início da doença (Nakagawa et al, 1995). Há, no entanto, alguns relatos bem documentados de HAM/TSP diagnosticados na faixa etária infanto-juvenil, muitos dos quais foram descritos no Brasil. Dos 25 casos da literatura referidos na tabela 5, 21 infectaram-se por via vertical, um por transfusão sanguínea e em tres não há referência à via de transmissão. Nessa tabela, os casos foram considerados como definidos e prováveis,

de acordo com o fato de terem tido ou não exame do líquido (Ozame et al, 1990). Não estão incluídos casos sem dados clínicos, apenas referidos como tendo início na infância ou adolescência. Por exemplo, em Lisala, no Zaire, um terço dos pacientes com HAM/TSP iniciam a doença antes dos 20 anos, podendo começar até aos 7 anos (Kayembe et al, 1990) e, em Kagoshima no Japão, dentre 201 pacientes com HAM/TSP, 21 manifestam os sintomas e sinais da doença antes dos 15 anos (Yoshida et al, 1993).

Tabela 5 – Casos da literatura da forma infanto-juvenil da mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)

	Autores	País	Sexo/ Idade*	Tempo de doença (anos)	Doenças associadas	HAM/ TSP
1	Zaninovic, 1987‡	Colômbia	M/13	P
2	McKhann et al, 1989	Colômbia	M/13	3	...	D
3	La Grenade et al, 1995§	Jamaica	F/14	...	DIH**	D
4	Bhigjee et al, 1995‡	África do Sul	F/ +	...	-	P
5	Carod-Artal et al, 1999	Brasil	F/13	2,5	€	D
6	Mashigashira et al, 2001§	Japão	F/18	3	-	D
7	Araújo et al, 2002	Brasil	F/ 11	5	...	D
8	Araújo et al, 2002§	Brasil	F/12	...	DIH***	D
9	Araújo et al, 2002	Brasil	F/11	4	DIH	D
10	Araújo et al, 2002§	Brasil	F/14	2	DIH	D
11	Araújo et al, 2002§	Brasil	F/17	8	DIH	D
12	Muniz AL et al, 2002	Brasil	M/15	0,2	-	D
13	Quintas et al, 2004	Guiné [¥]	M/9	2	-	D
14	Primo JR et al, 2005‡‡ ≠	Brasil	M/8	5	DIH	D
15	Primo JR et al, 2005	Brasil	F/14	7	DIH	D
16	Primo JR et al, 2005	Brasil	F/12	2	DIH	D
17	Primo JR et al, 2005	Brasil	F/12	3	DIH	D
18	Primo JR et al, 2005	Brasil	F/9	0,5	DIH	D
19	Primo JR et al, 2005	Brasil	F/12	3	DIH	P
20	Primo JR et al, 2005	Brasil	M/8	0,25	-	P
21	Farré et al 2008	Brasil	F/16	3	DIH, ATL	D
22	Gonçalves et al, 2009	Brasil	M/21	...	ATL ^{&}	D
23	Kendall et al, 2009	Peru	F/17	...	-	P
24	Kendall et al, 2009	Peru	F/16	...	-	P
25	Zorzi et al, 2010	Brasil ^{¥¥}	M/20	9	Distúrbios cognitivos	D

‡ Mãe com HAM/TSP; ‡‡ 2 mães com HAM/TSP; § baixa estatura; ≠ 5 com baixa estatura;

[¥] Diagnóstico em Portugal; ^{¥¥} Diagnóstico na Itália; *Idade ao diagnóstico; + desde o nascimento; ... sem informação; DIH - Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1; - ausência; **bronquiectasia; € - síndrome cerebelar e neuropatia periférica; *** tireoidite e síndrome de Sjögren; ATL- leucemia/linfoma de células T do adulto; & Perda auditiva; D - HAM/TSP definido; P – provável.

A HAM/TSP é doença crônica e inflamatória do sistema nervoso central (SNC) resultante de infecção pelo HTLV-1. Caracteriza-se por desmielinização e dano axonal que acometem mais frequentemente as regiões medial e inferior do segmento torácico da medula espinhal. Na forma infanto-juvenil, observa-se, também, predomínio do sexo feminino. Em geral, refere-se na literatura que os pacientes com HAM/TSP adquirem a infecção na vida adulta, por transfusão de sangue ou por via sexual (Krämer et al, 1995). No entanto, na forma infanto-juvenil, a infecção é adquirida verticalmente, provavelmente, como resultado de amamentação prolongada (Primo et al, 2005; Oliveira et al, 2012). Sabe-se que a frequência da transmissão vertical é diretamente proporcional ao tempo de amamentação (Bittencourt et al, 1998). Segundo Hanchard (2005), na gênese da HAM/TSP a exposição ao HTLV-1 na infância deve ser tão importante quanto à infecção adquirida na vida adulta.

Como já referido, há elevada associação de DIH com HAM/TSP (Tabela 5). No Peru, obteve-se história de DIH em 43% de 53 crianças e adolescentes infectados e com manifestações neurológicas (Kendall et al, 2009).

Há raras referências na literatura sobre aglutinação familiar na forma adulta da HAM/TSP, em irmãos (Biglione et al, 2003) e em mais de uma geração (Kayembe et al 1990, Pombo de Oliveira et al, 2001). Na Colômbia, McKhann et al. (1989) descreveram uma família constituída por pai, mãe e filho de 13 anos, todos com HAM/TSP definido. Aglutinação de DIH e HAM/TSP foi descrita também na Jamaica, a mãe e um filho com DIH apresentaram manifestações neurológicas mas não tiveram diagnóstico de HAM/TSP definido (La Grenade et al, 1996c). Recentemente, na Bahia, foram avaliados 28 pacientes pediátricos com DIH e 95 de seus familiares, acompanhados por período de tempo que variou de 2 a 14 anos. Verificou-se que a aglutinação familiar de DIH e/ou HAM/TSP é muito elevada (Silva et al, 2013). O critério adotado para classificação da HAM/TSP foi o

de Castro-Costa et al (2006) em HAM/TSP definido, provável e possível. Houve aglutinação em 15 de 28 famílias avaliadas. De 60 irmãos, 22 eram portadores do vírus e destes 10 desenvolveram DIH e/ou HAM/TSP: quatro HAM/TSP definido, três possível, dois DIH e HAM/TSP definido e um apenas DIH. Metade das 28 mães teve doença: nove HAM/TSP definido, quatro HAM/TSP possível e uma DIH e HAM/TSP definido. Dos sete pais investigados, dois tinham HAM/TSP possível. Curiosamente, com exceção de duas mães que tiveram filhos com DIH, todas as outras com HAM/TSP tiveram pelo menos um filho com mielopatia. No líquido de todos os casos com HAM/TSP definido comprovou-se, além da presença de anticorpos anti-HTLV-1, células infectadas nas quais a presença do vírus foi comprovada por PCR para *tax* (Silva et al, 2013).

A forma infanto-juvenil da HAM/TSP apresenta manifestações mielopáticas semelhantes às do adulto (sinais e sintomas motores e/ou sensitivos relacionados com limitação funcional crural simétrica) (Primo et al, 2005; Araújo et al 2002). Na HAM/TSP do adulto, observa-se disfunção vesical caracterizada por dificuldade no esvaziamento da bexiga, urgência e incontinência urinárias (Imamura et al, 1991). Estas alterações são, também, encontradas na forma infanto-juvenil da HAM/TSP e podem preceder as manifestações neurológicas (Primo et al, 2005). O estudo urodinâmico é importante para o diagnóstico, sendo também útil para o tratamento e acompanhamento da disfunção vesical. (Saito, et al 1991). Este estudo realizado em três casos de HAM/TSP infanto-juvenil revelou aspectos semelhantes aos observados no adulto (Barroso, comunicação pessoal).

Há referência à baixa estatura na forma infanto-juvenil da HAM/TSP (Yoshida et al, 1993, Araújo et al, 2002, Primo et al, 2005). Yoshida et al (1993) descreveram três casos de HAM/TSP juvenil com baixa estatura e pseudohipoparatiroidismo (PHP). Segundo Machigashira et al (2001), a infecção pelo HTLV-1 não induz a PHP, porém o PHP pode

constituir um fator de risco para o desenvolvimento de HAM/TSP em portadores deste vírus. Este é um assunto que está a merecer melhor investigação.

Na HAM/TSP do adulto tem sido descrito acometimento cognitivo (Cervilla et al, 2006). Em 2010, Zorsi et al (2010) descreveram um caso de HAM/TSP iniciado aos 11 anos de idade com acentuado déficit cognitivo. Neste caso, exame de ressonância magnética revelou discreto alargamento da córtex cerebral e dos sulcos cerebelares. Em outro caso juvenil de HAM/TSP, observaram-se atrofia de medula espinhal e discretas alterações subcorticais da substância branca. Este paciente apresentava além da HAM/TSP síndrome cerebelar e neuropatia periférica (Carod-Artal et al, 1999).

No entanto, há casos da HAM/TSP infanto-juvenil nos quais não são observadas alterações da medula espinhal e cerebrais ao exame de ressonância magnética (Araujo et al, 2002; Quintas et al, 2004; Primo et al, 2005).

O diagnóstico de HAM/TSP deve ser feito em indivíduos infectados que apresentem manifestações clínicas da doença (excluindo-se outras entidades com manifestações semelhantes) e que tenham anticorpos anti-HTLV-1 ou antígenos do vírus no líquido. A presença de anticorpos no soro e no líquido deve ser confirmada por *Western blot* para evitar resultados falso-positivos. Em casos de dúvida, pode-se recorrer à detecção do DNA proviral pela PCR. Encontram-se também, no líquido, discreto ou moderado aumento do conteúdo proteico e discreta pleocitose dos linfócitos. Em 1990, a OMS definiu, como critérios diagnósticos da HAM/TSP paraparesia espástica lentamente progressiva, causada por mielopatia simétrica envolvendo predominantemente os tratos piramidais, associada ao encontro de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e/ou no líquido. Quando os anticorpos são encontrados no sangue e no líquido, o diagnóstico é considerado como definido; quando são vistos apenas no soro, considera-se como provável HAM/TSP (Osame et al, 1990). Como

já referido, já houve modificação destes critérios (Castro e Costa et al, 2006). É importante que os neuropediatras incluam a HAM/TSP no diagnóstico diferencial das mielopatias infanto-juvenís.

A doença afeta preferencialmente a medula torácica. Nos casos de longa evolução, há hipotrofia de toda a medula espinhal, principalmente, da porção torácica baixa, com espessamento das meninges. Os achados microscópicos são desmielinização e perda de axônios nas colunas laterais, anterior e posterior, associada a infiltrado linfocítico perivascular, proliferação de astrócitos e gliose fibrilar. Nestas áreas, são encontradas muitas células inflamatórias, incluindo linfócitos T CD4+ e CD8+, linfócitos B e macrófagos. Mais tardiamente, observa-se predominância dos linfócitos CD8+. Em casos de longa evolução, são vistos vasculite, gliose perivascular, espessamento e hialinização da parede vascular. As leptomeninges mostram intensa fibrose e infiltrado mononuclear perivascular. Em geral, as alterações morfológicas variam com a evolução da doença, diminuindo a inflamação e predominando as alterações degenerativas nas lesões mais antigas. (Castro-Costa et al, 2002).

Pacientes com HAM/TSP apresentam elevada carga proviral, aumento do número de linfócitos T citotóxicos (CTL - cytotoxic T-cell lymphocytes) específicos para Tax, títulos persistentemente elevados de anticorpos anti-HTLV-1 e aumento de citocinas pro-inflamatórias e de quimiocinas no sangue periférico e no líquido (Nascimento et al, 2009).

Acredita-se que a carga proviral seja determinada pela razão inversa entre proliferação de linfócitos T CD4+ infectados e sua destruição pelos CTLs (Bangham & Osame, 2005). A eficiência da resposta dos CTLs ao HTLV-1 tem importante papel na patogênese desta infecção, pois controla o nível de expressão do vírus, limita a carga proviral e o risco de doenças inflamatórias. Os CTLs mostram-se ativados, sobretudo pela Tax. A resposta deles

varia de indivíduo para indivíduo e, provavelmente, estas diferenças são determinadas geneticamente. Alguns genes que codificam proteínas envolvidas no mecanismo efetor da lise mediada pelos CTLs, como granzimas e perforinas, são acentuadamente expressos nos CTLs de indivíduos com baixa carga proviral, diferenciando-os daqueles com elevada carga. (Bangham & Osame, 2005).

No Japão, o principal fator genético determinante da carga proviral é o HLA de classe I, especificamente, os haplótipos HLA-A*02 e HLA-Cw*08. Nos indivíduos que têm estes haplótipos, observa-se menor carga proviral e menor risco de desenvolver HAM/TSP. Ao contrário, o haplótipo HLA-DR* 0101 (HLA da classe II) associa-se a aumento do risco de HAM/TSP, mas apenas nos indivíduos que não possuem o alelo protetor HLA-A* 02.

Polimorfismos fora do sistema HLA da classe I, em quatro loci (TNF- α , IL-15, SDF-1 e IL-10), associam-se também a variações na carga proviral e/ou risco de desenvolver HAM/TSP (Bangham & Osame, 2005). A aglutinação familiar sugere o envolvimento de fatores genéticos na gênese da HAM/TSP (La Grenade et al, 1996c; McKhann et al, 1989; Biglione et al, 2003; Kayembe et al, 1990; Silva et al, 2013).

Células T reguladoras (Tregs) CD4⁺FoxP3⁺TAX⁻ constituem um dos principais determinantes da eficiência do controle imunológico na infecção pelo HTLV-1 mediada por linfócitos T. Alguns estudos indicam forte correlação inversa entre número de Tregs circulantes e o grau de lise das células autólogas infectadas, mediada por CTLs. As Tregs podem também suprimir a função das células apresentadoras de antígeno e das células efectoras CD4⁺ e CD8⁺ (Toulza et al, 2008). O gene *tax* do HTLV-1 ativa a transcrição de genes de citocinas levando à produção de IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-15, GM-CSF e IL-8. Na HAM/TSP, encontram-se níveis elevados de IFN- γ e de TNF- α no soro e no líquido, fato que parece ser devido à diminuição da capacidade de IL-10 e de TGF- β de reduzir a

resposta imunológica exacerbada (Ribeiro de Jesus et al, 2008). Foi proposta a seguinte sequência patogénica para a HAM/TSP: aumento da carga proviral e de linfócitos T CD4+ que expressam Tax, aumento na liberação das quimiocinas CXCL9 e CXCL10, migração de células ativadas para o SNC e produção de grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias, resultando em lesão da medula espinhal. Células gliais residentes, incluindo astrócitos, também expressam grande quantidade de quimiocinas durante os processos inflamatórios e autoimunes (Ribeiro de Jesus et al, 2008).

Pode ocorrer associação entre polimiosite idiopática e infecção pelo HTLV-1 (Morgan et al, 1989) que pode ser associada ao HAM/TSP. Já se observou caso não associado à HAM/TSP em criança de cinco anos, no Brasil. (Ferreira et al, 2010).

Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL)

ATL é considerada como doença grave e muitas vezes fatal e que não responde a quimioterapia. No entanto, há formas de ATL de longa evolução e o tratamento antiviral propicia 100% de sobrevivência em cinco anos nos casos de forma indolente (*smoldering*) e crônica e de 82% nos agudos que têm remissão completa da doença (Bazarbachi et al, 2010). Classifica-se em formas aguda, crônica, linfomatosa, indolente e tumoral primária de pele (Shimoyama et al, 1991; Bittencourt et al, 2007a) (Tabela 6). No Brasil, já foram detectados muitos casos de ATL e a média de idade é inferior em uma década à encontrada no Japão (Bittencourt et al, 2007a). A ATL manifesta-se após um longo período de infecção que ocorre, na grande maioria dos casos, por via vertical (Tajima et al, 1992). No entanto, há relato na literatura de vários casos diagnosticados na infância e adolescência (Tabela 6), cujas manifestações clínicas não são diferentes das observadas no adulto.

Tabela 6 – Casos da literatura de leucemia/linfoma de células T do adulto na infância e adolescência

Nº	Autores	País	Idade /sexo	Duração da doença (m)	Formas clínicas	Sobrevida (anos)
1	Vilmer et al, 1985	Itália	9/M	60	Indolente	Vivo (8)
2	Foucar et al, 1985	USA	16/F	0,5	Aguda	Óbito (0,1)
3	Ikai et al, 1987	Japão	10/F	Vivo (3,6)
4	Ratner et al, 1988	USA	7/F	84	Aguda	Óbito (...)
5	Fort et al, 1989	USA	16/M	Óbito (0,2)
6	Blank et al, 1993	Colômbia	17/M	...	Linfoma	Óbito (...)
7	Williams et al, 1993	Nigéria	12/M
8	Wilks et al, 1993	Jamaica	16/F	5	...	Óbito (0,3)
9	Broniscer et al, 1996*	USA	16/F	0,25	Aguda	Vivo (2,1)
10	Lin et al, 1997 [£]	Romania	12/F	48	Crônica	Vivo (5)
11	Ohshima et al, 1997*	Japão	5/M	Vivo (3,2)
12	Zucker-Franklin et al, 1999	USA	7/M	36	...	Vivo (3,1)
13	Bittencourt et al, 2001b* [©]	Brasil	13/M	24	Indolente	Vivo (12)
14	Barbosa, 1997 [©]	Brasil	18/F	2	Aguda	Óbito (1)
15	Valle et al, 2001	Brasil	15/M	...	Aguda	Óbito (0,2)
16	Lewis et al, 2001	USA	13/M	10	...	Vivo (...)
17	Bittencourt et al, 2001 ^{£©}	Brasil	18/F	8	Crônica	Óbito (1,9)
18	Pombo de Oliveira, 2002	Brasil	2/F	12	...	Óbito (2)
19	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	18/M	Óbito (0,6)
20	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	11/M	120	...	Óbito (4)
21	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	15/M	168	...	Óbito (0,2)
22	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	14/M	Óbito (0,5)
23	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	16/F	Óbito (0,2)
24	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	16/F	Óbito (0,2)
25	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	7/M	72	...	Vivo (3)
26	Mahé et al, 2004 [£]	Senegal	17/F	24	Crônica	Óbito (0,16)
27	Farré et al, 2008* ^{£§}	Brasil	16/F	29	Indolente	Vivo (1,4)
28	Lucas et al, 2008 [§]	USA	16/F	36	Aguda	Óbito (<0,2)
29	Oliveira et al, 2013* [£]	Brasil	19 [#] /F	6	Aguda	Óbito (0,1)

*Integração proviral monoclonal; [£]Associação com dermatite infecciosa; [©] Incluídos na referência 2007b; [§]Associação com mielopatia; [§] Idade ao diagnóstico; [#] Início aos 18 anos; m – Meses; ... Sem informação.

Dos 29 casos de ATL ocorrendo na infância e adolescência, sete foram diagnosticados nos Estados Unidos, muito embora a infecção pelo HTLV-1 não seja endêmica neste país (Tabela 6). Em 24 casos, houve informação sobre a via de infecção, sendo 22 por via vertical e dois por transfusão sanguínea. Não foram incluídos na tabela 6, por falta de dados, dois casos diagnosticados em um centro de referência de linfomas de São Paulo, Brasil, que foram identificados dentre 93 linfomas T maduros da infância e adolescência. É possível que houvesse outros casos de ATL dentre os 91 nos quais não houve informação sobre a sorologia para o HTLV-1 (Gualco et al, 2010). No Japão, onde é elevada a prevalência desta infecção, foram referidos apenas dois casos de ATL nesta faixa etária.

Na maioria dos 29 casos, não houve informação sobre a forma clínica da doença. Os órgãos mais envolvidos foram pele, linfonodos, fígado e baço. As lesões de pele surgem como máculas, pápulas (Figura 5), placas (Figura 6), nódulos ou como eritrodermia, o que não é diferente do que se observa no adulto (Bittencourt et al, 2009).



Figura 5 – Leucemia/linfoma de células T do adulto de tipo indolente iniciada na infância. Placas infiltradas nos antebraços.



Figura 6 – Leucemia/linfoma de células T do adulto de tipo crônico em adolescente, que evoluiu para forma aguda antes do óbito. Pápulas disseminadas

Os pacientes foram diagnosticados por exames hematológicos e ou anatomopatológicos e em 12 pacientes foi evidenciada integração monoclonal do HTLV-1, demonstrando a relação inequívoca entre o linfoma e o vírus. Na figura 7, observa-se padrão de integração monoclonal do caso #13. A banda única na coluna P indica padrão monoclonal de integração (Bittencourt et al, 2007b).

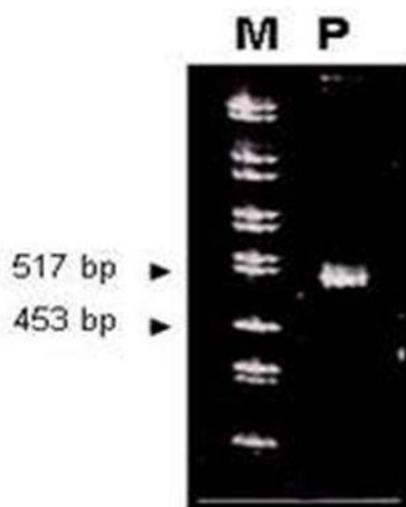


Figura 7 – Leucemia/linfoma de células T do adulto de forma indolente, iniciado na infância aos nove anos. Integração viral (PCR invertido e longo). Coluna M: marcador de peso molecular. Coluna P: paciente. A única banda na coluna indica padrão monoclonal de integração.

Como no adulto, a ATL de início precoce pode apresentar padrões histológicos idênticos a linfoma T periférico não especificado, a micose fungoide ou a linfoma anaplásico de grandes células (Bittencourt et al, 2007a). Para o patologista é impossível fazer diagnóstico diferencial entre ATL e esses outros tipos de linfoma T, portanto é imprescindível fazer sorologia para o HTLV-1 em todos os casos de linfomas de células T maduras, mesmo que seja em criança ou adolescente. No caso #13 da tabela 6, foram observados granulomas não infecciosos, os quais já foram encontrados em lesões cutâneas de casos de ATL do adulto com longa sobrevida (DiCaudo et al, 1996, Setoyama et al, 1997).

Na tabela 6, vê-se que a maioria dos casos foi a óbito. Dos 10 casos vivos, três foram da forma indolente, que é a que tem maior sobrevida.

Já se observou comportamento diferente, em relação à infecção pelo HTLV-1, de dois gêmeos univitelinos infectados por transfusão de sangue logo após o nascimento (Lewis et al, 2001). Um evoluiu para ATL, com lesões cutâneas desde os cinco anos de idade e o outro continuou com infecção assintomática pelo menos até os 13 anos. No entanto, há outra referência a dois irmãos que desenvolveram ATL precocemente, um com 16 anos e o outro com 24 anos (Wilks et al, 1993), mostrando tendência familiar no desenvolvimento desta doença, o que já foi observado em pacientes adultos (Cordiliani et al, 1998).

O processo oncogênico do HTLV-1 ocorre em várias etapas. No interior da célula infectada, o RNA do HTLV-1 é transcrito em DNA de fita dupla pela enzima transcriptase reversa e, posteriormente, é transportado para o núcleo, onde o DNA viral insere-se no DNA genômico da célula hospedeira, sendo então denominado DNA proviral. A integração proviral é necessária para a eficiente expressão dos genes virais e para a replicação do vírus. A Tax é a principal indutora das etapas iniciais da oncogênese, uma vez que estimula

a proliferação das células infectadas, inibe a apoptose e regula vias celulares importantes no controle desses processos, como as vias AKT, NF- κ B e p53 (Matsuoka, 2005). A expressão da Tax na superfície das células infectadas as torna alvo das CTLs. Para escapar do sistema imune, a expressão de Tax é, por vezes, inibida. Alguns trabalhos mostram que essa expressão é baixa ou inexistente na ATL, embora seja importante na oncogênese. O mRNA transcrito do gene viral *HTLV-1 bZIP factor (HBZ)* é responsável pela expansão dos linfócitos infectados, enquanto a proteína HBZ inibe a expressão de Tax, permitindo que as células infectadas escapem do sistema imune. O contínuo estímulo de proliferação dos linfócitos infectados, durante um longo período de latência, provoca o aparecimento e o acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas no genoma humano. Isto ocasiona o surgimento de um clone celular com elevada capacidade proliferativa que dá origem à ATL (Bangham, 2003).

Experimentalmente, observou-se que a inoculação do HTLV-1 por via oral não induz resposta imune de células T específicas e resulta em aumento da carga proviral. Como há semelhança entre a inoculação experimental por via oral e a infecção pela amamentação, esses achados sugerem que os fatores de risco para ATL (transmissão vertical e elevada carga proviral) possam ser resultantes de uma insuficiente resposta das células T específicas do hospedeiro. Este risco poderia ser reduzido caso o portador viesse a recuperar a resposta imune específica (Kannagi et al, 2004). Assim haveria elevado risco para o desenvolvimento de ATL num pequeno grupo de portadores infectados verticalmente que permanecesse em estado de baixa resposta imunológica ao vírus e com elevada carga proviral. É provável que a magnitude da resposta imune quando da infecção primária deva ser crucial para determinar os níveis persistentes do vírus (Kannagi et al, 2004).

Tem-se observado que o *Strongyloides stercoralis* estimula a proliferação oligoclonal das células infectadas pelo HTLV-1 em portadores assintomáticos, sugerindo-se que esta infestação possa constituir um cofator para o desenvolvimento de ATL (Gabet et al, 2000). É provável que o início mais precoce de ATL em países em desenvolvimento, onde é mais elevado este parasitismo, seja devido, pelo menos em parte, a maior exposição dos portadores do HTLV-1 a esse parasito.

O desenvolvimento de ATL na infância e adolescência poderia relacionar-se a aquisição da infecção muito precocemente, por via intrauterina, no canal de parto ou pela amamentação nos primeiros meses de vida, considerando-se que o sistema imunológico do feto e da criança nos primeiros meses de vida é bem menos eficiente.

Manifestações oculares

A UAH é doença de adultos de meia idade que pode ocorrer em portadores do HTLV-1 ou em pacientes com HAM/TSP (Ohba et al, 1994). No entanto, no Japão, foram descritos sete casos de UAH, seis do sexo feminino, com idade variando de 3 a 15 anos e com sintomatologia semelhante à observada no adulto (Katakura et al, 1997; Kihara et al, 1997; Deguchi & Amemiya, 2003). Com exceção de um caso, associado à nefrite túbulo-intersticial, síndrome óculo-renal, todos os outros eram assintomáticos (Deguchi & Amemiya, 2003). A UAH tem sido descrita na infância e adolescência como anterior, intermediária e/ou posterior e pode envolver apenas um ou ambos os olhos. Anticorpos anti-HTLV-1 já foram encontrados em líquido da câmara anterior do olho e o DNA proviral do HTLV-1 já foi detectado por PCR em células do infiltrado desta mesma área (Kihara et al, 1997; Katakura et al, 1997). Embora a UAH responda bem a tratamento tópico ou sistêmico, pode apresentar recidivas (Kihara et al, 1997). Um caso teve evolução

para pan-uveíte, vasculite retiniana, descolamento da retina e opacificação do humor vítreo, requerendo intervenção cirúrgica (Katakura et al, 1997).

Nakao & Ohba (2003 também no Japão, descreveram quadro de vasculite retiniana acompanhada por alterações visuais em dois adolescentes, um do sexo masculino e o outro do sexo feminino, portadores do HTLV-1, com 12 e 13 anos, respectivamente. Segundo eles, este quadro difere das alterações vasculares comumente vistas na UAH do adulto, responde mal aos corticosteroides e, eventualmente, resulta em difusa degeneração coriorretiniana. Um desses pacientes evoluiu após alguns anos para HAM/TSP.

Opacificação e úlcera da córnea já foram descritas em pacientes com DIH (La Grenade et al, 1996a, Oliveira et al, 2005).

Conclusões

Como referido, a DIH, a ATL e a forma infanto-juvenil da HAM/TSP ocorrem geralmente em indivíduos infectados verticalmente e sabe-se que a principal via de transmissão vertical é pela amamentação. Isto mostra a importância da prevenção desta forma de transmissão em áreas endêmicas como Salvador, Bahia, a qual deve basear-se na triagem sorológica das gestantes e aconselhamento das soropositivas para absterem-se de amamentar (Bittencourt et al, 1998). Considerando que as mães portadoras do HTLV-1 em nosso meio são geralmente de classe social baixa, é necessário que seja fornecido para os seus filhos suprimento nutricional alternativo e assistência pediátrica efetiva. Em Nagasaki, uma ampla intervenção usando esta estratégia, a partir de julho de 1987, conseguiu reduzir a transmissão vertical do HTLV-1 de 20,3% para 2,5% (Hino et al, 2011).

A transmissão vertical do HTLV-1 constitui sério problema de saúde pública que está a merecer uma investigação mais extensa para que se possa avaliar sua importância em outras

idades brasileiras e principalmente naquelas onde a prevalência da infecção é mais elevada quanto Salvador, São Luís e Belém (Catalan Soares et al, 2005).

Manifestações reumáticas associadas ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1)

Boris A. Cruz

Doenças reumáticas autoimunes podem ser entendidas como o resultado da interação entre predisposição genética e fatores ambientais (Davidson 2001; Krause et al, 1996). Em diferentes estudos, um número crescente de agentes infecciosos, incluindo bactérias e vírus, vêm sendo descritos como fatores do ambiente capazes de deflagrar condições autoimunes. Diversas condições inflamatórias são descritas em pacientes infectados pelo linfotrópico humano tipo I (HTLV-1) dentre as quais doenças reumáticas como Artrite Reumatóide e Síndrome de Sjögren, sugerindo que a infecção pelo HTLV-1 pode ser um determinante de doenças reumáticas autoimunes (McCallun et al, 1997; Nishioka et al, 1996). O objetivo desta revisão é discutir os aspectos clínico-epidemiológicos e imunopatogênicos das manifestações reumáticas descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1.

Doenças Reumáticas descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1

Artropatia Inflamatória Associada ao HTLV-1 / Artrite Reumatóide

Em uma série de estudos, é descrita a associação entre HTLV-1 e artropatia inflamatória crônica. O primeiro relato da associação de HTLV-1 e artrite ocorreu em uma mulher de 79 anos com ATL (Taniguchi et al, 1988). Seguiu-se a descrição de um grupo de pacientes infectados por HTLV-1 com artropatia crônica caracterizada por proliferação sinovial com importante destruição óssea e cartilaginosa, denominada a princípio como Artropatia

Associada ao HTLV-1 (Sato et al, 1991). Novos estudos demonstraram, no entanto, que tal condição é clínica e histologicamente indistinta da Artrite Reumatóide (Sato et al, 1991).

Estudos epidemiológicos descrevem a associação entre HTLV-1 e Artrite Reumatóide. Em um estudo observacional transversal realizado na ilha de Tsushima, onde 26.7% dos habitantes são infectados pelo HTLV-1, Motokawa et al (1996) demonstraram que a prevalência de Artrite Reumatóide era significativamente maior em pacientes soropositivos em comparação à população soronegativa para HTLV-1 (0,56% vs. 0,31 %; $p < 0,05$). Em um estudo caso-controle, Eguchi e cols. estimaram o Odds ratio para infecção por HTLV-1 em pacientes com Artrite Reumatóide em 2,8 (95% CI 1,8-4,6). (Eguchi et al, 1996)

Entretanto, em outro estudo realizado também em área endêmica na África do Sul, não se verificaram sinais de infecção pelo HTLV-1 em 110 negros africanos com diagnóstico de Artrite Reumatóide (Sebastian et al, 2003).

No único estudo realizado no Brasil sobre a prevalência de infecção pelo HTLV-1 em pacientes com doenças reumáticas, Lonzetti e cols. observaram sorologia positiva para HTLV-1/2 em 5/69 pacientes com Artrite Reumatóide (7,0%), enquanto a positividade observada no grupo controle de doadores de sangue foi de 1,3 %. Neste mesmo estudo, em um grupo de 33 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, não foi encontrado nenhum caso de sorologia positiva para HTLV-1/2 (Lonzetti et al, 1999).

Em um estudo prospectivo, Murphy e cols. relataram uma maior incidência de “artrite” em indivíduos infectados pelo HTLV-1, em comparação a doadores de sangue com sorologia negativa, após seguimento médio de 4,3 anos (Risco Relativo = 2,84; IC95% 1,53-5,33).

Entretanto, foi utilizado como instrumento de coleta de dados um questionário que não permitiu diferenciar o tipo de acometimento articular (Murphy et al, 2004).

Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune caracterizada pela infiltração por linfócitos T das glândulas salivares e lacrimais, levando a destruição de sua estrutura ductal e secura de mucosas oral e conjuntival (Moutsopoulos et al, 1980). A associação entre HTLV-1 e Síndrome de Sjögren foi descrita por Vernant e cols. em 1988 a partir de cinco pacientes das Índias Ocidentais com HAM/TSP e alveolite linfocítica, que preenchiem critérios diagnósticos para a exocrinopatia (Vernan et al, 1988). Mariette et al. (1995) e Vogetseder et al (1995) demonstraram uma alta prevalência de anticorpos contra HTLV-1 em pacientes com Síndrome de Sjögren. Autores japoneses verificaram o mesmo em áreas endêmicas (Eguchi et al, 1992) de seu país, sendo que em uma série foram encontrados anticorpos anti-HTLV-1 da classe IgA preferencialmente na saliva de indivíduos infectados com Síndrome de Sjögren, em comparação aos pacientes com outras doenças relacionadas ao HTLV-1 como HAM/TSP. (Terada et al, 1994).

Nakamura e cols. avaliaram o perfil de expressão de moléculas associadas à inflamação em células de glândulas salivares em co-culturas com HTLV-1. Neste estudo, os autores demonstraram aumento de citocinas como sICAM-1, RANTES e proteína 10kDa induzida por interferon γ e redução da apoptose em células infectadas. Assim, entende-se que a infecção pelo HTLV-1 altera as funções celulares de células das glândulas salivares o que pode levar à Síndrome de Sjögren (Nakamura et al, 2014).

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Síndrome de Sjögren e infecção pelo HTLV-1 não parecem diferir dos pacientes sem a infecção viral, mas em um estudo japonês o grau de infiltração de células mononucleares nas glândulas salivares acessórias foi maior em pacientes com Síndrome de Sjögren e infecção pelo HTLV-1 em

comparação aos pacientes com a mesma enfermidade reumática e sorologia negativa para HTLV-1/2 (Ohyama et al, 1998; Mochizuki et al, 2000). Em outro estudo, Lee e cols. demonstraram HTLV p19 e Tax em 10 pacientes (30.3%) de uma série de 33 pacientes com Síndrome de Sjogren submetidos à biópsia de glândula salivar acessória. Estes pacientes apresentaram menores níveis de Fator Reumatóide ($p = 0.015$) e níveis de C3 ($p = 0.005$). Outras manifestações glandulares e extra glandulares foram equivalentes nos diferentes grupos (Lee et al., 2012).

Fibromialgia e HTLV-1

A fibromialgia é definida como uma síndrome dolorosa crônica não inflamatória caracterizada pela presença de dor músculo-esquelética difusa e sensibilidade exacerbada à palpação de determinados sítios dolorosos. Diferentes teorias têm sido propostas sobre a patogênese desta síndrome, mas não existem dados conclusivos. A literatura descreve como potenciais fatores desencadeantes, condições como trauma, estresse emocional agudo ou crônico e situações de imunoestimulação, como pode ocorrer em uma série de doenças autoimunes e determinadas infecções (ex: parvovírus e doença de Lyme), (Bennet, 1997).

Alguns autores verificaram dor muscular e pontos sensíveis característicos de fibromialgia em pacientes com HAM/TSP (Cartier e Gotuzzo, comunicação pessoal). Na coorte do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV-1/2 (GIPH), em um estudo transversal a prevalência de fibromialgia em indivíduos infectados foi cerca de 9 vezes maior em comparação a controles sem infecção, sugerindo que fibromialgia pode ser uma das manifestações reumáticas associadas à infecção pelo HTLV-1 (Cruz et al, 2006). Por outro lado, Oltra e cols. não encontraram evidência de infecção pelo HTLV-2 em pacientes com fibromialgia (Oltra et al, 2013).

Outras Doenças Reumáticas e/ou Autoimunes

Em estudos de relatos de caso e séries de casos, outras condições reumáticas e/ou autoimunes são descritas em associação com HTLV-1 como uveíte (Mochizuki et al, 1992; Merle et al, 2002), pneumonite intersticial (Sugimoto, 1993; Kompoliti et al, 1996), psoríase (Watanabe et al, 2004), polimiosite (Morgan et al, 1989), doença mista do tecido conjuntivo (Bownes et al, 1991), doença de Behçet (Igakura et al, 1993; Kanazawa et al, 1993) e outras formas de vasculite (Vernant et al, 1994; Schwartz et al, 1996), mas não existem dados definitivos sobre uma relação causal entre a infecção viral e estas doenças (Tabela 1).

Tabela 1 – *Manifestações Reumáticas e/ou Autoimunes descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1.*

Manifestações Reumáticas e/ou Auto-imunes

AAH[#]/Artrite Reumatóide
Síndrome de Sjögren
Polimiosite
Uveíte
Pneumonite Intersticial
Doença Mista do Tecido Conjuntivo
Doença de Behçet
Outras vasculites
Fibromialgia

[#]Artropatia associada ao HTLV-1: a AAH foi inicialmente descrita como uma nova entidade clínica, mas trabalhos subsequentes mostraram que se trata de uma doença clínica e histologicamente indistinta da Artrite Reumatóide.

Patogênese das Manifestações Reumáticas associadas ao HTLV-1

Vários estudos têm investigado os mecanismos fisiopatológicos das doenças associadas ao HTLV-1, mas os resultados são ainda inconclusivos. No entanto, alguns autores sugerem que alterações de mecanismos de imunorregulação seriam os responsáveis pelo desenvolvimento destas condições clínicas (Barmak et al, 2003; Jacobson, 1996).

Indivíduos infectados têm suas funções celulares moduladas pelo HTLV-1. Quando da infecção pelo HTLV-1, a partir da transcrição reversa, o DNA pró-viral se integra ao genoma das células do hospedeiro. Sua porção pX pode codificar várias proteínas, dentre as quais uma fosfoproteína de 40 KD denominada p40 Tax. A partir de sua interação com fatores celulares e genoma pró-viral, p40 Tax regula não só a replicação viral, mas também a expressão celular de vários genes, particularmente aqueles envolvidos em inflamação e proliferação celular como: interleucina (IL)-1, IL-2, subunidade alfa do receptor de IL-2 (IL-2R α), IL-6, IL-8, fator estimulador de crescimento de colônias granulócito-macrófago (GM-CSF), fator de necrose tumoral α (TNF- α), moléculas de adesão como ICAM-1 e oncogenes como jun, fos, rel, myc e ets (Höllsberg, 1997; Barmak et al, 2003). Os produtos da ativação destes genes seriam os responsáveis pela migração de linfócitos infectados para o tecido sinovial e sua ativação (Iwakura et al, 1995). Existem evidências de produtos gênicos do HTLV-1 não só em linfócitos T infectados, mas também em outras células da linhagem sinovial como macrófagos e fibroblastos (Kitajima et al, 1991). Células infectadas seriam capazes de produzir TNF- α e a partir daí levar a proliferação sinovial, formação de “pannus” e a destruição da cartilagem, com consequente erosão articular. Este processo já foi demonstrado em camundongos transgênicos para a env-pX do HTLV-1, que expressam p40 Tax. (Yin et al, 2000; Iwakura et al, 1991).

Em pacientes infectados pelo HTLV-1 e Síndrome de Sjögren, estudos sugerem que, a partir de penetração da barreira endotelial, células mononucleares infectadas podem alcançar o tecido glandular e levar a um processo inflamatório com destruição da estrutura ductal por mecanismos semelhantes aos descritos para a artropatia associada ao HTLV-1 (Nishioka et al, 1996). (Figura 1).

O Estado “Somente-Tax”

Discute-se um possível papel para o gene HTLV-1 Tax em pacientes com doenças reumáticas e sorologia negativa para o vírus, descritos na literatura de língua inglesa como “tax-only state” (McCallun et al, 1997; Sumida et al, 1994). Em um estudo realizado nos Estados Unidos da América, Zucker-Franklin e cols. avaliaram 102 pacientes com Artrite Reumatóide através de técnicas de PCR para o gene HTLV-1 Tax e sorologia para p40 Tax. Em um paciente se confirmou a infecção pelo HTLV-1 através de sorologia positiva e a verificação de outras sequencias do DNA pró-viral, além de HTLV-1 tax. Entre 101 pacientes com sorologia negativa para HTLV-1/2, 25 apresentaram sequencia de HTLV-1 Tax em células mononucleares e positividade na sorologia para p40 Tax – uma prevalência três vezes maior que em doadores de sangue sem Artrite Reumatóide (Zucker-Franklin et al, 2002).

Mariette et al (1993) detectaram gene HTLV-1 tax, mas não outras sequencias do DNA pró-viral como gag, pol ou env em dois de nove pacientes com Síndrome de Sjögren, com sorologia negativa para HTLV-1. Um estudo japonês apresentou resultados semelhantes (Mariette et al, 1993). No entanto, um estudo britânico que utilizou técnicas de PCR para HTLV-1 Tax em 49 biópsias de glândulas salivares - 26 pacientes com Síndrome de

Sjögren primária, oito com Síndrome de Sjögren secundária e 15 controles – não encontrou positividade para Tax em nenhuma das amostras (Sumida et al, 1994).

Existem três possíveis explicações para os resultados encontrados nestes estudos.

Primeiramente, pode ser sugerido que os pacientes foram infectados por vírus defectivos e que a maior parte do genoma viral que não Tax foi perdida. A segunda explicação seria uma infecção pelo HTLV-1 propriamente dito, mas persistência da sorologia negativa e falência em se detectar outras partes do genoma por homologia pobre ou fatores técnicos associados à PCR. A terceira possibilidade seria positividade das reações de PCR para Tax apenas por artefatos de contaminação. (McCallun et al, 1997; Sumida et al, 1994). Outros estudos são necessários para se definir a importância de Tax em pacientes com doenças reumáticas autoimunes e sorologia negativa para HTLV-1.

LINFÓCITO T CD4+ INFECTADO

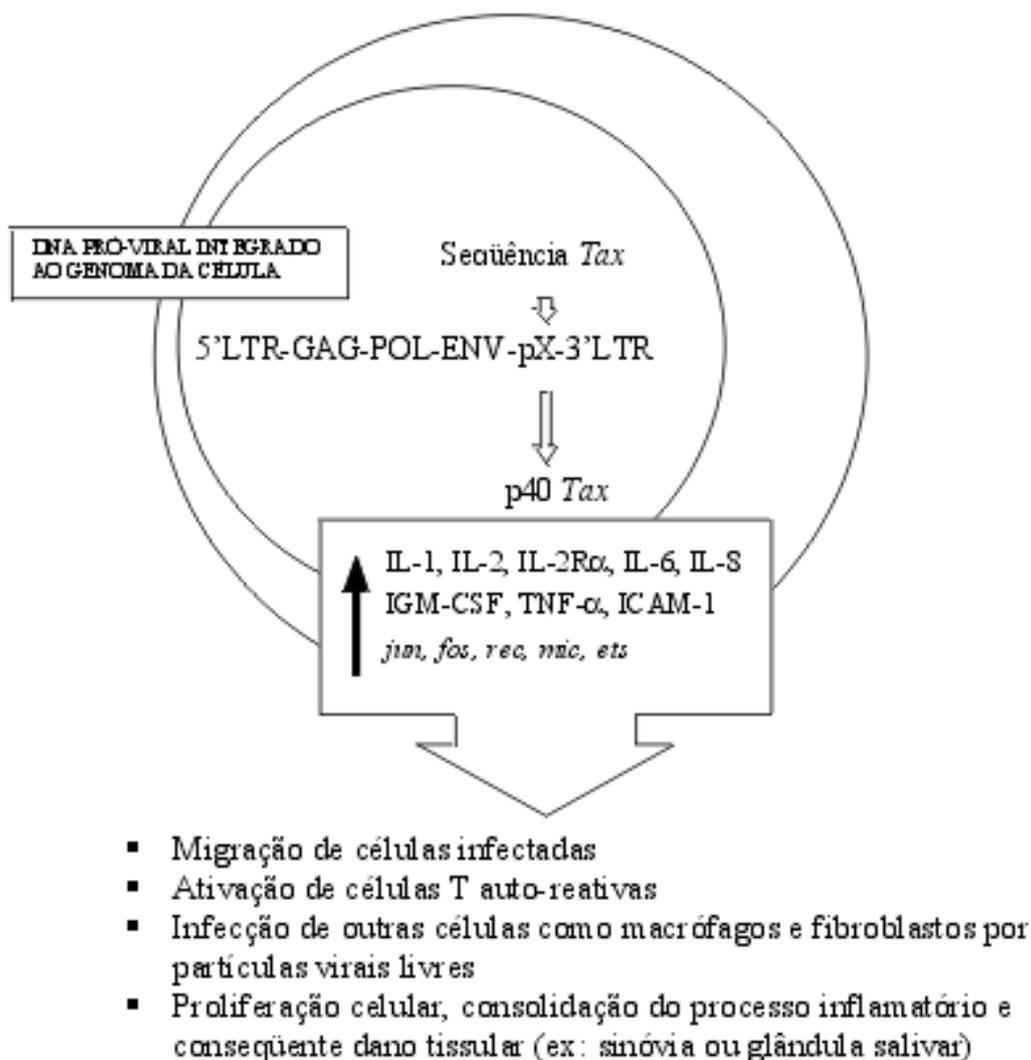


Figura 1 – Representação esquemática da patogênese das doenças reumáticas associadas ao HTLV-1: A partir da integração do DNA pró-viral ao genoma da célula infectada, a região pX codifica p40 Tax. Através de sua interação com fatores celulares, p40 Tax induz a expressão de genes envolvidos em inflamação/proliferação celular como: interleucinas IL-1, IL-2, subunidade alfa do receptor de IL-2 (IL-2R α), IL-6, IL-8 fator estimulador de crescimento de colônias granulócito-macrófago (GM-CSF), fator de necrose tumoral α (TNF- α), moléculas de adesão como ICAM-1 e oncogenes como *jun, fos rel, myc e ets*. Os produtos destes genes levam à migração de linfócitos infectados, à ativação/proliferação de células T auto reativas e consequente inflamação nos órgãos-alvo como a sinóvia e as glândulas salivares.

Abordagem Diagnóstica e Terapêutica dos Pacientes

A prevalência da infecção pelo HTLV-1 em pacientes com artrite reumatóide e síndrome de Sjögren é baixa, pelo que não se justifica a realização de testes sorológicos de triagem para confirmação da infecção viral. A associação entre o HTLV-1 e outras doenças músculo-esqueléticas como fibromialgia ainda necessita de confirmação em estudos de maior porte e não existe respaldo científico para recomendações específicas. Em contrapartida, pacientes sabidamente infectados pelo HTLV-1 que apresentam queixas músculo-esqueléticas devem ser submetidos a uma avaliação reumatológica clínica e laboratorial e a confirmação de um diagnóstico reumatológico específico tem repercussão prática.

Do ponto de vista terapêutico, não existe um tratamento etiológico que tenha se mostrado eficaz em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Indivíduos infectados pelo HTLV-1 que tem um diagnóstico reumático estabelecido se beneficiam de aconselhamento e orientações para o melhor entendimento de sua doença. Assim como em outras infecções virais como hepatite C, pacientes com doenças inflamatórias como artrite reumatóide ou síndrome de Sjögren se beneficiam do uso de anti-inflamatórios não hormonais, corticóide em doses menores (ex: prednisona 5 a 10 mg/dia) e antimalárico. Eventualmente, em pacientes com manifestações autoimunes mais graves, pode vir a ser necessário uso de agentes imunossupressores.

Recentemente, alguns estudos relatam os efeitos da terapia biológica – notadamente anti-TNF – em pacientes com artropatia associada ao HTLV-1/2. Relatos de caso e séries de casos dão conta de respostas positivas quanto ao controle de sinais e sintomas e melhora de parâmetros inflamatórios (Frenzel et al, 2013; Umekita et al, 2013). Em um estudo prospectivo, Umekita e cols. compararam os efeitos de agentes anti-TNF em 10 pacientes com artrite reumatóide e sorologia positiva para HTLV-1/2 e 20 controles com artrite

reumatóide não infectados, pareados por sexo e idade. Neste estudo, os pacientes com evidência de infecção pelo HTLV-1/2 se mostraram com maior atividade inflamatória e menor magnitude de resposta, avaliada por provas inflamatórias e índices compostos de atividade da doença, como DAS28. Após dois anos de seguimento, pacientes com artrite reumatóide e HTLV-1/2 tratados com agente anti-TNF não desenvolveram outras complicações da infecção, mas a segurança do uso de agentes TNF nestes pacientes precisa ser melhor avaliada em estudos de maior porte.

Pacientes com fibromialgia devem receber o tratamento usual para esta doença, que inclui medicação serotoninérgica, analgésicos, orientação e esclarecimento, além de motivação a realização de atividades aeróbicas. Estes indivíduos devem ainda ser monitorizados quanto à possibilidade de desenvolvimento de doenças sabidamente associadas ao HTLV-1 como HAM/TSP e ATL.

Depressão e Infecções Virais

Bárbara Perdigão Stumpf

Fábio Lopes Rocha

Introdução

É antiga a hipótese da existência de associação entre infecções virais e depressão (BMJ, 1976; White, 1999). Na literatura, há vários relatos sobre a ocorrência de episódios depressivos após viroses (Kraepelin, 1890, *apud* Hotopf e Wessely, 1994; Isaacs, 1948; Hendler e Leahy, 1978).

Neste capítulo faremos uma breve revisão dos estudos existentes sobre a relação entre algumas infecções virais e depressão. Serão abordados os estudos que tratam da associação entre depressão e os seguintes vírus: vírus linfotrópico humano de células T (HTLV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite C (HCV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus influenza, vírus herpes simples (HSV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite A (HAV).

Vírus Linfotrópico Humano de Células T

A associação entre o vírus linfotrópico humano de células T (HTLV) e depressão foi pouco estudada até o momento. As principais hipóteses para essa relação são: 1) a infecção viral resulta em cascata fisiológica que aumenta a vulnerabilidade para depressão, 2) a depressão resulta dos sintomas físicos e indisposição que acompanham a infecção pelo HTLV-1/2, 3) o estresse relacionado ao estigma e as dificuldades de relacionamento decorrentes de ser portador de uma infecção transmitida sexualmente aumentam a probabilidade de depressão,

ou 4) dificuldades psicológicas subjacentes tais como depressão aumentam a probabilidade de comportamentos de risco que predispõem à infecção pelo HTLV (Guiltinan et al, 2013).

No fim dos anos 90, Guiltinan et al utilizaram uma escala de autoavaliação (General Well-Being Scale - GWB) para mensurar a ocorrência de *distress* (sofrimento psíquico) associado à notificação até dois a seis anos após o diagnóstico da infecção por HTLV (Guiltinan et al, 1998). O questionário foi preenchido por 464 ex-doadores de sangue portadores de HTLV-1/2, 91 parceiros desses ex-doadores e 735 doadores de sangue com sorologia negativa para HTLV-1/2. Os indivíduos portadores de HTLV-1/2 apresentaram maior sofrimento psíquico e piores escores em uma subescala de depressão, comparados aos controles. Esses achados sugerem que o sofrimento psíquico foi independente do tempo de notificação da infecção pelo HTLV-1/2.

Em 2000, Soares e Proietti relataram a presença de sintomas depressivos em indivíduos infectados por HTLV-1, acompanhados em estudo de coorte aberta prevalente de doadores de sangue soropositivos em um hemocentro de Minas Gerais (Soares e Proietti, 2000). Oito anos depois, Stumpf et al realizaram um estudo caso-controle (com casos prevalentes) que teve como objetivo estimar as taxas de depressão em doadores de sangue HTLV-1 positivos (Stumpf et al, 2008). A população-base foi constituída por 74 ex-doadores e candidatos à doação de sangue, infectados pelo HTLV-1, acompanhados no estudo de coorte supracitado. O grupo controle foi constituído por 24 doadores de sangue com sorologia negativa para o mesmo vírus. Os participantes do estudo foram submetidos à avaliação psiquiátrica e aplicação de um instrumento diagnóstico estruturado, o *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) versão brasileira 5.0.0 (Amorim, 2000), para estimar as taxas de depressão. A entrevistadora (B.P.S.) desconhecia o *status* sorológico dos participantes. As taxas de depressão foram significativamente maiores nos

indivíduos infectados pelo HTLV-1, comparados aos controles (39,2% vs. 8,3%; p-valor=0,005). A infecção pelo HTLV-1 foi independentemente associada à depressão (OR=6,17; IC95%=1,32-28,82). Os autores ressaltaram que não foi possível determinar se a depressão estava associada ao fato dos indivíduos infectados saberem que eram portadores de uma infecção retroviral crônica ou se estava associada a efeitos biológicos da infecção.

No ano seguinte, Carvalho et al realizaram um estudo transversal para estimar a frequência de transtornos mentais em 50 indivíduos HTLV-1 positivos acompanhados em ambulatório na cidade de Salvador-BA (Carvalho et al, 2009). Os participantes do estudo foram submetidos à aplicação do *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Os autores constataram que 42% dos participantes (21/50) apresentavam algum transtorno psiquiátrico, sendo que 30% (15/50) eram portadores de depressão maior. Dentre os pacientes deprimidos, 60% apresentavam manifestações clínicas da infecção por HTLV-1. Os outros transtornos psiquiátricos encontrados foram: transtornos de ansiedade (22%), transtorno afetivo bipolar (4%) e alcoolismo (2%). Entretanto, não houve grupo controle no estudo. Os autores sugeriram que a infecção pelo HTLV-1 poderia ter um papel causal na patogênese da depressão

Outro estudo transversal, realizado em 2011, avaliou a frequência de depressão e ansiedade, e o impacto desses transtornos na qualidade de vida de pacientes infectados pelo HTLV-1 que apresentavam mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (Gáscon et al, 2011). O grupo controle foi constituído por indivíduos HTLV-1 positivos assintomáticos. Nesse trabalho, foram utilizadas escalas de autoavaliação para mensurar depressão (Inventário de Depressão de Beck - BDI) e ansiedade (Inventário de Ansiedade de Beck - BAI). Os pacientes com HAM/TSP apresentaram maiores taxas de

depressão moderada/grave (37/63; 59,3%), comparados aos controles (15/67; 22,4%). Os autores verificaram que a presença/ausência de HAM/TSP foi significativamente associada a alto nível de depressão ($p < 0,001$). A frequência de ansiedade também foi maior nos pacientes sintomáticos (55,5%), comparados aos assintomáticos (25,3%). Com relação à qualidade de vida, os pacientes com HAM/TSP apresentaram maior prejuízo que os controles. Também não se sabe se os sintomas depressivos eram reativos ou decorrentes de efeitos biológicos da infecção.

Em 2012, outro estudo investigou a associação entre depressão e qualidade de vida em portadores do HTLV-1 (Galvão-Castro et al, 2012). Dos 88 participantes, 32 (36,4%) apresentavam HAM/TSP e os demais eram portadores assintomáticos do HTLV-1. O instrumento utilizado foi o *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). A prevalência de depressão encontrada foi de 34,1% (30/88). Os autores também observaram que a depressão afetou negativamente a qualidade de vida dos indivíduos HTLV-1 positivos, independentemente da presença de HAM/ TSP. Uma possível explicação para esses achados seria o fato do HTLV-1 induzir uma alta quantidade de citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF-alfa e a IL-6. Vários trabalhos indicam que níveis circulatórios aumentados destas citocinas podem ter um papel na patogênese da depressão. Contudo, por se tratar de um estudo transversal, não foi possível estabelecer uma relação causal entre depressão e qualidade de vida.

Entretanto, em estudo mais recente realizado nos Estados Unidos, não foram encontradas maiores taxas de depressão em indivíduos infectados pelo HTLV-1/2 (Guiltinan et al, 2013). Neste trabalho, a população-base foi constituída por 349 ex-doadores de sangue infectados pelo HTLV-1/2, acompanhados em estudo de coorte. O grupo controle foi constituído por 585 doadores de sangue com sorologia negativa para o mesmo vírus. O

instrumento *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) foi aplicado por enfermeiras treinadas, pessoalmente ou por telefone, para estimar as taxas de depressão. As entrevistadoras conheciam o *status* sorológico dos participantes. As taxas de depressão encontradas foram 5,4% (5/93 HTLV-1), 6,6% (17/256 HTLV-2) e 2,1% (12/585 controles). A infecção pelo HTLV-1/2 não foi significativamente associada à depressão, embora observou-se uma tendência. As possíveis explicações para a diferença de resultados encontrada, em comparação aos estudos brasileiros, foram as diferenças socioeconômicas e culturais das populações estudadas.

Em suma, a relação entre depressão e HTLV-1/2 precisa ser mais bem estudada, principalmente através de estudos tipo coorte.

Vírus da Imunodeficiência Humana

Existem fortes evidências de que a depressão está associada com a infecção pelo HIV, assim como com a progressão da doença (Gonzalez, 2011; Sherr, 2011; Schuster, 2012; Del Guerra, 2013). Após os transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas, a depressão é o transtorno psiquiátrico mais prevalente em indivíduos HIV-positivos adultos (Rabkin, 2008). A depressão maior em indivíduos infectados pelo HIV provavelmente resulta de interações complexas entre fatores psicossociais e os efeitos neuroinflamatórios e neurotóxicos do vírus no cérebro (Schuster, 2012; Del Guerra, 2013). Com relação aos fatores psicossociais, os indivíduos portadores do HIV podem sofrer de isolamento, falta de suporte social, estigmatização, discriminação, atitudes sociais adversas à homossexualidade, violência, desesperança e abuso de drogas, os quais contribuem para o histórico de depressão (Schuster, 2012; Del Guerra, 2013). Adicionalmente, uma parcela significativa dessa população é composta por pessoas socialmente desfavorecidas e marginalizadas (economicamente desfavorecidos, minorias étnicas, minorias sexuais,

usuários de drogas, profissionais do sexo), que têm maior risco de depressão mesmo antes de contrair o vírus (Malbergier e Schöffel, 2001; Chandra et al, 2005; Sherr, 2011; Del Guerra, 2013). O estresse psicológico pode induzir a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso autônomo simpático, que ativam células imunes no sistema nervoso central e periférico. Estressores recorrentes também podem contribuir para a ativação crônica de células imunológicas e para a progressão da inflamação, que se somam aos efeitos inflamatórios diretos da infecção pelo HIV (Del Guerra, 2013). Essas alterações podem estar associadas ao desenvolvimento de quadros depressivos (Del Guerra, 2013). Outras alterações provocadas pelo HIV também podem estar associadas à depressão: elevação crônica de citocinas através de ativação da micróglia e de astrócitos; diminuição da função monoaminérgica; indução de neurotoxicidade, especialmente em neurônios dopaminérgicos; e redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (Del Guerra, 2013). A depressão em indivíduos HIV positivos também tem impacto na qualidade de vida e na implementação da terapia antirretroviral (TARV) (Gonzalez, 2011; Sherr, 2011; Del Guerra, 2013).

Os estudos sobre a prevalência de depressão em indivíduos portadores do HIV apresentam resultados muito variados, entre 0 a 48%, com média de 36% (Atkinson et al, 1988; Pergami et al, 1993; Maj et al, 1994; Lyketsos e Federman, 1995; Stober et al, 1997; Fukunish et al, 1997; Bing et al, 2001; Morrison et al, 2002; Oliveira et al, 2009; Schuster et al, 2012). Isto se deve a diferenças com relação à população estudada, instrumentos de avaliação, local de realização da pesquisa e estágio da doença (Penzak et al, 2000; Fulk et al, 2004; Chandra et al, 2005). Um estudo de metanálise, contudo, concluiu que a prevalência de depressão nos indivíduos infectados pelo HIV é duas vezes maior que a encontrada nos soronegativos (Ciesla e Roberts, 2001). Em relação à orientação sexual, não

foi constatado maior risco de depressão em homossexuais masculinos e bissexuais HIV-positivos comparados aos heterossexuais masculinos soropositivos (Ciesla e Roberts, 2001). Também não houve diferença significativa nas taxas de depressão nos grupos com doença avançada comparada aos portadores assintomáticos do vírus (Ciesla e Roberts, 2001). Um estudo mais recente comparou a prevalência de transtornos psiquiátricos nos últimos doze meses em adultos infectados e não infectados pelo HIV, estratificados por sexo (Lopes, 2012). Os autores verificaram que os indivíduos HIV positivos do sexo masculino (n=70) apresentavam maiores taxas de depressão/distímia, outros transtornos do humor, transtornos de ansiedade e transtornos de personalidade, comparados a indivíduos soronegativos do mesmo sexo (n=14.398). Entretanto, as mulheres portadoras de HIV (n=79) não apresentaram diferenças significativas na prevalência de transtornos psiquiátricos, comparadas às soronegativas (n=19.880). Entre as mulheres, a psicopatologia pré-existente pode não ser um fator de risco forte para a infecção pelo HIV. As mulheres são menos propensas a negociar sexo seguro e insistir no uso de preservativo do que os homens, sendo mais propensas a contrair a infecção pelo HIV de seu esposo/parceiro ou através da troca de sexo por dinheiro ou drogas. É também possível que, nas mulheres, a resiliência ou os fatores protetivos, como redes de apoio e a qualidade de suas relações interpessoais, atenuem o estresse da soroconversão relacionado ao início ou recorrência de transtornos psiquiátricos. Em comparação com os homens, as mulheres que enfrentam adversidades relacionadas a infecção pelo HIV parecem ter maior capacidade de adaptação ao ambiente e tolerância a afetos negativos, além de buscarem suporte social e apoio para lidar com os infortúnios causados pelo HIV (Lopes, 2012).

Leserman, em 2008, revisou estudos sobre a influência da depressão na progressão da infecção por HIV (Leserman, 2008). Foram analisados os trabalhos publicados na língua

inglesa, no período de janeiro de 1990 a julho de 2007. A revisão priorizou estudos longitudinais com duração superior a um ano, realizados antes e depois do início das terapias antirretrovirais altamente ativas (TARV). Uma vez que a infecção por HIV tende a avançar lentamente, as evidências mais contundentes para o papel da depressão nesta doença são provenientes de estudos de coorte de longa duração. Adicionalmente, os estudos com melhor delineamento são aqueles em que a presença de depressão é avaliada várias vezes ao longo do tempo. Os estudos realizados na era pré-TARV (Perry et al, 1992; Lyketsos et al, 1993; Page-Shafer et al, 1996; Patterson et al, 1996; Leserman et al, 1999; Leserman et al, 2000; Leserman et al, 2002; Golub et al, 2003; Antelman et al, 2007) apresentaram resultados conflitantes. Já os estudos realizados na era TARV (estudos realizados após 1996, com pelo menos uma minoria de pacientes usando TARV durante parte da coleta de dados) (Ickovics et al, 2001; Cook et al, 2004; Ironson et al, 2005; Leserman et al, 2007) mostraram que a depressão estava associada a pior prognóstico da infecção por HIV. Outros trabalhos também mostraram que a presença de depressão no início do uso de TARV estava associada a aumento de até cinco vezes no risco de progressão para AIDS (Bouhnik, 2005), lentificação da supressão virológica (Pence et al, 2007) e menor sobrevida (Lima et al, 2007). Uma metanálise publicada em 2011 revelou uma associação significativa entre depressão e não aderência à TARV (Gonzalez, 2011). O estudo incluiu 95 trabalhos, com 35.029 participantes no total. A natureza causal da relação, todavia, não está clara. Os próprios sintomas depressivos são causas plausíveis da não aderência ao tratamento. Alguns estudos, por sua vez, sugeriram a possibilidade de que a aderência à TARV pudesse reduzir a degradação dos aminoácidos que estão envolvidos na produção de serotonina e dopamina. Deste modo, a TARV contribuiria para reduzir a depressão através de vias fisiológicas (Gonzalez, 2011).

Em resumo, a relação entre depressão e HIV está bem fundamentada na literatura. É importante ressaltar que a depressão nos indivíduos HIV positivos piora a qualidade de vida, a aderência à TARV e os resultados do tratamento antirretroviral. Ademais, a depressão nessa população se associa a comportamento sexual de risco, o que facilita a transmissão do vírus levando ao aumento da morbidade e mortalidade.

Vírus da Hepatite C

A relação entre outro vírus linfotrópico, o vírus da hepatite C (HCV), e depressão também tem sido estudada nas últimas décadas. Diferentes linhas de evidências apontam para a existência de associação entre depressão e infecção pelo HCV: a depressão causada pelo estresse de ser ter uma doença potencialmente ameaçadora a vida, o estigma do diagnóstico e a alta proporção de pessoas em risco para transtornos psiquiátricos em coortes de indivíduos HCV positivos (Zdilar, 2000; Golden, 2005; Cozzi, 2006; Erim, 2010). Pesquisas anteriores mostraram evidências de uma via biológica direta de depressão induzida pelo HCV, e trabalhos recentes evidenciaram alterações de neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica em indivíduos infectados pelo HCV com fadiga crônica e prejuízo cognitivo (Cozzi, 2006; Weissenborn, 2009; Erim, 2010).

Assim como na infecção pelo HIV, os estudos sobre a prevalência de depressão em indivíduos HCV-positivos apresentam resultados variados (10 a 81%) (Taruschio et al, 1996; Singh et al, 1997; Sherman et al, 1999; Goulding et al, 2001; El-Serag et al, 2002; Fireman et al, 2005; Golden et al, 2005; Nelligan et al, 2008; Basseri et al, 2010; Erim et al, 2010). Os motivos de tal variação foram os mesmos relatados nos trabalhos com HIV, além dos efeitos colaterais psiquiátricos da terapia antiviral à base de interferon (Zdilar, 2000; Wessely e Pariante, 2002). Apesar da variação encontrada, a maioria dos estudos mostra que a prevalência de depressão em portadores do HCV é superior à encontrada na

população geral.

Além dos efeitos biológicos do vírus, aspectos psicológicos e de personalidade contribuem para a expressão dos sintomas de depressão (Erim et al, 2010). Com relação à patofisiologia da encefalopatia por HCV, trabalhos recentes sugeriram que o HCV poderia romper a barreira hematoencefálica *in vivo*. Isso permitiria o influxo de citocinas inflamatórias e vírus para o parênquima cerebral. Outros estudos também sugeriram que o HCV infectaria astrócitos. A infecção do endotélio cerebral microvascular e a liberação de partículas virais infecciosas poderiam contribuir para a persistência da infecção viral no cérebro (Fletcher e McKeating, 2012).

Outros Vírus

Existem hipóteses relacionando depressão e vários outros vírus como, por exemplo, vírus Epstein-Barr (EBV), vírus influenza, vírus herpes simples (HSV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite A (HAV). Com relação ao EBV, embora existam relatos de episódios depressivos após a virose (Isaacs, 1948; Hendler e Leahy, 1978), os estudos prospectivos sobre o tema apresentaram resultados controversos (Bruce-Jones et al, 1994; White et al, 1998; Katon et al, 1999). A associação entre vírus influenza e depressão foi descrita há mais de 100 anos. Kraepelin (1890, *apud* Hotopf e Wessely, 1994) relatou 11 casos de depressão pós-influenza no início da epidemia de 1890. Entretanto, trabalhos posteriores apresentaram resultados conflitantes (Hashimoto et al, 1987; Meijer et al, 1988; Pang et al, 2009). A relação entre os vírus HSV, HAV, HBV e depressão foi pouco estudada até o momento (Stumpf et al, 2006).

Conclusões Gerais

No estudo da relação entre depressão e vírus, as associações mais bem fundamentadas foram aquelas com os vírus HIV e HCV. Pacientes infectados por esses retrovírus apresentam maior prevalência de depressão que a encontrada na população geral. A depressão possivelmente resulta de interações complexas entre os efeitos biológicos dos vírus e os fatores psicossociais. Quanto ao vírus HTLV, estudos se fazem necessários para confirmar a existência de associação entre ele e depressão, e, em caso afirmativo, elucidar os possíveis mecanismos patogênicos envolvidos.

1 - Introdução

Os HIV-1 e 2, e os HTLV-1 e 2 são os retrovirus humanos associados a processos patológicos, até o momento. Estes agentes apresentam características biológicas distintas, embora compartilhem aspectos epidemiológicos, como as vias de transmissão e a maior prevalência em determinadas localizações geográficas. Por esta razão, não é incomum a detecção de infecção simultânea por estes agentes. Esta ocorrência pode alterar o padrão de evolução clínica de cada infecção, e alterar marcadores laboratoriais, que podem gerar dificuldades de interpretação do quadro apresentado por estes indivíduos. Assim, em áreas onde a prevalência da co-infecção seja considerada elevada, o clínico que lida com essa população específica deve estar atento para estas possibilidades, minimizando os riscos de erros decorrentes destas modificações, e seus efeitos danosos para o paciente.

2 - Os agentes

2.1 – Aspectos epidemiológicos - O vírus da imunodeficiência humana, tipo 1 (HIV-1), apresenta distribuição geográfica cosmopolita, atingindo todas as regiões do globo, com maior ocorrência no continente africano. No Brasil, a prevalência do HIV1 na população geral é estimada em 0,4%. O país contabiliza até o momento aproximadamente 718.000 casos de AIDS, segundo o Ministério da Saúde (1).

O HIV-1 é transmitido eficientemente por via sexual, parenteral, e vertical. A transmissão vertical pode ocorrer durante a gestação, no momento do parto, ou no período pós-parto, através do aleitamento materno. Entretanto, diferentemente do HTLV-1 e 2, a transmissão por esta via ocorre com maior frequência durante o trabalho de parto, em decorrência da exposição do nascituro a secreções orgânicas no canal de parto, além da possibilidade de contaminação pelo sangue materno, via cordão umbilical (2). A epidemiologia e aspectos da transmissão do HTLV-1 e 2 são descritos em detalhes em outros capítulos (capítulos 5-8) deste livro .

A transmissão por via parenteral ocorre através do compartilhamento de seringas contaminadas (usuários de drogas endovenosas), por transfusão de sangue e derivados, e por acidente perfuro-cortante com material contaminado por secreções orgânicas contendo o vírus, de ocorrência comum entre profissionais de saúde (2). A exposição acidental ao HIV-1 é uma reconhecida via de transmissão deste agente, mas isto não ocorre com o HTLV. Até o momento, não existem evidências sugerindo que este vírus possa ser transmitido por esta via. No Brasil, a transmissão por transfusão de produtos sanguíneos vem se reduzindo a cada ano, devido à triagem rotineira para o HIV, realizada pelos bancos de sangue, principalmente após a adoção rotineira de testes moleculares para detecção de ácidos nucleicos do HIV-1 nos bancos de sangue, reduzindo significativamente os riscos de transmissão durante a chamada “janela imunológica”.

A co-infecção HIV-HTLV-1 tem sido documentada em várias regiões geográficas (3-10). No Brasil, as taxas de prevalência da coinfeção são variáveis de acordo com a região estudada, atingindo números mais elevados nos locais onde a infecção pelo HTLV é mais frequente. Assim, estados como Rio de Janeiro e São Paulo apresentam taxas de co-infecção entre 5 e 7%, mas podem atingir níveis superiores a 50% quando considerados

populações de alto risco, como usuários de drogas endovenosas (8,9). Na Bahia, um dos estados brasileiros com a maior taxa de prevalência para HTLV-1 (1,8% da população geral de Salvador), registramos prevalência de 16%, em estudo envolvendo 895 pacientes acompanhados em ambulatórios de AIDS do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, da UFBA (4). Nesse grupo, a co-infecção foi significativamente maior entre as mulheres que entre os homens, e o maior fator de risco para co-infecção foi a utilização de drogas endovenosas. Dados mais recentes apontam para redução significativa das taxas de coinfeção, nos últimos anos, provavelmente devido às políticas de redução de danos para usuários de drogas injetáveis (dados não publicados). Em outra grande coorte, em New Orleans, LA, EUA, foram observados os mesmos fatores de risco para co-infecção encontrados na Bahia (7).

2.3 – Aspectos biológicos da infecção pelos HIV-1 e HTLV-1 e 2 - apesar de pertencerem à mesma subfamília, estes agentes apresentam comportamento biológico bastante distinto: enquanto o HIV-1 se caracteriza pela alta taxa de replicação ativa, com grande número de partículas virais livres no plasma e em outros líquidos orgânicos, os HTLVs apresentam taxas de replicação muito menores, com multiplicação predominantemente clonal, e em decorrência, poucas partículas virais livres nos diversos líquidos orgânicos (2). Embora estudos recentes demonstrem que a taxa de replicação ativa do HTLV-1 é maior do que se pensava no passado, esta não pode ser comparada em magnitude ao que observamos na infecção pelo HIV-1.

Além desses aspectos, uma diferença marcante diz respeito à ação de cada agente sobre a célula hospedeira: enquanto a infecção pelo HTLV-1 e 2 caracteriza-se pelo persistente estímulo à proliferação linfocitária, o HIV-1 apresenta marcada atividade citopática, que ao longo do tempo reduz progressivamente a população de células CD4+, levando o paciente,

em espaço variável de tempo, à imunodeficiência que caracteriza a AIDS (10). Do ponto de vista clínico, enquanto o HIV-1 leva ao desenvolvimento de imunodeficiência na maioria dos pacientes infectados, isso ocorre em uma minoria daqueles infectados pelos HTLV-1 e 2.

Por outro lado, tanto o HIV-1 como o HTLV-1 têm tropismo para o mesmo tipo celular, a célula CD4+. O HTLV-2, por sua vez, tem maior tropismo para células CD8+. Este fato pode explicar os diferentes desfechos observados para infecção isolada ou coinfeção pelos vírus HTLV-1 e HTLV-2. A Tabela 1 resume as características da infecção por cada agente.

Tabela 1 – Características da infecção pelo HIV-1 e HTLV-1/2 em humanos

HTLV	HIV
Estimula proliferação de linfócitos	Intensa depleção linfocitária
Ausência de efeito citopático	Intenso efeito citopático
Tropismo por linfócitos T	Tropismo por linfócitos T
Replicação clonal	Replicação ativa
Doença clínica na minoria dos Infectados	Doença clínica na quase totalidade dos infectados

3.0 - Impacto da co-infecção sobre a história natural de cada infecção

3.1 – Alterações laboratoriais. O impacto recíproco da interação entre estes retrovirus humanos pode resultar em diferentes resultantes, in vitro: Moriuchi demonstrou que fatores secretados por células em culturas podem ter impacto distinto sobre a replicação de cada um destes agentes (11). Um estudo conduzido por Schechter, em 1994 revelou que pacientes co-infectados, no Rio de Janeiro, apresentavam contagens de células CD4+ significativamente maiores que aqueles infectados apenas pelo HIV-1. Além disso, a ocorrência de manifestações clínicas de. Imunodeficiência, nessa população, evidenciava uma ausência ou redução da atividade funcional dessas células (12,13). Outros estudos confirmaram estes achados (14) Como o autor do estudo alertava, esse dado poderia levar a uma interpretação falseada do estágio de doença em que os pacientes co-infectados se encontravam, podendo ocasionar retardo na prescrição de drogas antiretrovirais para tratamento da infecção pelo HIV-1, uma vez que a contagem de células CD4+ é o principal marcador utilizado para esta finalidade. Em estudo conduzido alguns anos atrás, avaliamos retrospectivamente uma coorte de pacientes, em nosso serviço, com achados que confirmam essa possibilidade: pacientes co-infectados apresentavam uma chance de receberem tratamento antiretroviral significativamente menor que aqueles mono-infectados pelo HIV-1 (15). Além disso, percebemos que a velocidade de queda da população de células CD4+ era diferente para os dois grupos, uma vez que pacientes assintomáticos não apresentavam diferença na contagem destas células, mas essa diferença se tornava clara quando comparados os indivíduos com sintomatologia clínica evidente. Na era inicial da terapia antirretroviral (TARV) este dado dificultava a definição do momento para introdução do tratamento, mas no cenário atual, com a elevação do ponto de corte da contagem de células CD4+ para início de tratamento, essa questão deixou de ser relevante, notadamente em nosso meio. As diretrizes mais recentes para orientação da TARV no

Brasil recomendam tratamento para todos os pacientes, independente da contagem de células CD4+, eliminando o viés nesse parâmetro, decorrente da coinfeção (16).

3.2 – Impacto sobre a história natural de cada infecção.

3.2.1 – Impacto sobre a evolução da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 – os dados disponíveis sugerem que pacientes co-infectados pelo HTLV-1 têm maior probabilidade de desenvolvimento de doença neurológica, que aqueles mono-infectados pelo HTLV. O mesmo pode ser observado para os co-infectados pelo HTLV-2, que também apresentam risco aumentado para desenvolvimento de mielopatia (16-18). Estudos anteriores, realizados em nosso meio, já mostravam que co-infectados pelo HTLV-1 tinham risco elevado para desenvolvimento de doença neurológica (19). Entretanto, o pequeno número de pacientes estudados limita o alcance destas conclusões.

3.2.2 – Impacto da co-infecção sobre a evolução da infecção pelo HIV-1 – Um dos primeiros relatos sobre co-infecção HIV-HTLV já chamava a atenção para a possível progressão mais rápida para doença, entre homossexuais masculinos, em Trinidad-Tobago (3). Na Bahia, observamos maior proporção de AIDS em mulheres co-infectadas, comparadas às infectadas apenas pelo HIV-1(15). Além disso, detectamos que pacientes co-infectados apresentavam maior risco para infestação por *S. stercoralis*, que os infectados pelo HIV-1 apenas (20). Uma análise retrospectiva, comparando 63 pacientes co-infectados com 126 infectados pelo HIV-1, revelou menor tempo de sobrevivência para o primeiro grupo (média de 1849 contra 2430 dias para co-infectados e mono-infectados, respectivamente, $p=0,001$) (21). Esta diferença persistia mesmo após ajuste para uso de drogas endovenosas, um potencial fator de confusão para este tipo de análise. Estes dados corroboram os achados de Sobesky e cols., na Martinica, sugerindo que co-infectados apresentavam menor sobrevivência que mono-infectados (22).

Mais recentemente, avaliamos o impacto da coinfeção HIV-HTLV em crianças infectadas por via vertical. Os dados obtidos demonstram que o impacto é semelhante ao observado para adultos, com redução da sobrevida média, aumento da mortalidade, e elevação da contagem de células CD4+ para as crianças coinfectadas. As crianças coinfectadas apresentavam ainda, uma frequência significativamente maior de sintomas clínicos variados, em comparação com a mono infectadas pelo HIV-1 (23).

Além disso, ao avaliarmos a prevalência de co-infecção entre portadores de escabiose infectados pelo HIV-1, observamos que 100% dos pacientes apresentando a forma crostosa (“norueguesa”) da escabiose eram infectados pelo HTLV-1, e 85% eram co-infectados. Essa associação foi também observada para formas severas, não crostosas da escabiose (>80% da superfície corpórea atingida), e infecção isolada pelo HTLV-1 (24). Apesar de não atingir significância estatística, notamos tendência para associação com co-infecção ($p=0,08$).

Outra patologia que parece ter seu curso clínico modificado, quando ocorre em pacientes co-infectados é a tuberculose. Pedral-Sampaio em estudo de pacientes co-infectados, na Bahia, demonstrou que a letalidade para tuberculose era maior nos co-infectados que nos infectados pelo HIV (25).

Por outro lado, Beilke, nos EUA, em coorte envolvendo 1033 pacientes, dos quais 63 co-infectados pelo HTLV-1 e 141 pelo HTLV-2, observou efeito protetor da co-infecção pelo HTLV-2 na progressão da AIDS (18). O mesmo estudo não encontrou associação entre velocidade de progressão da doença e co-infecção pelo HTLV-1. Entretanto, algumas características do estudo enfraquecem estas conclusões, como o pareamento de pacientes pelo CD4 inicial (variável afetada pela co-infecção), a estratificação de pacientes pela contagem de CD4 (<200, entre 200 e 500, e >500 cels), a não inclusão da TARV como

fator com potencial impacto na análise, e o fato de não haver seguimento clínico dos pacientes por parte da equipe que desenhou o estudo, baseando-se apenas em resumos enviados por outros médicos, no momento de inclusão do paciente no protocolo (26).

As razões para os diferentes desfechos observados em pacientes coinfectados ainda não foram adequadamente elucidadas. Ao avaliarmos o perfil de produção de citocinas em sobrenadante de culturas de células mononucleares de sangue periféricos para pacientes mono infectados pelo HIV-1 e coinfectados pelo HTLV-1, observamos que havia uma elevação significativa de citocinas Th1 nos pacientes coinfectados, semelhante ao padrão observado para monoinfectados pelo HTLV-1 (27). Estes dados sugerem que o HTLV-1 é capaz de modular a resposta imune em coinfectados, o que poderia resultar em atenuação do quadro de imunodeficiência promovido pelo HIV-1. Entretanto, os desfechos clínicos observados em adultos e crianças coinfectados não se coadunam com esta hipótese, sugerindo que outros fatores podem estar implicados na gênese das complicações observadas nessa população.

Por outro lado, a coinfeção pelo HTLV-2 não parece modificar o curso da infecção pelo HIV-1. Em revisão recente, observamos que as evidências disponíveis não demonstram qualquer impacto da infecção pelo HTLV-2 sobre o curso da infecção pelo HIV. Quando diferenças foram observadas, eram sugestivas de proteção, conferida pela coinfeção (28). O quadro 2 resume as evidências disponíveis para a coinfeção HIV-HTLV-2

Quadro 2 – Revisão das publicações sobre coinfeção HIV-HTLV-2, mostrando interação nula, ou protetora, da coinfeção sobre o curso natural da infecção pelo HIV-1.

Autor	Ano	Tipo estudo	N	Efeito sobre a AIDS
Turci	2006	Longitudinal	96	proteção
Bassani	2007	Lab.Imunol	-	Proteção
Beilke	2004	Longitudinal	141	Proteção
Bonovolenta	2002	Lab -STAT1	-	↓ STAT1
Willy	1999	Relato caso	1	Proteção
Guenther	2001	Lab tropismo	17	Nenhum
Montefior	1997	Lab	-	Nenhum
Visconti	1993	Longitudinal	22	Nenhum
Beilke	1994	Clin/Lab	8	Nenhum
Hershow	1996	Longitudinal	61	Nenhum
Giacomo	1995	Transversal	9	Nenhum
Bessinger	1997	Transversal	25	Nenhum
Goedert	2001	Caso-controle	120	Nenhum

3.3 – Impacto do HTLV na coinfeção HIV e vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV)

Ao avaliarmos a prevalência de outras infecções virais em pacientes infectados pelo HIV-1 e /ou HTLV-1, encontramos um complexo padrão de interações. Os pacientes coinfectados pelo HIV e pelo HBV, por exemplo, apresentavam risco significativamente mais elevado de serem portadores crônicos do antígeno de superfície do HBV (AgHBs), quando também albergavam o HTLV-1, em comparação com coinfectados apenas pelos HIV-HBV. Por outro lado, pacientes coinfectados pelo HCV, apresentavam maior probabilidade de eliminação espontânea do HCV, quando a infecção pelo HTLV-1 estava presente (29). Outro dado sugerindo este efeito “protetor” da coinfeção pelo HTLV-1 foi observado ao avaliarmos níveis de fibrose hepática nesse grupo, que se mostravam significativamente menores que os observados na dupla infecção (HIV-HCV) (30).

Para tentarmos explicar as razões para esta discrepância, avaliamos os níveis séricos de 25 citocinas/quimiocinas em pacientes com dupla (HIV-HCV) ou tripla (HIV-HCV-HTLV-1) infecção. Pacientes com tripla infecção apresentavam níveis significativamente mais elevados de 8 citocinas pró-inflamatórias. Nos pacientes previamente tratados, que apresentaram resposta virológica sustentada foi observada elevação destes marcadores em todos coinfectados, mas não nos portadores de infecção dupla (HIV-HCV), sugerindo que este poderia ser o mecanismo responsável pelo efeito protetor do HTLV-1 nessa população (31). O quadro 3 resume os achados.

Quadro 3 – Níveis séricos de citocinas nos pacientes coinfectados pelo HIV e HCV, e pelo HIV-HCV-HTLV.

25 citocinas avaliadas	HIV+HCV+HTLV (sem viremia) N=3	HIV+HCV+HTLV-1 N=14	HIV+HCV N=15	Valor de p
<i>Citocina associada à tripla infecção</i>	<i>Valores medianos</i>			
FGF	57,8	26,3	14,3	0,03
IL-1b	88,7	16,6	1,1	0,01
IL-2	280,4	72,7	15,1	0,01
IFN-g	1580,7	571,4	224,7	0,04
IP-10	70896,1	46985,6	3753,9	0,03
MIP-1a	15862,6	103,0	20,5	0,00
MIP-1b	14301,3	4732,3	666,5	0,01
TNF-a	1144,8	155,7	33,7	0,01

3.3 – Um ponto de crescente importância no manejo de pacientes com HIV-AIDS é a ocorrência de eventos não infecciosos, mas relacionados ao HIV, como distúrbios metabólicos, cardiovasculares, ósseos, renais, e do sistema nervoso central. Não temos dados disponíveis sobre potenciais efeitos da coinfeção pelo HTLV sobre estes problemas. Parte destas alterações é atribuída à ativação imune persistente, fato

frequentemente detectado em pacientes infectados pelo HIV, e que pode ser amplificado por coinfeções, como HCV (31). Os dados disponíveis sobre a ocorrência destes problemas em coinfetados pelo HTLV ainda são incipientes, não permitindo uma conclusão sobre a existência de interações significativas decorrentes.

4 – Manuseio clínico do paciente co-infectado

4.1 – Definição de início da TARV – As mudanças recentemente introduzidas no tocante ao momento de introdução da TARV resolveram definitivamente esta questão. As recomendações atuais de tratamento de todo paciente infectado pelo HIV-1, independente da contagem de células CD4+, propiciam maior segurança ao manejo clínico destes pacientes, uma vez que todos devem receber TARV, no momento do diagnóstico, desde que apresentem viremia plasmática detectável.

4.2 - TARV e co-infecção - Existem evidências de ação contra o HTLV-1 por parte da maioria dos inibidores da transcriptase reversa do HIV-1, análogos nucleosídeos. Apesar de sua ação *in vitro*, ao serem testados em pacientes infectados pelo HTLV-1, não se observou qualquer benefício clínico, nem mesmo sobre a carga proviral (32). Uma nova classe de drogas ARV, os inibidores da integrase, podem se mostrar promissoras no tratamento da infecção pelo HTLV-1. O raltegravir, a primeira droga desta classe mostrou-se ativo contra o HTLV-1, inclusive promovendo a redução na carga proviral após 6 meses de tratamento, em número limitado de pacientes. Entretanto, inexitem estudos conclusivos sobre os efeitos desta abordagem no longo prazo, e sobre eventuais benefícios clínicos. Outra droga desta classe, mais potente que o raltegravir, o dolutegravir, pode vir a ser uma alternativa, caso estudos comprovem sua atividade, *in vivo*, contra o vírus, Entretanto, o pequeno número de estudos disponíveis, com reduzida casuística, limitam significativamente o alcance destas inferências, reforçando a necessidade de estudos maiores e melhor

controlados, para definição da real utilidade dessa abordagem na terapia de pacientes co-infectados.

4.3 – Recomendações para manuseio de pacientes co-infectados: até o presente momento, não dispomos de marcadores mais precisos para monitoramento da coinfeção HIV-HTLV. Assim, devemos monitorar detalhadamente a evolução clínica de cada paciente, buscando identificar precocemente qualquer sinal ou sintomas sugestivo de deterioração clínica no tocante a ambas infecções. É fundamental que se valorize qualquer evidência de evolução atípica, independentemente da contagem de células CD4, evitando-se o risco de postergar medidas terapêuticas que podem ser decisivas para o prognóstico do paciente. Portanto, avaliações clínico-laboratoriais frequentes e detalhadas são mandatórias, para detecção precoce de problemas associados à coinfeção. Atenção para o desenvolvimento de sintomas neurológicos, dermatológicos, oculares, e osteo-articulares deve ser rotineira na condução destes casos.

Como nem sempre existe triagem de rotina para infecção pelo HTLV, em portadores do HIV-1, é recomendável que, ao encontrarmos manifestações atípicas de doença, nessa população, seja realizada triagem sorológica para o vírus, principalmente quando o paciente apresenta algum risco associado à co-infecção (uso de drogas endovenosas, transfusão de sangue e derivados, parceiro positivo para HTLV, etc.). A definição do status sorológico para esse agente pode facilitar o raciocínio clínico nessas situações, notadamente em regiões com maior prevalência da co-infecção.

Infecções associadas ao HTLV-1

Edgar M. Carvalho

Maria de Lourdes Bastos

Silvane Santos

O HTLV-1 infecta predominantemente células T CD4⁺ induzindo ativação e proliferação celular, assim como, exagerada produção de citocinas pró-inflamatórias. Estas alterações na resposta imune, associadas com a infecção de células apresentadoras de antígeno pelo vírus, como células dendríticas, e a expansão de células T regulatórias, podem comprometer a resposta imune a outros patógenos, fazendo com que indivíduos infectados apresentem, mais frequentemente do que a população geral, infecções por diversos patógenos. Neste capítulo descreveremos as evidências epidemiológicas e clínicas, assim como a base imunológica da associação do HTLV-1 com infecções por helmintos, bactérias e fungos, com ênfase nas coinfeções entre HTLV-1 e o *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma mansoni* e o *Mycobacterium tuberculosis*.

Coinfecção HTLV-1 e helmintos

Os helmintos são considerados os mais prevalentes agentes infecciosos parasitários do mundo. Estima-se que mais de um bilhão de pessoas, aproximadamente um terço da população global, está infectada com uma ou mais de uma espécie destes agentes. As helmintíases mais comuns em humanos são causadas por parasitos transmitidos pelo contato com o solo como, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, ancilostomídeos, *S. stercoralis* ou pelo contato com a água, como os parasitos do gênero *Schistosoma* (Hotez et al, 2008).

A estrogiloidíase é considerada uma importante helmintíase intestinal. Nos países tropicais e subtropicais, aproximadamente 50-100 milhões de pessoas estão infectadas pelo *S. stercoralis* (Genta RM, 1989). A infecção é adquirida após a penetração das larvas filarióides infectantes presentes no solo, resultantes do ciclo biológico direto (parasitário) ou indireto (vida livre). Atingindo os vasos sanguíneos, as larvas realizam o ciclo pulmonar e após deglutição chegam ao intestino delgado. Após atingirem a maturidade sexual, as fêmeas partenogênicas ovovivíparas eliminam na mucosa duodenal as larvas rabditóides, que são eliminadas no meio externo junto com as fezes. No solo, realizam o ciclo de vida livre, transformando-se em larvas filarióides para reiniciar o ciclo biológico. A infecção aguda é caracterizada por sintomas gastrointestinais (diarreia, anorexia e dor abdominal) e sintomas pulmonares (irritação da traqueia, tosse e bronquite). A forma crônica pode ser assintomática, causar diarreia, vômitos e dores abdominais, sendo que as formas graves ou disseminadas podem levar ao óbito (Olsen et al, 2009).

Parasitas do gênero *Strongyloides* são únicos em sua capacidade de possuir um ciclo biológico de vida livre e outro ciclo auto-infeccioso. Uma característica deste nematódeo é a capacidade de persistir e replicar dentro do hospedeiro durante décadas. O fenômeno da autoinfecção é exclusivo do *S. stercoralis*. Na autoinfecção, após penetrar pelo intestino grosso, na circulação, as larvas são transportadas para os pulmões e repetem o ciclo parasitário levando à recorrência e cronicidade da infecção (Grove DI, 1996). A hiperinfecção resulta do aumento exagerado do número de larvas infectivas do *S. stercoralis* devido à dificuldade para expulsão destas e causa a forma grave da doença e disseminação da doença. Na estrogiloidíase disseminada ocorre uma ampla disseminação das larvas por vários órgãos incluindo pulmões, fígado, coração, rins, órgãos endócrinos e sistema nervoso central (Galimberti et al, 2009). Estas formas graves da estrogiloidíase

eram, no passado, descritas em pacientes em uso de corticosteroides e drogas citotóxicas para tratamento de doenças linfoproliferativas ou doenças inflamatórias crônicas e no alcoolismo. Após a década de 90, a infecção pelo HTLV-1 passou a ser reconhecida como o principal fator de risco para a estrogiloidíase grave.

Coinfecção HTLV-1 e *strongyloides stercoralis*

Estudos clínicos e epidemiológicos demonstram que o HTLV-1 está associado com uma alta frequência de infecção pelo *S. stercoralis* (Robinson et al, 1994; Coroube et al, 2004). Outros relatos importantes mostraram que a associação HTLV-1 e *S. stercoralis* pode resultar na estrogiloidíase recorrente e na forma grave disseminada da doença devido ao risco aumentado para ocorrência da hiperinfecção (Gotuzzo et al, 1999; Hirata et al, 2006). Adicionalmente tem sido descrita uma maior falha terapêutica no tratamento da estrogiloidíase com anti-helmínticos como ivermectina, tiabendazol ou albendazol em pacientes coinfectados pelo HTLV-1 (Sato et al, 1994; Shikiya et al, 1994).

Alterações da resposta imune são bem documentadas quando a coinfecção HTLV-1 e *S. stercoralis* está presente em um mesmo indivíduo (Porto et al, 2002). Na infecção pelo *S. stercoralis*, a resposta imune é induzida para expulsar as larvas rabditoides junto com as fezes, destruir os vermes adultos e diminuir a multiplicação das larvas durante a autoinfecção. A autoinfecção é inicialmente limitada por mecanismos de defesa da mucosa e tem a participação direta dos mastócitos e a liberação de histamina que, por apresentar efeitos espasmogênicos, aumenta o trânsito intestinal, auxiliando na expulsão e destruição do parasito. Contribui também para eliminação de larvas, a IL-4 e IL-13 que aumentam o líquido intestinal. A resposta humoral na estrogiloidíase é caracterizada pela presença de concentrações elevadas de IgE total e IgE específica contra os antígenos do *S. stercoralis*.

Na vigência da autoinfecção, as larvas são destruídas pela desgranulação de mastócitos ligados a IgE e esta ao parasito e por citotoxicidade mediada por eosinófilos.

Diferente dos mecanismos efetores responsáveis pelo controle da infecção pelo *S. stercoralis* representados por uma resposta predominante TH2, a infecção pelo HTLV-1 é caracterizada por uma resposta do tipo TH1, com grande produção de IFN- γ e TNF- α . A alta frequência de infecção pelo *S. stercoralis* e o desenvolvimento de formas graves de estrogiloidíase em indivíduos coinfectados pelo HTLV-1 resulta de alterações nos parâmetros da resposta imune destes indivíduos. Estudos imunológicos demonstram concentrações significativamente menores de IgE total, IgE, IgA e IgG1 específicos para antígeno de *S. stercoralis* no soro de pacientes coinfectados com *S. stercoralis* e HTLV-1, quando comparados com o soro de pacientes com estrogiloidíase sem HTLV-1 (Porto et al, 2001a). Adicionalmente, a determinação do perfil de citocinas no sobrenadante de cultura de células mononucleares do sangue periférico de indivíduos coinfectados demonstra que as células dos pacientes coinfectados produzem concentrações elevadas de IFN- γ e inversamente observa-se uma redução na produção de IL-4, IL-5 e IL-13, quando comparadas às culturas de células de indivíduos somente infectados pelo *S. stercoralis* (Porto et al, 2001b). Há uma correlação inversa entre a produção de IFN- γ e a produção de IgE total e específica para o antígeno do *S. stercoralis* e uma correlação inversa entre IFN- γ e citocinas com o perfil TH2 como a IL-5 (Porto et al, 2002). Além da redução da resposta TH2, devido a exagerada resposta TH1, contribui também para a disseminação do *S. stercoralis* o aumento de células com perfil regulatório. Avaliando a frequência de células T regulatórias (CD4⁺ CD25⁺ foxp3⁺) e a produção de citocinas específica para o antígeno do *S. stercoralis* em pacientes com estrogiloidíase com e sem infecção pelo HTLV-1, foi documentado um aumento na frequência de células T regulatórias nos

pacientes coinfectados pelo HTLV-1, quando comparados com os pacientes somente com infecção pelo *S. stercoralis* e uma redução no número de eosinófilos e na produção de IL-5 em resposta ao antígeno do *Strongyloides* (Montes et al 2009).

Abaixo estão listados os mecanismos e as principais consequências das alterações da resposta imune observadas em indivíduos coinfectados pelo HTLV-1 e *S. stercoralis*:

1. Redução das citocinas IL-4 e IL-13 - Diminuição da eliminação de larvas no intestino, favorecendo a transformação das larvas rhabditoides em filarióides e consequentemente a ocorrência da autoinfecção.
2. Aumento do número de células T regulatórias e redução da produção de IL-5 específica para o antígeno com *S. stercoralis* - Aumento dos casos de hiperinfecção pelo *S. stercoralis* em indivíduos coinfectados pelo HTLV-1.
3. Redução de IgE, IL-5 e eosinófilos - Diminuição da capacidade para destruir o *S. stercoralis*, permitindo a passagem do parasito pela mucosa intestinal e penetração na corrente sanguínea.

As informações acima citadas indicam que a infecção pelo HTLV-1 altera a resposta imune dos indivíduos infectados pelo *S. stercoralis*, levando a um aumento da carga parasitária e ao aparecimento de forma graves da estrogiloidíase (Gotuzzo et al, 1999; Terashima et al, 1999). No entanto, além dos casos de estrogiloidíase recorrente e disseminada, a coinfeção pelo HTLV-1 e *S. stercoralis* tem sido associada com o desenvolvimento de leucemia/linfoma das células T (ATL) (Yamaguchi et al, 1987; Satoh et al, 2002). Em 1984 foi reportado um caso de um paciente com estrogiloidíase apresentando forma grave e recorrente da doença que após 2 anos de acompanhamento desenvolveu ATL secundária ao HTLV-1 (O'Doherty et al, 1984). Foi sugerido então que o *S. stercoralis* agiria como

cofator no desenvolvimento de ATL nos carreadores de HTLV-1, desde que uma integração monoclonal do vírus com anormalidades morfológicas dos linfócitos em sangue periférico, conhecida como ATL forma *smoldering* foi demonstrada em 39% dos pacientes com estrogiloidíase coinfectados pelo HTLV-1 (Nakada et al, 1984). Outro estudo mostrou que indivíduos com HTLV-1 coinfectados com *S. stercoralis* desenvolveram ATL mais previamente do que indivíduos apenas com infecção pelo HTLV-1, reforçando esta hipótese (Plumelle et al, 1997). É conhecido que o *S. stercoralis* estimula a produção de IL-2 e a proliferação linfocitária, podendo por esta via contribuir para o desenvolvimento da ATL. Recentemente Sales e col. acompanharam uma coorte de 32 pacientes coinfectados pelo HTLV-1 e estrogiloidíase. Estes pacientes foram ativamente investigados para a presença de *S. stercoralis* e tratados com ivermectina. As concentrações séricas do receptor solúvel de IL-2 (sIL-2R), um biomarcador de ativação celular, foram mais elevadas em pacientes com HTLV-1 e *S. stercoralis* e a concentração sérica de sIL-2R caiu após o tratamento da estrogiloidíase. Com esta busca ativa, foi observado somente um caso de estrogiloidíase disseminada, o qual foi também associado ao desenvolvimento de ATL (Sales et al, 2013).

Considerando a importância e a gravidade desta associação, é recomendada a pesquisa de *S. stercoralis* em todos os indivíduos infectados pelo HTLV-1 e a pesquisa da infecção pelo HTLV-1 em todos os pacientes com estrogiloidíase grave e disseminada.

Coinfecção HTLV-1 e *schistosoma mansoni*

A esquistossomose é uma helmintíase crônica causada no Brasil pelo *Schistosoma mansoni* que tem no homem seu hospedeiro definitivo, mas que necessita, para desenvolvimento do seu ciclo evolutivo, de caramujos de água doce como hospedeiros intermediários. A atual

estimativa global indica que 779 milhões de pessoas em 76 países, estão em risco de desenvolver esquistossomose (Steinmann et al, 2006). Apesar de várias espécies de parasitos do gênero *Schistosoma* ser responsável pelos casos de esquistossomose, o *S. mansoni* é a espécie responsável pela maior mortalidade. A esquistossomose mansônica ocorre principalmente na América do Sul, Caribe, África e Leste do Mediterrâneo. No Brasil, a transmissão ocorre em 19 estados, numa faixa contínua ao longo do litoral. Atualmente, as prevalências mais elevadas são encontradas nos estados de Alagoas, Pernambuco, Sergipe, Minas Gerais, Bahia, Paraíba e Espírito Santo. O ciclo parasitário se estabelece após o contato do homem com as cercárias presentes em coleções de água contaminada. Após atingirem a corrente sanguínea e passarem pelo pulmão, os esquistossômulos transformam-se em vermes adultos, habitando o sistema porta. Através da veia porta, as fêmeas liberam seus ovos que ficam presos no fígado, induzindo, quando mortos, uma intensa resposta inflamatória com formação dos granulomas que levam ao desenvolvimento de fibrose hepática. A infecção causada pelo *S. mansoni* tem um quadro clínico muito variado, apresentando desde casos assintomáticos até quadros graves, como observado na forma aguda e na forma crônica hepatoesplênica da doença. A forma aguda da esquistossomose consiste num dos melhores exemplos de um processo inflamatório sistêmico, e é caracterizada por grande produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-1 e a IL-6 e presença de complexos imunes circulantes que causam astenia, perda de peso, diarreia e insuficiência respiratória (de Jesus et al, 2002). Na fase tardia da forma aguda ocorre uma modulação da resposta imune caracterizada por produção de IL-10, a qual é bem documentada na forma crônica da doença, quando há também a modulação dos granulomas e proteção das formas graves da doença.

Tanto a resistência à infecção pelo *S. mansoni*, como o desenvolvimento da fibrose

hepática estão relacionados predominantemente com uma resposta imune tipo 2 com indução da síntese de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13. Os mecanismos de resistência à infecção pelo *S. mansoni* também estão relacionados à resposta TH2 com produção de IL-4 e IL-3 que induzem IgE total e específica e IL-5, que ativa os eosinófilos. Com relação à formação de granulomas e o desenvolvimento de fibrose hepática, evidências experimentais demonstram o papel da IL-4 e principalmente da IL-13 nestes fenômenos (Chiaramonte et al, 1999).

Até pouco tempo não havia na literatura informações sobre a resposta imune e os aspectos clínicos da coinfeção HTLV-1 e *S. mansoni*. O encontro de uma maior frequência de infecção pelo *S. mansoni* entre indivíduos infectados pelo HTLV-1 quando comparados com indivíduos com sorologia negativa para HTLV-1, direcionaram estudos clínicos e imunológicos para avaliar esta coinfeção (Porto et al, 2004; Santos et al, 2004a). Nestes estudos, a determinação do perfil de citocinas no sobrenadante de culturas de células estimuladas com SWAP (antígeno do tegumento do parasito) mostrou um aumento na concentração de IFN- γ e uma diminuição da produção de IL-5, IL-10 e IL-13 nos pacientes com esquistossomose coinfectados pelo HTLV-1 quando comparado com pacientes somente com infecção pelo *S. mansoni*. Como na infecção pelo HTLV-1 há uma grande produção de IFN- γ , a redução da produção de IL-5 e IL-13 em indivíduos coinfectados pode estar relacionada com a modulação que a resposta imune TH1 exerce sobre a resposta TH2. A demonstração de uma redução na concentração de IgE específica para SWAP no grupo de pacientes coinfectados confirma a diminuição da resposta TH2 nos indivíduos com esquistossomose coinfectados pelo HTLV-1. Na esquistossomose existe também uma expansão das células T regulatórias e este fenômeno, pode tanto atenuar a patologia da forma aguda, como da forma crônica da infecção. Na coinfeção HTLV-1 e *S. mansoni* não

se pode afastar que o aumento da atividade das células regulatórias esteja contribuindo para a diminuição da produção de IL-5 e IL-13 e da produção de IgE, contribuindo para atenuar a patologia associada à infecção pelo HTLV-1. Dá apoio à hipótese de que a redução da resposta TH2 em indivíduos coinfectados com o HTLV-1 atenua a patologia associada à esquistossomose, a documentação de um grau de fibrose hepática mais leve (maior frequência de fibrose grau I) nos pacientes com esquistossomose coinfectados pelo HTLV-1 (4.5%) quando comparados com os pacientes somente com esquistossomose (25.0%) (Porto et al, 2004). Como estudos experimentais demonstram também a capacidade da IL-12 e do IFN- γ de diminuir esta fibrose induzida pela IL-4 e IL-13 (Wyn et al, 1994), é possível que a produção elevada de IFN- γ e a diminuição da resposta imune TH2 via IFN- γ , estejam envolvidos na prevenção da fibrose, atenuando o dano hepático e consequentemente reduzindo a morbidade relacionada com a esquistossomose nos pacientes coinfectados pelo HTLV-1.

Os prováveis mecanismos e as principais consequências das alterações de resposta imune em indivíduos coinfectados pela *S. mansoni* e o HTLV-1 são:

1. Diminuição da produção de IgE específica contra o *S. mansoni* - Esta alteração deve-se provavelmente à modulação exercida pela alta produção de IFN- γ observada na infecção pelo HTLV-1 e tem como resultado o aumento da susceptibilidade dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 à infecção pelo *S. mansoni*.
2. Diminuição da produção de IL-4 e IL-5 pela modulação da resposta imune, exercida pela alta produção de IFN- γ observada na infecção pelo HTLV-1. Como consequência observa-se um menor grau de fibrose hepática.

Estes estudos demonstraram que apesar da infecção pelo HTLV-1 aumentar a prevalência

de infecções pelo *S. mansoni*, pacientes coinfectados com HTLV-1 podem ter uma forma mais leve da esquistossomose.

Influência da coinfeção com helmintos na expressão de doenças associadas ao HTLV-1

Enquanto um grande percentual de indivíduos infectados pelo HTLV-1 cursa com uma infecção assintomática, uma pequena proporção desenvolve a mielopatia associada ao HTLV ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e a leucemia de células T do adulto (ATL), principais manifestações associadas a esta infecção viral. Embora os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento destas condições ainda não sejam totalmente esclarecidos, a carga proviral e a resposta imune exagerada participem da patogênese da HAM/TSP (Nagai & Jacobson, 2001; Osame M, 2002; Santos et al, 2004b). A capacidade dos helmintos em regular tanto a resposta TH1 quanto a TH2, pode atenuar algumas doenças inflamatórias crônicas, como a doença inflamatória intestinal e a asma brônquica (Mckee et al, 2004; Medeiros Jr et al, 2003; Cardoso et al, 2010). Neste contexto é importante avaliar se os helmintos e em particular a infecção pelo *S. mansoni* atenua a resposta imune exagerada observada na infecção pelo HTLV-1. Avaliando a capacidade do *S. mansoni* de modular a resposta imune e interferir com as manifestações clínicas observadas na infecção pelo HTLV-1, Porto e col. observaram que, quando comparados aos indivíduos infectados apenas pelo HTLV-1, os pacientes coinfectados com o *S. mansoni* e HTLV-1 apresentavam um menor número de células T expressando IFN- γ e TNF- α e um maior número de células expressando a citocina regulatória IL-10.

2. Foi também observado que as concentrações de IFN- γ no sobrenadante de culturas de linfócitos de pacientes com coinfectados pelo HTLV-1 e *S. mansoni* eram

significativamente menores que a produção de IFN- γ por células dos pacientes que apresentavam somente a infecção pelo HTLV-1.

3. Adicionalmente foi demonstrado que indivíduos coinfectados pelo HTLV-1 e *S. mansoni* apresentavam menor carga proviral do que indivíduos somente infectados pelo HTLV-1 e que existia uma associação inversa entre a ocorrência da mielopatia e infecção pelo *S. mansoni* (Porto et al, 2005).

Recentemente avaliando uma coorte de pacientes com historia pregressa de esquistossomose e coinfectados pelo HTLV-1, nós não observamos uma menor prevalência de doença neurológica neste grupo (Sundberg et al, 2012). Todavia, como estes pacientes já tinham sido tratados e já havia sido restaurada a resposta inflamatória exagerada, não pode ser afastada a hipótese de que a modulação da resposta imune por helmintos contribui para atenuar a patologia associada ao HTLV-1.

Os dados acima apresentados indicam que a infecção pelo *S. mansoni* diminui as anormalidades imunológicas observadas na infecção pelo HTLV-1 e levanta a possibilidade de que a coinfecção resulte em uma evolução clínica mais favorável.

Infecções por bactérias extracelulares, ectoparasitas e por fungos em indivíduos infectados pelo HTLV-1

Infecções cutâneas por fungos, bactérias extracelulares e ectoparasitas são documentadas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Como não há, até o momento, documentação de que indivíduos infectados pelo HTLV-1 tenham deficiência imunológica que aumente a susceptibilidade a estes agentes infecciosos, é possível que as alterações cutâneas provocadas pela infecção viral e pela resposta imune inflamatória na pele, seguida da quebra das barreiras naturais das defesas com o comprometimento da integridade da pele,

contribuam para a ocorrência destes processos. Na realidade, xerodermia e ictiose adquirida são achados frequentes associados à infecção pelo HTLV-1, manifestações que podem contribuir para a adesão de patógenos a células epiteliais levando a infecções cutâneas (Gonçalves et al, 2003; Dantas et al, 2013).

O principal exemplo de infecção bacteriana extracelular cutânea em indivíduos infectados pelo vírus do HTLV-1 é a dermatite infecciosa. A doença ocorre em crianças e é caracterizada por uma erupção eritematosa descamativa, lesões crostosas e equizema envolvendo principalmente o couro cabeludo, pescoço, região retroauricular, perinasal, axilar e pavilhão auricular. As manifestações estão associadas ao *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus* do grupo A (Oliveira et al, 2005). A ocorrência da dermatite infecciosa em pacientes predominantemente de baixa renda e a remissão das manifestações com antibióticos sugerem que as bactérias têm um papel importante na manifestação clínica da doença. A dermatite infecciosa é descrita em maiores detalhes em outro capítulo, mas é aqui destacada por representar o principal exemplo de associação de HTLV-1 com infecções por bactérias extracelulares.

Em um estudo de corte transversal, avaliando lesões dermatológicas em portadores de HTLV-1, dermatofitoses representadas por *Tinea pedis*, *T. unguium*, *T. corporis* e *T. cruris* foram 2,7 vezes mais frequentes em indivíduos infectados pelo HTLV-1 do que em controles soronegativos (Gonçalves et al, 2003). Neste estudo, escabiose não foi mais frequente em indivíduos infectados pelo HTLV-1 do que em controles soronegativos, apesar da documentação de que sarna norueguesa, uma forma grave de escabiose, é observada em pacientes coinfetados com o HIV e o HTLV-1 (Brites et al, 2002). Estes dados indicam que não há evidências de que o HTLV-1 aumente a susceptibilidade para a escabiose, embora a exagerada resposta inflamatória associada a esta infecção viral possa

contribuir para a exuberância das manifestações cutâneas em pacientes com escabiose.

Micoses superficiais são manifestações frequentes na população geral e pitiríase versicolor, onicomicose, candidíase e dermatofitoses são documentadas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Em um estudo de corte transversal, quando cada uma destas infecções fúngicas foi avaliada isoladamente, somente pitiríase versicolor teve maior prevalência ($p=0.01$) em indivíduos infectados pelo HTLV-1 do que em controles soronegativos (Dantas et al, 2013). Neste estudo as alterações dermatológicas foram também comparadas em pacientes com HAM/TSP e em portadores de HTLV-1. Enquanto xerose (64,1%) foi superior ($p=0.004$) em pacientes com HAM/TSP, não houve diferença entre a ocorrência de micose superficial em pacientes com HAM/TSP (41%) em comparação com portadores de HTLV-1 (27,1%), $p=0.11$.

Associação entre HTLV-1 e tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa granulomatosa de evolução crônica cujo agente infeccioso é o *Mycobacterium tuberculosis*. Mesmo após mais de um século da sua descrição, a doença continua sendo um grave problema de saúde pública na maioria dos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Apesar de se conhecer detalhes sobre a forma de contágio e as particularidades sobre a evolução da lesão nos pulmões, a tuberculose continua sendo um grande desafio, notadamente no que concerne à esfera diagnóstica e terapêutica.

Nos dias atuais, a tuberculose apresenta uma incidência anual em torno de 8,8 milhões de casos, sendo a segunda maior causa de mortalidade por doenças infecciosas no globo, após a infecção pelo HIV. As principais áreas endêmicas são a Ásia com 59% dos casos e África com 26%. No Brasil, há uma elevada incidência de tuberculose (média de 40 novos casos

por 100.000 habitantes), estando assim entre os vinte países com as mais altas taxas de incidência no mundo (WHO, 2011).

Cerca de 5% de todos os indivíduos infectados por *M. tuberculosis* desenvolverão tuberculose ativa nos dois primeiros anos após a infecção. Os outros 95% dos indivíduos expostos irão conter o desenvolvimento da doença através de uma resposta imune celular capaz de controlar a infecção e poderão continuar nessa situação, denominada tuberculose latente (TBL), pelo resto da vida. Nestes indivíduos, alterações da resposta imune levam ao aparecimento da doença. De forma prática, a *American Thoracic Society* define como portador de TBL aquele indivíduo que apresenta um resultado de teste tuberculínico positivo, análise bacteriológica negativa, se realizada e nenhuma evidência clínica ou radiográfica de tuberculose ativa (Am J Resp Crit Care Med, 2000).

O risco de infecção tuberculosa atual no Brasil é desconhecido, embora as estimativas apontem em torno de 0,5% (Fiuza de Melo, 2011). Este quadro é completamente diferente quando se avalia o risco de infecção e desenvolvimento de doença entre familiares residentes no mesmo domicílio dos pacientes com tuberculose. Como a transmissão da doença ocorre por via inalatória, os contactantes tem grande risco de adquirir a infecção pelo *M. tuberculosis*. Estudo realizado em Salvador, na Bahia (BA) em 282 comunicantes de TB, de 69 pacientes com bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) positivos, dez ficaram doentes (Lemos et al, 2004). Outro estudo realizado também em Salvador observou que a prevalência de TBL nos comunicantes, de acordo com o teste tuberculínico foi de 55,6%, que equivale a 2,2 vezes maior que a prevalência estimada de tuberculose latente para a população brasileira (Machado Jr. et al, 2009).

Estudos recentes sugerem uma forte associação entre HTLV-1 e tuberculose. Uma alta

prevalência de HTLV-1 foi observada em pacientes com tuberculose em Lima, Peru (Verdonck et al, 2007). Este estudo também verificou uma maior frequência de história de mortes em familiares destes pacientes por tuberculose e resultados de baciloscopias mais frequentemente positivas. Em Salvador, BA, um estudo de prevalência demonstrou que a infecção pelo HTLV-1 foi consideravelmente maior nos pacientes que tinham tuberculose do que aqueles sem tuberculose (Marinho et al, 2005). Na mesma cidade, Bastos e col. avaliando a prevalência de infecção pelo HTLV-1 entre pacientes hospitalizados em hospital para tratamento de doença pulmonar observaram que dos 607 indivíduos avaliados, 59,3% apresentaram história passada de tuberculose, 8,2% apresentavam infecção pelo HTLV-1 e 6,4% tiveram tuberculose e eram positivos para o HTLV-1. A análise estatística mostrou que os pacientes com sorologia positiva para o HTLV-1 tinham 2,6 vezes maior chance de ter tuberculose do que os indivíduos com sorologia negativa para HTLV-1 (Bastos et al, 2009). Salvador é uma das cidades brasileiras com maior prevalência de infecção pelo HTLV-1 (1,76% da população geral) (Dourado et al, 2003) e concomitantemente observa-se uma elevada prevalência de tuberculose (Lemos et al, 2004; Machado Jr et al, 2009). Considerando que estes dois agentes podem coexistir em um mesmo indivíduo, é provável que o HTLV-1 exerça uma influência importante na epidemiologia da tuberculose. Quanto aos achados clínicos, laboratoriais e microbiológicos, existem controvérsias acerca dos estudos e de suas interpretações. Em um estudo retrospectivo foi descrito que pacientes com tuberculose e HTLV-1 apresentam uma maior mortalidade (Pedral-Sampaio et al, 1997). Todavia, informação sobre os dados clínicos, radiológicos e microbiológicos não foram fornecidas para explicar como o HTLV-1 exacerbava o curso clínico da tuberculose (Pedral-Sampaio et al, 1997). Outros estudos trazem medidas indiretas de gravidade, como histórico de mortes na família por tuberculose, considerando que o HTLV-1 está bastante disseminado entre familiares

(Catalan-Soares & Carneiro-Proietti, 2004) e uma maior frequência de internamentos e tratamento para tuberculose entre indivíduos com tuberculose coinfetados por HTLV-1 (Verdonck et al, 2007; Bastos et al, 2009). Com objetivo de avaliar como o HTLV-1 influencia a apresentação clínica, microbiológica e a resposta imune da tuberculose, um estudo prospectivo envolvendo 13 casos de tuberculose associada ao HTLV-1 e 25 pacientes com tuberculose sem infecção pelo HTLV-1 foi realizado (Bastos et al, 2012). Neste estudo não foram observadas diferenças nos dados clínicos, demográficos e teste tuberculínico entre o grupo de pacientes com tuberculose coinfetado pelo HTLV-1 e os pacientes somente com tuberculose. Adicionalmente, nenhuma diferença na carga bacilar entre os grupos foi observada. Interessante, foi observado que a baciloscopia tenha negativado mais rápido nos coinfetados do que nos pacientes somente com tuberculose. Desta forma, não foi observado que a infecção pelo HTLV-1 tenha interferido com a gravidade da tuberculose.

Alguns poucos estudos realizados com indivíduos sem história de tuberculose ou sem evidencia de infecção pelo *M. tuberculosis*, demonstraram que indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentavam uma menor frequência de teste tuberculínico positivo (Murai et al, 1990; Wells et al, 1994; Hisada et al, 1999) e uma diminuição da resposta linfoproliferativa a antígenos do *M. tuberculosis* quando comparados aos indivíduos não infectados (Suzuki et al, 1999; Mascarenhas et al, 2006). Estes dados iniciais sugeriram que o aumento da susceptibilidade à tuberculose em indivíduos infectados pelo HTLV-1 poderia ser o resultado das alterações na resposta das células T (Suzuki et al, 1999). Entretanto, não foram encontradas diferenças clínicas ou diferenças na resposta ao teste tuberculínico entre pacientes com tuberculose coinfetados ou não pelo HTLV-1 (Bastos 2012). Como esperado, foi observada uma maior produção espontânea das citocinas IFN- γ e TNF- α nas

culturas de células dos pacientes coinfetados do que nos pacientes somente com tuberculose. Todavia, foi demonstrada uma menor produção de TNF nas culturas de células dos pacientes coinfetados, após estímulo com o PPD (Bastos et al, 2012). O HTLV-1 infecta linfócitos T CD4+, os quais são cruciais para a resposta imune contra as micobactérias (Marsh BJ, 1996). Mas, diferente do observado na infecção pelo HIV, existe uma grande produção de IFN- γ pelas células dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Carvalho et al, 2001; Santos et al, 2004) . O IFN- γ é a principal citocina ativadora de macrófagos e neste contexto deveria se esperar uma maior capacidade de controlar a infecção pelo *M. tuberculosis*. Entretanto, estudos recentes tem enfatizado o papel da resposta imune inata no controle de infecção pelo *M. tuberculosis*. Neste caso, contribuiriam também para o controle da infecção pelo *M. tuberculosis* a IL- β , o TNF e IL-17 enquanto os interferons tipo 1 se relacionam com aumento da susceptibilidade. Destas citocinas a que tem o seu papel mais bem documentado em proteger a infecção pelo *M. tuberculosis* é o TNF- α (Algood et al, 2005). O TNF está envolvido na formação de granuloma e pacientes com doenças reumáticas, em uso de bloqueadores de TNF- α , têm uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento da tuberculose além de desenvolverem tuberculose mais grave. Desta forma, a observação de que pacientes com HTLV-1 e tuberculose tem uma redução da produção de citocinas, após estimulação com o *M. tuberculosis*, sugere que a redução de TNF- α possa ter um papel importante no desenvolvimento da tuberculose nestes pacientes.

A maioria dos estudos sobre a coinfeção HTLV-1 e tuberculose, tem sido feita em pacientes com tuberculose nos quais é avaliada a prevalência da infecção pelo HTLV-1. Recentemente avaliamos no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1 do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, a frequência de tuberculose em uma

coorte de 190 indivíduos infectados pelo HTLV-1. Estes estudos mostraram que tuberculose latente, teste tuberculínico positivo na ausência de evidência da tuberculose foi observada em 81 (42,6%) dos infectados e tuberculose foi observada em 28 (14,7%) dos pacientes. Este estudo também não mostrou evidências de maior gravidade de tuberculose em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Um achado importante foi a documentação que a positividade do teste tuberculínico foi de 57,5% entre os infectados pelo HTLV-1 e 38,9% ($p < 0.001$) em pacientes do mesmo hospital. A prevalência da tuberculose latente (TBL) entre indivíduos infectados pelo HTLV-1 foi similar à documentada em estudos com contactantes de tuberculose e cerca de 2 a 3 vezes maior que na população geral.

Em conjunto, estes dados indicam que a infecção pelo HTLV-1 não só aumenta o risco para tuberculose, mas também aumenta a susceptibilidade para a infecção pelo *M. tuberculosis*. Este aumento de susceptibilidade à infecção pelo *M. tuberculosis*, dá apoio às evidências de que a associação entre HTLV-1 e a tuberculose se relacionam predominantemente com alterações na resposta imune inata.

*Marcadores genéticos do hospedeiro e virais de valor prognóstico em
pessoas vivendo com HTLV-1*

*Tatiane Assone
Arthur Paiva,
Jorge Casseb*

Introdução

Nos últimos anos, vários avanços foram feitos no entendimento da patogênese da infecção pelo HTLV-1. Esse capítulo descreve os principais fatores relacionados ao vírus e aos hospedeiros, em particular HLA, que poderiam estar implicados no equilíbrio vírus-hospedeiro. Apesar da vasta literatura disponível sobre este assunto, pouco foi abordado sobre a interação entre a carga proviral de HBZ, marcadores genéticos do hospedeiro e a repercussão clínica desses fatores no desenvolvimento da HAM/TSP.

HLA e risco para HAM/TSP

A HAM/TSP ocorre em apenas 1-2% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 e fatores genéticos do hospedeiro, interagindo com fatores virais, têm sido implicados em determinar se o indivíduo irá desenvolver uma resposta imune efetiva para a infecção pelo HTLV ou terá susceptibilidade aumentada para progredir clinicamente para HAM/TSP.

Entre estes fatores genéticos, os mais bem estudados têm sido os haplótipos dos antígenos leucocitários humanos (HLA) classe 1 (HLA-A, HLA-B, HLA-C), que codificam para glicoproteínas expressas na superfície de quase todas as células nucleadas e cuja maior função é a apresentação de peptídeos antigênicos a linfócitos TCD8. A eficácia da resposta imune específica para HTLV-1, especialmente a resposta de linfócitos T citóxicos (CTL)

CD8+, tem sido demonstrada como sendo a chave para controlar a carga proviral do HTLV-1 (Lucy et al, 2013). A evidência mais convincente de um papel protetor de CTLs do hospedeiro surgiu da observação, em uma população no sul do Japão, onde houve associação entre a presença do HLA-A*02 ou HLA-Cw*08, com uma carga proviral mais baixa e menor prevalência de HAM/TSP (Jeffery et al, 1999; Jeffery et al, 2000).

Alguns alelos HLA específicos têm sido associados à proteção, enquanto outros foram correlacionados com risco aumentado de desenvolvimento de HAM/TSP. Os genes das moléculas HLA classe 2 (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) codificam para glicoproteínas expressas em células apresentadoras de antígenos profissionais (APCs), sendo sua principal função a apresentação de peptídeos antigênicos aos linfócitos TCD4+ (auxiliares). Porém, ao contrário da expressão de HLA-A*02 e HLA-Cw*08, que estava associada a um efeito protetor, observou-se que HLA-DRB1*0101 e HLA-B*5401 apresentavam associação com um aumento na susceptibilidade para HAM/TSP (Jeffery et al, 1999; Jeffery et al, 2000). Para o HLA-DRB1*0101, no entanto, a associação com a susceptibilidade à doença só se tornou evidente na ausência do efeito protetor de HLA-A*02 (Jeffery et al, 1999), enquanto HLA-B*5401 foi associado independentemente à susceptibilidade para a doença e, entre indivíduos com HAM/TSP, e com um aumento significativo na carga proviral. HLA-22, HLA-Cw82 e HLA-DR1 também foram associados a risco mais elevado para HAM/TSP em população no sul do Japão (Bangham et al, 1999).

Entretanto, podem ocorrer diferenças na frequência de alelos HLA em diferentes populações e variações no efeito protetor de certos alelos HLA de acordo com a etnia (Tabela 1). O mesmo resultado de efeito protetor para HLA-A*02 na HAM/TSP visto em japoneses foi relatado em uma pequena amostra de 29 indivíduos de Londres, dos quais 27 eram de origem caribenha e 2 caucasianos (Jeffery et al, 1999), sendo também observado no Brasil

(Borducchi et al, 2003; Catalan-Soares et al, 2009), mas não em outras populações, tais como indivíduos afro-caribenhos oriundos da Martinica (Deschamps et al, 2010), jamaicanos (Goedert et al, 2007), espanhóis (Treviño et al, 2013) ou iranianos (Sabouri et al, 2005; Rafatpanah et al, 2007).

Tabela 1 – Distribuição dos níveis de susceptibilidade/proteção para HAM/TSP associados aos alelos HLA.

Alelo HLA	Japoneses	Brasileiros	Iranianos	Espanhóis	Afro-Caribenhos (Martinica)	Afro-Caribenhos (Londres)	Jamaicanos
A*02	***	**	--	--	--	***	--
Cw*08	***	--	--	--			
A*24	↓↓		--		--		
B*07	↓↓	↓	--	↓↓	--		--
B*5401	↓↓	∅	∅	∅	∅	∅	∅
DRB1*0101	↓	--	↓	↓↓	--		--
DRB1*11	↓↓	↓↓	↓↓		↓↓	--	--

*** efeito protetor; ** tendência a efeito protetor; ↓↓ susceptibilidade; ↓ susceptibilidade apenas em HLA-A*02-negativos; -- sem efeito associado; ∅ HLA não prevalente. HLA= antígeno leucocitário humano.

No Irã, além de HLA-A*02, também HLA-Cw*08 e HLA-A*24 não foram associados a risco de HAM/TSP ou carga proviral mais baixa (Sabouri et al, 2005; Taghaddosi et al, 2013). No Brasil, HLA-Cw*08 não apresentou efeito protetor e HLA-B*07 apresentou

susceptibilidade para HAM/TSP apenas em pacientes negativos para HLA-A*02 (Catalan-Soares et al, 2009). Na Espanha não foi encontrada associação entre a presença de alelos protetores (HLA-A*02 e/ou HLA-Cw08) e HAM/TSP, ou diferenças significativas na carga proviral do HTLV-1 quando comparados a indivíduos com ou sem estes alelos; no entanto HAM/TSP foi significativamente associada HLA-B*07 e HLA-DRB1*0101 (Treviño et al, 2013). O alelo HLA-B*5401 não foi encontrado nas populações destes países (Tabela 1), pois é visto quase exclusivamente em indivíduos do leste asiático (Imanishi et al, 1991).

Entre os alelos associados a risco, HLA-DRB1*0101 também foi associado com susceptibilidade para HAM/TSP na população do Irã e, assim como entre os japoneses, este efeito foi observado apenas em indivíduos HLA-A*02 negativos, não ocorrendo em indivíduos HLA-A*02-positivos (Saubori et al, 2005). A associação de HLA-DR*11 com HAM/TSP, previamente descrita em pacientes japoneses, foi observada no Brasil apenas em pacientes mestiços (Borducchi et al, 2003). Em pacientes brasileiros, HLA-Cw*07 foi correlacionado a HAM/TSP somente na ausência de HLA-A*02 (Catalan-Soares et al, 2009).

A capacidade protetora de alelos de HLA classe 1 relaciona-se com a afinidade com que se ligam a peptídeos antigênicos derivados de proteínas do vírus HTLV-1 (MacNamara et al, 2010). No entanto, ao contrário do que seria esperado, o antígeno do HTLV-1 que é reconhecido pela resposta imune protetora classe 1 não está associado à proteína imunodominante Tax, mas à proteína reguladora HBZ codificada na cadeia negativa do provírus. Utilizando uma combinação de métodos teóricos de predição de epítomos (MacNamara et al, 2009) e experimentos laboratoriais com células, demonstrou-se que os alelos de proteção HLA-A*02 e HLA-Cw*08 ligam-se a epítomos da proteína viral HBZ de modo significativamente mais forte do que a molécula de HLA-B*54, associada a

susceptibilidade para HAM/TSP (MacNamara et al, 2010). Comparando 432 pacientes assintomáticos (n=202) e com HAM/TSP (n=230) da coorte de Kagoshima, no Japão, o mesmo estudo demonstrou que portar as moléculas HLA de classe I que se ligam fortemente aos epítomos de HBZ foi associado com o estado assintomático, essas associações se mantiveram mesmo depois que os portadores de HLA-A*02, HLA-A*08 e HLA-B*54 foram retirados da coorte, demonstrando que o efeito protetor da ligação de HBZ era comum a vários alelos HLA e não apenas uma característica de alguns alelos em particular. Além disso, tanto os pacientes assintomáticos quanto aqueles com HAM/TSP, portadores de alelos de proteção, que poderiam ligar epítomos de HBZ, estavam associados com uma significativa redução da carga proviral do HTLV-1 (MacNamara et al, 2010).

Marcadores Genéticos do Hospedeiro - IFN- λ 3

Os testes de polimorfismos associados à RVS (resposta virológica sustentada) e a terapia para HCV, tem sido relacionada a uma variação pontual em um único gene. O IFN- λ 3, também conhecido como IL28B, é responsável pela codificação do IFN tipo 3, que está agrupado ao gene com o IFN-e e IFN- λ 1 e λ 2 no cromossomo 19q13.13. Ele interage com um receptor de classe II de citocina heterodimera, induzindo uma sinalização intracelular utilizando a via JAK/STAT e MAPK, levando a uma resposta interferon sensível, o que resulta em uma resposta inibitória a replicação ao vírus da Hepatite C (HCV) quando submetido ao tratamento com Interferon Peguilado e Ribavirina (Thio et al, 2010) (Figura 1), porém fatores como a variação do genoma viral e a carga viral podem contribuir negativamente na resposta virológica, não ativando este sistema, além da característica genética do hospedeiro nas regiões específicas do cromossomo (rs12979860 e rs8099917), que ocasiona uma diferença na conformação da citocina, não proporcionando assim o encaixe ao receptor, inviabilizando a via de ativação (Suppiah et al, 2009).

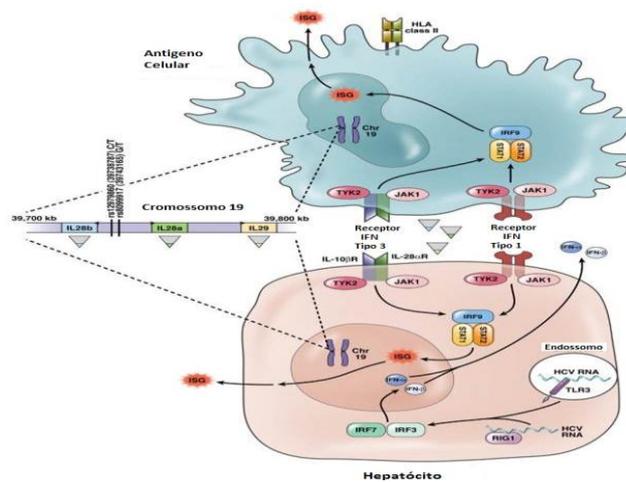


Figura 1 – Mecanismo de Ação do IFN- λ 3 perante tratamento com Interferon Peguilado e Ribavirina em Indivíduos com Hepatite C. Adaptado: Thio et al, 2010.

Estudos demonstram que a resposta imune intensa contra o vírus, favorece o clareamento espontâneo. Entretanto, a variação nos genes envolvidos na resposta imune pode contribuir para a capacidade de clareamento viral (Ge et al, 2009). As coinfeções com HIV ou HTLV podem alterar tanto desenvolvimento da patogênese como alterar a resposta ao tratamento do HCV (Cardoso et al, 2009; Brites et al, 2009).

Um estudo realizado no Brasil observou em pacientes portadores de HTLV-1 com HAM/TSP uma associação independente do polimorfismo da IL28B no rs8099917 (GG) e no rs12979860 (CT) com o desenvolvimento de HAM/TSP, quando comparados com portadores assintomáticos (Assone et al, 2014). O polimorfismo rs12979860 implica uma resposta virológica sustentada para a infecção pelo HCV em pacientes tratados com interferon alfa peguilado e ribavirina (Rauch et al, 2010). Entretanto, esses achados não foram observados em outras infecções, tais como infecções por HBV e HIV (Martin et al, 2010), com exceção em pacientes com infecção aguda pelo HIV, a resposta ao antiretroviral foi relacionada ao SNP rs12979860 (Machmach et al, 2013).

Vale ressaltar que a resposta imune parece ser um fator crucial na patogênese da HAM/TSP. Por exemplo, estudo mostrou que os pacientes com HAM/TSP apresentaram maiores níveis de IFN-gama em comparação com pacientes assintomáticos (Montanheiro et al, 2009). Além disso, o perfil do polimorfismo no SNP rs12979860 induz à produção de IFN-3, e uma resposta imune a infecção por HTLV-1, levando a um dano neuronal na medula espinhal (Thio et al, 2010; Jacobson et al, 1997).

Outras características genéticas, como alguns haplótipos de HLA, foram descritas como envolvidas na patogênese da HAM/TSP (Morton et al, 1998) ou fatores pró-inflamatórios (Milagres et al, 2009). Neste sentido, os polimorfismos no IFN- λ 3 são influenciados pela ascendência genética. Da mesma forma, entre os pacientes crônicos do HCV, aqueles que carregavam o alelo G no rs8099917 tiveram menor expressão de RNA mensageiro de IFN- λ 3 nas células PBMC (Suppiah et al, 2009). Como foi relatado recentemente genes estimulados por interferon, provavelmente regulam a expressão de citocinas, e essa regulação pode ser diferente no tecido infectado e ainda entre os tipos de células dentro do fígado e da medula espinhal (Ferri et al, 1994). Sabe-se que o IFN- λ 3 atenua a produção da IL-13; e é também possível que a citocina produzida em pessoas com o alelo de proteção diminua a expressão desta, levando a um efeito semelhante ao protetor e menores interações entre inibitórios KIR e HLA-C (Koziel et al, 1992). Inferimos que o IFN- λ 3 e outros três interferons, tais como IL28A ou IL-29, ativam a cascata antiviral via JAK-STAT que é semelhante e provavelmente sinérgica aos interferons do tipo 1 (como o interferon alfa), embora utilize distintos receptores, contribuindo para imune patogênese da HAM/TSP.

Fator HTLV-1 bZIP (HBZ)

Estudos recentes têm procurado identificar marcadores prognósticos para a evolução da infecção, os quais possam estar associados ao maior risco do desenvolvimento da HAM/TSP.

Entre eles, destaca-se o estudo da carga proviral (PVL) do HTLV-1 em fluídos como sangue periférico e líquido cefalorraquidiano (LCR). Quando analisada em sangue periférico, a PVL apresenta seus valores aumentados na HAM/TSP se comparados aos pacientes assintomáticos, sugerindo que a alta replicação viral pode estar associada com aumento da resposta imune produzida contra o vírus (Montanheiro et al, 2005; Yamano et al, 2006), discutido em outro capítulo. Apesar do avanço na quantificação da PVL, ainda existem dúvidas sobre quais regiões devem ser consideradas mais sensíveis e indicadas como valor prognóstico, visto que muitos pacientes sintomáticos apresentam baixa carga proviral do HTLV-1 (Hishizawa et al, 2004; Yakova et al, 2005).

Foi constatada uma diferença significativa na carga de RNAm de *tax* entre pacientes assintomáticos e com HAM/TSP. Além disso, a expressão de RNAm de *tax* apresentou significativa relação com a carga proviral de HTLV-1, isto indica que pacientes HAM/TSP apresentam carga viral mais elevada do que pacientes assintomáticos, a qual pode estar associada ao aumento da expressão de RNAm resultando no aumento da resposta imune vírus-específica no controle da infecção. Contudo, a carga de RNAm *tax* demonstrou refletir a atividade viral e pode ser um importante marcador usado para predizer resultados a longo prazo de HAM/TSP (Yamano et al, 2002).

Mais recentemente, análises quantitativas de RNAm de HBZ demonstraram que também pode ser utilizado no monitoramento da HAM/TSP, o gene *HBZ* foi transcrito em todos os pacientes infectados por HTLV-1 examinados, no entanto, RNAm *tax* não foi transcrito em mais da metade do mesmo grupo. Isso sugere que a utilização da quantificação do RNAm de *HBZ* seja um importante marcador prognóstico de HAM/TSP, sendo mais eficiente do que RNAm *tax* por ser expresso uniformemente em todos os indivíduos portadores da doença (Saito et al, 2009).

miRNA

A importância de microRNA (miRNA) no ciclo replicativo de vários outros vírus, bem como na progressão de patologias associadas, tem sido bem estabelecido na última década. O envolvimento de miRNA na alteração no ciclo de vida do HTLV-1, e na progressão para doenças neurodegenerativas, oncogênicas e afins, está sendo pesquisada (Bellon et al, 2009). Várias proteínas derivadas de miRNA podem alterar as funcionalidades de transcrição do HTLV-1, interagindo com a reestruturação da cromatina, ou manipulando componentes da interferência de RNA (RNAi), estabelecendo assim várias rotas pelas quais expressão miRNA pode ser sub-regulada na célula hospedeira.

O mecanismo de ação através que a desregulação dos miRNAs hospedeiro afeta as células infectadas por HTLV-1 e pode variar substancialmente e incluir miRNA silenciador através do complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC), transcrição do gene, inibição dos componentes de RNAi, e remodelação da cromatina. Estas alterações induzidas miRNA podem levar a um aumento da sobrevivência celular, capacidade de invasão, proliferação e diferenciação, bem como permitir a latência viral. Enquanto muitos estudos recentes têm miRNAs envolvidos com sucesso no ciclo de vida e patogênese da infecção pelo HTLV-1, ainda há questões pendentes significativas a serem abordadas. Na tabela (tabela 2) abaixo, podemos observar os miRNAs identificados e seu efeito biológico sobre a infecção por HTLV-1. Na HAM/TSP, o miRNA envolvido na patogênese é o miR-132, enquanto na ATL o miR-223 é o responsável pela oncogênese, sendo um importante marcador biológico (Ruggero et al, 2010).

Tabela 2 – Lista abreviada de miRNAs identificados e seus efeitos biológicos sobre a infecção por HTLV-1

MiRNA	Ação	miRNA alvo	Função Biológica
miR-21	Ativado	PTEN	Anti-apoptótico
miR-93	Ativado	p21 (WAF1/CIP1) MICB	Anti-apoptótico Evasão Imune
miR-132	Inibido	p 300	Incremento na transcrição viral
miR-143-p3	Ativado	AChE PKA GR α	Pró-inflamatório Proliferação Proliferação
miR-146 a	Ativado	Desconhecido	Proliferação
miR-149	Inibido	p300	Incremento na transcrição viral
miR-155	Ativado	TP53INP1 Desconhecido	Anti-apoptótico Aumento de IFN- γ
miR-873	Supra	p300	Incremento na transcrição viral

Adaptado: Ruggero K, 2010.

O HTLV-1, de fato, pode alterar os perfis de miRNA de células infectadas, que contribui para transformação celular e leva para o desenvolvimento de ATL e/ou HAM / TSP (Bellon et al, 2009). Além disso, a alteração da cromatina por proteínas virais e miRNAs da célula hospedeira podem contribuir para a desregulação da expressão celular de miRNA e provavelmente serve como um mecanismo fundamental pelo qual o vírus manipula o status dos miRNA do hospedeiro. Enquanto as descobertas recentes tentam validar a

importância da variação nos níveis de miRNA mediada pelo HTLV-1, ainda há muito a ser elucidado neste recente campo de estudo. Uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares pelos quais esta manipulação viral ocorre contribuirá com o estabelecimento dessas vias de regulação viral e celular, podendo identificar possíveis pontos de intervenção terapêutica (Ruggero et al, 2010).

Conclusão

Todos os marcadores discutidos acima demonstram necessidade de novos estudos, principalmente nas coortes nacionais por estar ligada a etnia. Isso decorre, principalmente, da forte miscigenação da nossa população, o que difere da maioria dos países do mundo onde o HTLV-1 é endêmico, dando uma característica única dos portadores no Brasil.

A importância da realização de um atendimento integrado e multidisciplinar às pessoas vivendo com HTLV

*Bernardo Galvão–Castro, Maria Fernanda Rios Grassi,
Ana Verena Silva Galvão-Castro, Ceuci Nunes,
Alexandre Silva Dumas, Ney Boa-Sorte,
Ana Veronica Mascarenhas, Aidê Nunes da Silva
Ana Karina Galvão-Barroso, Cláudio Paulo dos Santos,
Humberto Castro Lima Filho, Katia Nunes Sá,
Maira Macedo, Noilson Lázaro,
Ramon Kruschewsky, Regina Ratsham-Pinheiro,
Sônia Rangel, Viviana Olavarria,
Thessika Hialla Almeida Araújo.*

Resumo

Salvador é a cidade que apresenta a mais elevada prevalência da infecção pelo HTLV-1 no Brasil. No entanto, a maior parte da sua população desconhece essa infecção e suas consequências mórbidas para a espécie humana. Além disso, é ainda escasso o seu conhecimento entre os profissionais da área de saúde. Devido à complexidade das diferentes doenças associadas a esse retrovírus, torna-se necessária uma equipe de saúde multidisciplinar para cuidar das pessoas vivendo com HTLV-1 de forma integrada, em relação aos aspectos biopsicossociais. Essa assistência deve contemplar o acolhimento, o diagnóstico laboratorial, o aconselhamento, o seguimento clínico dos portadores assintomáticos e sintomáticos, as medidas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas e de prevenção da transmissão da infecção, tanto horizontal quanto verticalmente. O Centro Integrativo e Multidisciplinar de Atendimento ao Portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV) presta esse atendimento, desde 2002, visando o bem-

estar físico e mental das pessoas vivendo com HTLV, assim como dos seus familiares. Os serviços oferecidos envolvem o diagnóstico laboratorial, assistência médica, inclusive às gestantes, fisioterapêutica, terapia ocupacional e psicológica, assim como o aconselhamento aos familiares e cônjuges. Esses serviços são oferecidos não apenas à população de Salvador, mas também a outras cidades do Estado da Bahia.

Preâmbulo

“Eu era uma pessoa normal, no auge da minha saúde, com dupla rotina, estudava e trabalhava, tinha acabado de ser promovida, tinha namorado, sempre apareciam alguns problemas de saúde, mas tudo dentro do controle.” Sabia que tinha HTLV, mas sinceramente não sabia nada sobre esse “vilão”. Alguns sintomas apareceram, passei então a ser HTLV positivo e sintomático. As mudanças foram inevitáveis, os sentimentos de medo, solidão, insegurança e incertezas se misturavam e se modificavam constantemente, procurava respostas e soluções para o meu diagnóstico, me senti muito sozinha sem nenhuma perspectiva para o futuro, todos os meus sonhos se tornaram impossíveis e me tornei uma pessoa que necessitava da ajuda do outro, fisicamente e psicologicamente. Tudo que eu almejava para os próximos anos foi enterrado vivo.

Após um período de negação e revolta, encontrei, além do apoio da minha família e dos amigos, a assistência do Centro de HTLV, uma equipe integrada e informada. Recebi atendimento neurológico, cuidados médicos, acompanhamento psicológico e fisioterápico, entre outros, voltados exclusivamente para sujeitos com HTLV...

“... está sendo possível retomar o olhar para a vida, para a esperança de continuar minhas atividades e resignificar meus sonhos. Atualmente, estou lutando pela abertura de uma

associação, divulgação de informação e prevenção sobre o vírus e, principalmente, pelo atendimento necessário para as pessoas”.

Adijeane Oliveira de Jesus

Introdução

O Centro Integrativo e Multidisciplinar de Atendimento ao Portador de HTLV (CHTLV) é um serviço do Ambulatório Docente-Assistencial (ADAB) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) que tem como objetivo o atendimento integrado e multidisciplinar, visando o bem-estar físico e mental dos pacientes, assim como dos seus familiares.

A EBMSP, criada em 1952, é uma Instituição de Ensino Superior (IES), de direito privado, sem fins lucrativos e vocacionada para o ensino, pesquisa e extensão em saúde. Abriga sete cursos de graduação (Biomedicina, Enfermagem, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Psicologia e Terapia Ocupacional), três programas de pós-graduação *stricto sensu*, três residências e cursos de especialização *lato sensu* e de extensão.

O ADAB é uma rede de serviços e laboratórios que dá suporte às atividades de assistência, ensino e pesquisa da EBMSP. Além do CHTLV, mantém outros centros voltados para assistência multidisciplinar como o de colagenoses, de disfunções miccionais da infância, de doenças cardiometabólicas e da saúde da mulher. Os Serviços de Psicologia, de Terapia Ocupacional e a Clínica Avançada em Fisioterapia participam de forma integrada no processo de reabilitação do indivíduo. Por meio de parcerias com a Secretaria Municipal de Saúde de Salvador e com o Sistema Único de Saúde (SUS), participa na Estratégia de

Saúde da Família. O CHTLV foi criado em 2002, em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), para preencher uma lacuna na área de assistência às pessoas vivendo com HTLV, em Salvador. Desde a década de 1990, havia evidências de que essa cidade era uma importante área endêmica da referida infecção no Brasil (Moreira et al, 1992,1993) Nesse mesmo período, demonstrou-se que Salvador era a capital com a maior prevalência da infecção em doadores de sangue no país (Galvão-Castro et al, 1997). Logo a seguir, em um dos raros trabalhos de base populacional, foi encontrada uma prevalência global de 1,76%, mas que atingia cerca de 10% das pessoas com idade superior a 51 anos (Dourado et al, 2003). A prevalência da infecção aumentava com a idade e era mais frequente em mulheres e em pessoas com menor condição socioeconômica (Dourado et al, 2003; Mota et al, 2006; Moxotó et al, 2007). Paralelamente, determinou-se uma prevalência de cerca de 1% em gestantes (Santos et al, 1999; Bittencourt et al, 2001) e de 20% em usuários de drogas injetáveis (Andrade et al, 1998). As doenças associadas ao HTLV-1 foram também descritas nessa cidade tais como a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH) (Meireles et al, 1992, Lessa et al, 1993; Melo et al, 1994, Moreno-Carvalho et al, 1995, Andrade Filho et al, 1996; Gomes et al, 1999), leucemia/linfoma de células T do adulto (Bittencourt et al, 1994; Barbosa et al, 1999,) dermatite infectiva (Oliveira et al, 2005), estrogiloidíasse (Maciel et al, 1999; Porto et al, 2001), casos graves de escabiose (Brites et al, 2002) e tuberculose (Pedral-Sampaio et al, 1997; Marinho et al, 2005; De Lourdes Bastos et al, 2009; Bastos et al, 2012). Outro aspecto importante é que a infecção atinge outros municípios do estado (Brito et al, 1998; Rego et al, 2008; Magalhães et al, 2008; Boa-Sorte et al, 2014; Mello et al, 2014). Atualmente, sabemos que 154 das 473 (32,6%) cidades do Estado da Bahia apresentam casos de indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Gonçalves et al, 2012).

A infecção causada pelo HTLV, tal como no HIV, é norteadada por questões relativas ao exercício da sexualidade, perdas e morte, resultando em conflitos, e constituindo ameaças às crenças e aos valores do indivíduo (Brasil, 1997). Além disso, essa infecção atinge direta ou indiretamente vários órgãos e sistemas do corpo humano. Com a possibilidade de vir a adoecer, especialmente perder suas funções motoras, comprometendo as atividades de vida diária, o indivíduo se sente fragilizado, apresentando dificuldades de resolver sozinho esses conflitos, gerando alterações psíquicas que podem comprometer a qualidade de vida (Stump et al, 2008; Carvalho et al, 2009; Galvão-Castro et al, 2011; Gascón et al, 2001; Netto et al, 2011; Martins et al, 2012).

Características da população atendida

Atualmente, 1.518 pacientes estão matriculados no CHTLV, sendo 1.502 (98,9%) infectados pelo HTLV-1 e 16 (1,1%) pelo HTLV-2. A maioria é do sexo feminino (70,3%), com média (DP) de idade de 49,8 (15,9), variando de 5 a 93 anos. Quase a totalidade (88,3%) dos pacientes refere ser pardo e negro, 63,8% têm renda mensal igual ou inferior a um salário mínimo e 57,8% referem oito anos ou menos de estudo. Portanto, a maioria tem renda e escolaridade baixas.

Os fatores de risco mais frequentemente associados à infecção foram hemotransfusão anterior a 1993, ter tido mais de três parceiros sexuais na vida, idade da coitarca anterior a 18 anos e coito anal (Moxotó et al, 2007). Observou-se também que as mulheres são mais vulneráveis à infecção pelo HTLV-1 (Mota et al, 2006). Demonstrou-se igualmente que a prevalência da infecção pelo papiloma vírus humana (HPV) é significativamente maior em mulheres infectadas pelo HTLV-1 (44%), quando comparadas às não infectadas (22.5%). Início mais precoce de vida sexual e maior número de parceiros na vida foram os fatores de risco mais associados à infecção pelo HPV (Lopo et al, 2012). Baseado nesses dados

tornou-se evidente a necessidade de uma atenção especial à saúde da mulher infectada pelo HTLV-1. Essa atenção é assegurada pelo ADAB com garantia das consultas anuais de ginecologia e da prevenção ao câncer de colo de útero e de mama.

As gestantes são assistidas pelo serviço de pré-natal do CHTLV, que, atualmente, acompanha 126 mulheres. As características sociodemográficas observadas foram semelhantes às das demais mulheres atendidas no CHTLV, exceto por serem mais jovens [média da idade = 32,7 (DP) 6,5 anos]. Além disso, 50 crianças com idade igual ou maior de 18 meses, nascidas de mães infectadas estão sendo acompanhadas. A análise estratificada do tempo de aleitamento materno mostrou uma associação positiva entre tempo de amamentação (> 2 meses) e a ocorrência de soropositividade nas crianças. Todas as gestantes que amamentaram desconheciam sua condição sorológica e não tinham sido testadas para o HTLV no pré-natal. O CHTLV fornece o leite artificial para garantir a nutrição das crianças que é obtido por meio de campanhas de doação realizadas pela EBMSP (Santos, 2014).

Doenças associadas ao HTLV-1

Cerca de 10% (168/1518) dos pacientes do CHTLV são portadores de PET/MAH definido (De Castro-Costa et al, 2006). Os sintomas urinários mais prevalentes são urgência (78%), noctúria (73,8%), incontinência de urgência (70,7%), sensação de esvaziamento vesical incompleto (65,2%) e polaciúria (59,1%). Observou-se também, por meio de estudos urodinâmicos, prevalências elevadas de hiperatividade detrusora (69,4%), presença de resíduo pós-miccional significativa (52,9%), hipossensibilidade (45,9%) e dissinergia vesicoesfincteriana (39,3%). Esses achados foram significativamente mais elevados em pacientes com PET/MAH (Campos, 2011). Verificou-se também que essas alterações

miccionais impactam negativamente na qualidade de vida, principalmente nas mulheres (Araújo, 2011; Campos et al, 2014).

Pessoas vivendo com HTLV-1, notadamente aquelas portadoras de mielopatia, podem apresentar disfunção sensório-motora, alterações urinárias e dor que impactam negativamente na qualidade de vida e interferem nas atividades de vida diária (Coutinho et al, 2011). Uma prevalência elevada de transtornos mentais, principalmente de depressão foi observada nos pacientes atendidos (Carvalho et al, 2009). A depressão é mais frequente entre as mulheres e naquelas com pior condição socioeconômica, sendo essa a variável que mais influenciou na piora da qualidade de vida das pessoas vivendo com HTLV-1 (Galvão-Castro et al, 2012).

As alterações dermatológicas mais frequentes são xerose (23,4%), dermatite seborreica (19%), dermatofitoses (13%), escabiose (7,6%) e pitíriase versicolor (7,1%). Dermatite infectiva (2,2%) e linfoma de células T do adulto (1,1%) são menos frequentes (Fernandes, 2011).

A ceratoconjuntivite seca (CCS) foi diagnosticada em cerca de 40% dos pacientes, principalmente naqueles com HAM/TSP, enquanto a uveíte, em apenas 2.8% dos pacientes (Ratsham-Pinheiro et al, 2009). Houve uma associação entre os níveis elevados de carga proviral e CCS (Castro-Lima-Vargens et al, 2011). Baseando-se na elevada frequência de CCS e na dificuldade para o diagnóstico do olho seco, foi elaborado um algoritmo para o diagnóstico seguro dessa doença (Castro-Lima-Vargens, 2014).

Estudando a coorte de indivíduos infectados pelo HTLV-1 e os controles soronegativos que realizaram sorologia no CHTLV, no período de 2002 a 2012, estimou-se que o risco relativo de tuberculose nos indivíduos infectados pelo HTLV foi de 2,3 (CI 95% 1,46-

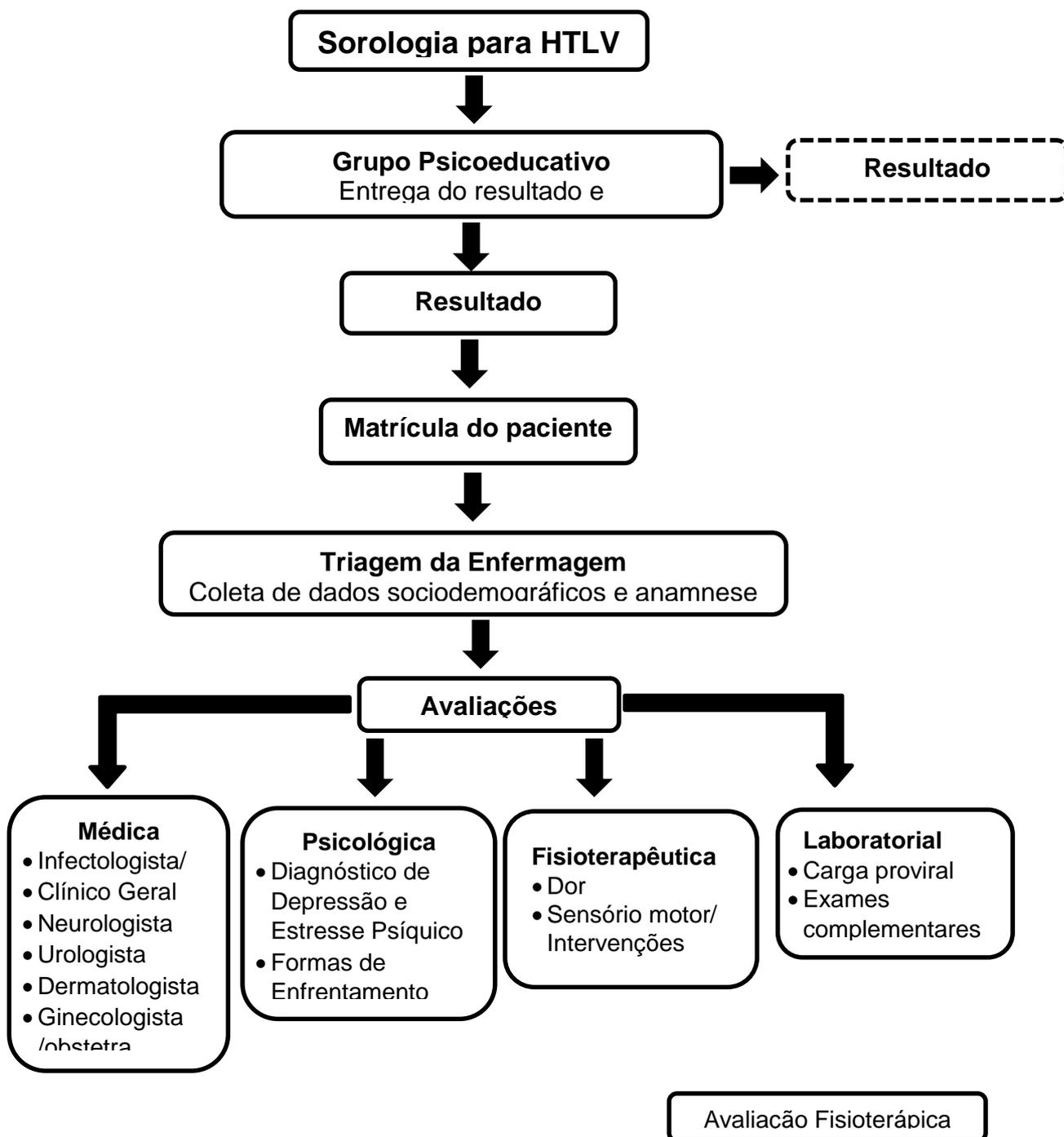
3,65). Esses resultados indicam claramente uma maior probabilidade de indivíduos infectados pelo HTLV-1 adoecerem por TB. (França, 2014). Esses dados reforçam as recomendações do Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV (2014), que indica a busca ativa de pacientes sintomáticos respiratórios (com mais de duas semanas de sintomas como tosse) e a investigação de TB latente, através do teste intradérmico PPD nos pacientes infectados pelo HTLV-1.

Assistência ao portador de HTLV

Desde 2012, um novo fluxograma para o atendimento do portador de HTLV-1 foi elaborado de comum acordo entre os pacientes e a equipe de saúde do CHTLV. Esse novo fluxograma teve como objetivos melhorar a qualidade do atendimento, aumentar a adesão dos pacientes e facilitar a comunicação. Após os exames sorológicos os indivíduos são atendidos no serviço de psicologia (Grupo Psicoeducativo). Os soropositivos são matriculados no CHTLV e encaminhados para a consulta de enfermagem. Realizam exames laboratoriais de rotina, determinação da carga proviral do HTLV-1 e, em seguida, são avaliados pela equipe médica (infectologista, neurologista, dermatologista, oftalmologista, ginecologista, obstetra), nutricionista, psicólogo, fisioterapeuta e educadores físicos, conforme fluxograma abaixo. (Figura 1)

Devido ao fato de que o atendimento ao portador de HTLV-1 já está amplamente discutido no Guia do Manejo Clínico da infecção pelo HTLV-1, Departamento de DST, Aids e hepatites virais / Ministério da Saúde, Brasília, 2014 (www.aids.gov.br/), apresentaremos aqui a nossa experiência no atendimento integrado ressaltando as atividades dos serviços de psicologia, da assistência à gestante, enfermagem e fisioterapia.

Figura 1 – Fluxograma do atendimento no CHTLV da EBMS



Assistência psicológica e psiquiátrica

O serviço de psicologia tem como objetivo principal promover assistência, prevenção, promoção e reabilitação do indivíduo com HTLV-1, de forma interdisciplinar, considerando suas atividades e sua participação social, identificando barreiras e facilitadores de restrição na vida desses sujeitos.

Esse serviço realiza o acompanhamento psicológico antes, durante e após o diagnóstico dos pacientes e seus familiares, visando melhorar a sua qualidade de vida. As ações para alcançar os objetivos propostos fazem-se por meio das seguintes atividades: 1) Grupo Psicoeducativo que tem como objetivos realizar aconselhamento pré e pós-diagnóstico sorológico, fornecer informações sobre o HTLV, esclarecer dúvidas e educar para prevenir. Essas atividades visam reduzir o estresse e a ansiedade, proporcionar a percepção de riscos, estimular a adoção de práticas mais seguras, promover uma maior adesão ao tratamento e verificar o nível de compreensão das informações; 2) Entrevista de triagem consiste na investigação da rede de apoio; formas de enfrentamento; dinâmica familiar; vida profissional e social, expectativa e planos de vida. Tem também como objetivo avaliar o conhecimento do paciente acerca do diagnóstico/prognóstico e formas de transmissão e prevenção. Para avaliar a presença de episódio depressivo maior, qualidade de vida e estresse psíquico são utilizados: os módulos A (Episódio Depressivo Maior) e B (Transtorno Distímico) da versão brasileira do questionário internacional para investigação de distúrbios neuropsiquiátricos (International Neuropsychiatric Interview Brazilian Version 5.0 - M.I.N.I.), o questionário de qualidade de vida-WHOQOL-bref e o Questionário de Sintomas de Stress Lipp-ISSL; 3) Atendimento aos familiares visando incluir a família no tratamento e informar sobre o diagnóstico e prevenção e 4) Apoio à gestante/puérpera, realizado pelo obstetra em conjunto com Serviço de Psicologia com os

objetivos de orientar quanto à não amamentação e minimizar as repercussões do diagnóstico e das medidas preventivas na relação mãe/bebê. Estimula também o uso do *sling* que estreita os laços afetivos entre a mãe e o bebê e orienta no uso da fórmula infantil

Consulta de Enfermagem

A consulta de enfermagem objetiva estimular as ações do autocuidado, ajudar a recuperar-se da doença ou ajustar-se a seus efeitos, seguindo as recomendações da Sistematização da Assistência de Enfermagem – SAE. Esta utiliza o Processo de Enfermagem, um método que tem por objetivo prestar um cuidado dinâmico, interativo e humanizado composto por cinco etapas: coleta de dados/histórico, diagnóstico, planejamento, execução e avaliação de enfermagem. Embora estejam divididas didaticamente, as fases do processo ocorrem de formas inter-relacionadas. No diálogo com os pacientes, evidenciam-se os diferentes significados da descoberta da soropositividade: de como o estado emocional foi afetado, o impacto na atividade laboral, as implicações no exercício da sexualidade, rupturas dos relacionamentos afetivo-sexuais, a falta de informação da doença, o estigma associado à infecção pelo HTLV, as suas manifestações clínicas.

Atendimento Fisioterapêutico

O serviço de fisioterapia reúne recursos próprios da profissão que podem contribuir significativamente para o alívio da dor e a melhora da funcionalidade. Através de intervenções sobre o movimento humano, utiliza recursos físicos como água, correntes elétricas, luz, calor, mobilizações e manipulações de tecidos e exercícios terapêuticos. A fundamentação da intervenção encontra-se na criteriosa avaliação cinético-funcional antes e depois de uma intervenção visando à comparação da qualidade e magnitude do movimento nesses dois momentos.

Visando um diagnóstico fisioterapêutico mais acurado, são aplicados instrumentos validados que delineiam a dor (Inventário Breve de Dor - IBD, Doleur Neurophatique DN4, Escala Visual Análoga de Dor - EVA-D), a postura (Sistema da Avaliação Postural - SAPO®), o movimento (CvMob) e o equilíbrio (Escala de Equilíbrio de Berg, Timed Up and Go -TUG e Baropodometria) antes e depois da aplicação de condutas. Após o diagnóstico, são realizadas sessões individuais e em grupo para tratamento que envolve corrente elétrica transcraniana – tDCS (Souto et al, 2014), exercícios funcionais (Figueiredo Neto, 2011), exercícios de Pilates (Borges et al, 2014) e terapia virtual (Arnault et al, 2014). Os achados dos estudos anteriores têm estimulado a busca de alternativas que possam ser realizadas de modo autônomo e em domicílio, visando atender também a população residente no interior e aqueles que apresentam incapacidade para participação das sessões no centro. Uma das limitações para o seguimento desses pacientes é a dificuldade de locomoção. Baseada nesse problema, a equipe multidisciplinar desenvolveu uma cartilha que está sendo testada através de um ensaio clínico randomizado. Caso se confirme a hipótese de que ela produz impactos positivos no alívio da dor, melhora da postura, da marcha e da qualidade de vida, ela será amplamente divulgada para todos os participantes.

Assistência à gestante infectada pelo HTLV-1

O serviço de assistência à gestante infectada pelo HTLV-1 realiza o acompanhamento durante e após o pré-natal. As consultas ocorrem a cada quatro semanas, a partir da primeira até a 32ª semana de gestação. Da 33ª a 36ª semana são realizadas consultas quinzenais e, a partir da 37ª semana, consultas semanais. São realizados todos os exames necessários ao acompanhamento pré-natal e vacinação adequada ao período. Em

atendimento no Serviço de Psicologia, as gestantes são orientadas a não amamentar, com a intenção de impedir a transmissão do vírus.

Desenvolvimento e gerenciamento de um Sistema de Informação voltado para assistência

Em estudo anterior constatou-se um número reduzido de informações clínicas e epidemiológicas associadas às sequências virais disponíveis no Genbank (Araújo, THA et al, 2012). Diante desse cenário, desenvolveu-se um banco de dados com hospedagem e acesso local para gerenciar as informações geradas nos atendimentos multidisciplinares. O atendimento a pessoas vivendo com HTLV tem produzido uma grande quantidade de dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais que devem ser armazenados e gerenciados, para atender às necessidades de múltiplos usuários. Sem dúvida, o gerenciamento eficaz desses dados fornecerá informações mais completas e atualizadas propiciando uma melhor assistência aos usuários do CHTLV.

Reunião Interdisciplinar

Essas reuniões têm como objetivos a discussão de casos, apresentação de projetos de pesquisa, exposições temáticas e avaliação da equipe. Além disto, ocorrem reuniões sistemáticas entre a equipe de saúde e os pacientes para expor os progressos da pesquisa e tomar conhecimento das suas necessidades e sua satisfação.

Vale a pena destacar as atividades de socialização, comemoração de datas festivas que, sem dúvida, têm propiciado uma maior integração dos pacientes e da equipe de saúde.

Atividades docentes e de pesquisa

As investigações realizadas no CHTLV estão situadas principalmente na área da “ciência para a melhoria da saúde” tendo como objetivo principal assegurar uma assistência eficaz e

segura ao paciente. Projetos de pesquisas estão sendo realizados nesse contexto através de dissertações e teses, nos programas de pós-graduação ligados à EBMSp e à Fiocruz/Bahia. Esses trabalhos têm contribuído também para o melhor entendimento dessa endemia, assim como para a formação e qualificação dos profissionais envolvidos em diferentes áreas da saúde. Vale a pena ressaltar que, fruto desse trabalho, várias colaborações regionais, nacionais e internacionais foram estabelecidas.

Considerações finais

Acreditamos que as atividades desenvolvidas no CHTLV estão contribuindo para: a) melhorar a assistência e a qualidade de vida das pessoas vivendo com HTLV; b) reduzir o preconceito e a discriminação em relação a essas pessoas, que se sentem marginalizadas diante da sociedade, resgatando, assim, um sentimento de pertencimento, fundamental para o bem-estar do indivíduo; c) o controle dessa endemia no estado da Bahia; d) gerar e difundir conhecimentos científicos e tecnológicos e de inovação pelo desenvolvimento integrado de atividades de pesquisa e capacitação, em parceria com a comunidade científica do estado e, por fim, e) no desenvolvimento de políticas públicas pautadas pela ética e pelo compromisso com a promoção da saúde e da cidadania, em consonância com os princípios do SUS.

Do outro lado da mesa: vivendo com HTLV – A experiência da Vitamóre

Sandra do Valle

Ser portador (a) do vírus HTLV, seja sintomático (a) ou “assintomático (a)”, é um exercício de paciência, abnegação e resignação. A falta de informações sobre o HTLV, é o fator que mais contribui para o agravamento da epidemia no Brasil. Falta divulgação; faltam profissionais especializados e interessados em pesquisar mais sobre o vírus; faltam ambulatórios na rede básica de saúde; falta capacitação profissional para atendimento ao portador de HTLV; falta acolhimento, orientação e cuidados à gestante portadora do HTLV e seus familiares; faltam acompanhamento e informações básicas de prevenção ao portador “assintomático”, dentre outras coisas. Coloco a palavra “assintomático” entre aspas porque após quase 10 anos de convivência e troca de informações com pessoas que vivem e convivem com HTLV, ficou claro que não existe portador assintomático, existe é erro de diagnóstico nos sintomas que ele apresenta que, a médio prazo, comprometerão ainda mais a sua saúde.

Quando o sujeito recebe a notícia de que possui o vírus, e que existe a possibilidade dele desenvolver a PET/MAH (também conhecida por HAM/TSP) - a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV. Pode ainda desenvolver a ATL (Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto) e por menor que seja a probabilidade é sempre assustador e, geralmente, o profissional que dá a notícia não percebe o quanto o sujeito está desorientado, tratando frequentemente o assunto como uma trivialidade.

Nessa situação o portador só pensa em duas coisas: “vou parar em uma cadeira de rodas ou vou morrer com leucemia”, o resto ele apaga, deleta. É a reação normal do ser humano diante de uma notícia não auspiciosa. A situação pode ser ainda pior, quando ele é encaminhado para algum profissional desavisado que, ao entregar o resultado do exame lhe dá a seguinte orientação: “você não tem sintoma, pode ficar tranquilo e viver sua vida normalmente”. Nada foi dito sobre os cuidados que ele deve ter para não infectar outras pessoas, nada foi perguntado sobre sua família e não foi orientado que ele precisa fazer avaliações médicas semestrais para saber se há alguma alteração em sua saúde. Nada é feito, nada é orientado e, para concluir, vem a informação de que não há medicação específica para combater o vírus e que o tratamento é paliativo em casos sintomáticos.

Entendemos que o Brasil possui excelentes profissionais/pesquisadores, muitos dos quais eu conheço e tenho por eles uma enorme admiração, mas existe um problema grave, uma doença incurável chamada Gestão na Saúde Pública. Nossos pesquisadores ficam reféns de suas Instituições de base, impossibilitados de trabalhar, investigar, testar, pesquisar novas terapias para o portador de HTLV porque não recebem incentivo, apoio financeiro governamental destinado para este fim, ou estão “presos” nos ambulatórios fazendo o atendimento básico. São poucos os Projetos aprovados voltados para o HTLV. Hoje em dia até que a oferta de Editais, que contemplam o HTLV, tem sido um pouco maior, mas ainda não é o suficiente.

As ações de enfrentamento da epidemia são pontuais. Alguns Estados e Capitais já possuem políticas de saúde pública para o HTLV graças aos esforços dos profissionais de saúde, envolvidos com a causa, e gestores responsáveis e preocupados. O mesmo deveria acontecer em todo o País, as ações devem partir do topo da pirâmide.

Costumo dizer em minhas palestras que ninguém morre de HTLV e sim das infecções causadas por ele. Na verdade, no momento em que você sabe que é portador desse vírus, você começa a morrer. É uma morte que vem de dentro para fora, é a desesperança, é o fantasma da dependência de outras pessoas, é a rejeição, a discriminação, o preconceito, o desamparo e a negligência do próprio Estado. Por mais forte que a pessoa seja, todas essas questões abalam seu emocional em algum momento.

É fato, as mulheres são as mais atingidas pela doença. O vírus abate a autoestima feminina, acaba com a libido, fragiliza com a incontinência urinária que, conforme relato de portadoras, durante uma relação sexual além da falta de lubrificação vaginal, é impossível conter a urina o que causa muito constrangimento. Arrasa com a vaidade, pois o ressecamento da pele acelera o aparecimento de rugas, tira a mulher do “salto” literalmente, acaba com o viço dos cabelos e deixa os olhos vermelhos, irritados, o que causa uma péssima impressão para quem não conhece a doença. Se já não é fácil ser mulher, sendo portadora de HTLV é mais difícil ainda. Seria muito bom que os médicos tivessem um olhar mais feminino, e não banalizassem as queixas de uma mulher que está se anulando para a vida. Não é só depressão, é pedido de socorro.

A medicina hoje dá jeito para tudo, então vamos buscar alternativas para que a mulher portadora de HTLV exerça sua sexualidade enquanto puder, tenha uma pele bonita e recupere sua vaidade e autoestima. Isso não deixa de ser uma terapia para melhor qualidade de vida.



Outro impacto na vida da mulher é descobrir ter o vírus HTLV durante a gestação. Saber que não poderá amamentar seu bebê é uma notícia mutiladora. O ato de amamentar é a extensão do cordão umbilical, traz uma sensação de posse e de poder inexplicável para a mulher. Todas as mulheres querem ter a oportunidade de experimentar esta sensação.



O Grupo Vitamóre – Associação dos Portadores do Vírus HTLV, trabalha incessantemente na divulgação, orientação e prevenção de todas as formas de transmissão do HTLV, principalmente a vertical.

A nossa estratégia de trabalho vem atingindo nossos objetivos. A cada dia aumenta o número de pessoas querendo informações sobre o HTLV. Estudantes nos solicitam material para monografia, pessoas de todo o Brasil e até mesmo de outros países, nos procuram em busca de informações sobre onde fazer tratamento, querem saber se já tem medicação específica para o HTLV, denunciam sobre situações precárias no atendimento básico em sua cidade, nos pedem todo tipo de ajuda, inclusive financeira, para compra de algum medicamento ou auxílio para transporte, etc.

Nosso site e páginas nas redes sociais são canais de ligação de fácil acesso ao Grupo Vitamóre. Servimos de “ponte” entre a sociedade civil e médicos/pesquisadores, chamamos de “Ponte da Solidariedade”. Através dela conseguimos articular consultas, internações, tratamento e acolhimento em todo o Brasil.

Uma situação que parece não ter solução é o cuidado ao portador com PET/MAH (ou HAM/TSP), a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV, uma doença neurológica grave. Deveria existir um centro de referência para tratamento desses pacientes, de competência do governo federal, em cada Capital. É doloroso ver o sacrifício deles em busca de terapias que possam melhorar seu condicionamento físico. Muitos não têm acesso às novas tecnologias por falta de recursos, e o agravamento da saúde é rápido, doloroso e irreversível.

O Japão é generoso e nos dá um grande exemplo de como lidar com o HTLV. Segundo o Sr. Shu Ishimoda (representante dos portadores de HTLV no Japão), que participou do Congresso Internacional de HTLV que aconteceu no Canadá em 2012, o governo japonês presta toda assistência necessária ao portador de HTLV. Através de políticas públicas de prevenção, não existe mais a transmissão vertical do HTLV e o governo japonês mantém centros de tratamento e assistência ao paciente com PET/MAH (ou HAM/TSP).

O Sr. Shu Ishimoda é representante do “ATOM Club” – HAM patients association of Japan (Clube Atômico – Associação dos pacientes com HAM do Japão), uma Instituições mantida pelo governo japonês. Ele nos contou que o clube oferece vários tipos de terapias, inclusive ocupacional, organiza passeios, viagens, festas, enfim, proporciona ao paciente de PET/MAH mais segurança, carinho e atenção. Ações como a prevenção e acolhimento ao paciente portador de HTLV, nitidamente minimiza o custo social de qualquer sistema público de saúde.

O Grupo Vitamóre, embora ainda não possua sede própria, tenta de alguma forma atender, da melhor maneira possível, a todos que nos procuram em busca de ajuda. Temos, como objetivo, ter uma sede que possa proporcionar cursos, palestras, atividades recreativas, atendimento psicológico e jurídico. Voluntários nós temos, nos falta espaço.

Estamos vivendo um tempo de muita intolerância, violência e discriminação em todos os sentidos. Ser portador de uma DST, é o suficiente para que as pessoas se afastem do sujeito, não importa qual seja a doença. Todos os dias recebemos contatos de pessoas que preferem não se identificar, dizendo que descobriram ter o vírus e não sabem nada sobre o assunto. Gestantes totalmente desorientadas, com informações contraditórias e já apresentando um quadro de depressão. É inadmissível que, após tantos anos de luta, as informações continuam longe dos consultórios médicos.

Cito aqui, pequenos trechos de alguns e-mails recebidos, respeitando o sigilo de cada um:

Anônima 15/04/2014 (não informou cidade onde mora)

“Olá Sandra, descobri que tenho vírus HTLV 1, mas só o vírus mesmo, não tenho reações, sou apenas portadora, só que estou grávida, quais as chances de meu filho nascer com problemas?”

Anônima, Manaus/AM, 23/02/2014

“Olá parabéns pelo excelente trabalho e empenho em esclarecer esse tema. Minha dúvida é: portadora de HTLV pode amamentar? Quando se diz amamentar por curto período, isso seria quanto, até os seis meses? Fico no aguardo, grata.”

Anônimo, 8/08/2013 (não informou cidade onde mora)

“Minha maior dificuldade foi encontrar profissionais que soubessem lidar com o meu caso, que exige muito cuidado devido às suas particularidades. Passados mais de dez anos e ainda encontro profissionais que dizem nunca terem ouvido falar do HTLV e que não estão capacitados para me atender. Sou uma mulher jovem, graduada, com uma carreira profissional promissora e vejo minha qualidade de vida diminuir cada vez mais em decorrência das complicações decorrentes das doenças causadas por este vírus, que me limitam em diversos aspectos e me impedem de levar adiante projetos.”

Anônimo, Florianópolis/SC, 08/08/2013

“Boa tarde Sandra! Bom, eu, minha mãe e meu filho somos portadores saudáveis, aqui em Florianópolis é muito difícil encontrar profissionais “informados” a respeito, quando falamos do vírus muitos médicos perguntam se é o HIV. Minha mãe que está com 59 anos tem tido alguns sintomas, mas não sabemos ainda se são manifestações do vírus ou se são devido a idade, o SUS não faz exames que possam comprovar se o vírus está ativo ou não.”

Anônimo, 14/06/2012 (não informou cidade onde mora)

“Bom dia, bem eu já estou de cama já tem um ano só que eu andei com muitas dores na coluna e então o meu médico mandou eu fazer uma ressonância pois deu quatro hérnias de

disco pequenas, só que o meu médico falou que eu estou é com uma doença que atacar os meus nervos pois que eu tinha que procurar um neuro pois fui ao neuro e ele mandou eu fazer um outros exames da pararesia tropical pois vou pegar o resultado agora no dia 27 de junho pois eu já estou sofrendo com isso se der positivo eu já sei o que eu vou fazer da minha vinda eu já estou sem cabeça sobre isso o que vai se de mim me ajudar por favor se der positivo o que eu devo fazer da minha vinda fico grato.”

Anônimo, Rio de Janeiro/RJ, 20/12/2013

“Ai... (suspirei agora, porque é um certo alívio que sinto em poder contar isto pra alguém), somente três pessoas sabem que eu tenho esse vírus e nenhuma dela é da minha família e desde que tive conhecimento de ser portadora não me envolvi com mais ninguém...Pois seria muito complicado para mim, dizer pra quem sabe fosse se tornar meu futuro marido, que eu era portadora do vírus e que eu sempre teria que ter relações com camisinha e que eu não poderia amamentar pois correria o sério risco de passar este vírus para o bebê.”

Anônimo, Porto Alegre/RS, 23/06/2013

“Quando descobri que era portadora desse vírus, (que adquiri através do aleitamento materno) meu mundo caiu... Tive a infelicidade de pegar um médico de m... para dar a notícia e que só me falou asneiras, sai de lá atordoada achando que no dia seguinte já não iria mais caminhar e que iria morrer...”

Acima temos um pequeno resumo do que é e como é tratada a questão HTLV, no Brasil. Por ser uma doença negligenciada e de pouca, ou nenhuma, visibilidade, questão essa que compete ao Ministério da Saúde, não podemos culpar os profissionais de saúde pela ignorância, mas nós, portadores do vírus, não queremos mais passar por tantos

constrangimentos. Posso afirmar com propriedade, que conheço mais o HTLV e suas consequências, do que muitos profissionais de saúde. Quase sempre, meus conhecimentos sobre o vírus são ignorados com arrogância por alguns médicos. Vivencio isso diariamente.

Indicar o site da VITAMORE e distribuir material informativo (folder) fornecido pelo Programa Nacional de DST/AIDS e Hepatites Virais são as armas que carrego em minha bolsa, contra a ignorância sobre o tema.

O Grupo Vitamóre trabalha a informação em todos os movimentos sociais. Participamos de passeatas, abraçamos as campanhas para acessibilidade, igualdade de direitos, somos filiados aos Fóruns de ONG/AIDS e TB do Rio de Janeiro, temos parceria com o movimento LGBT e Instituições que lutam pelo enfrentamento do HIV/AIDS.

Entendemos que todos nós, ativistas/militantes, ao final das contas, lutamos por um mesmo objetivo, ou seja, atenção e qualidade “padrão FIFA” na saúde pública do País.



Sandra do Valle, Rodrigo Casemiro e Laura Lee (Largo da Carioca/RJ, Movimento Chega de blá, blá, blá... Busco Legados de Acessibilidade), 1/04/2014.

*Aconselhamento dos indivíduos positivos e prevenção da infecção por
HTLV*

Anna Bárbara de Freitas Carneiro-Proietti

Aconselhamento dos indivíduos positivos para o HTLV

O aconselhamento ao doador com sorologia alterada para HTLV-1/2 (positivo ou indeterminado) tem por objetivo esclarecer aspectos da infecção e doenças associadas ao vírus HTLV-1, sobre o significado dos resultados sorológicos, fornecer orientações sobre a transmissão, o tratamento e prognóstico, bem como avaliar a necessidade de apoio emocional especializado para o indivíduo soropositivo (ver capítulo 19, sobre depressão em pacientes com HTLV-1).

Quando o paciente está positivo para os vírus HTLV, o aconselhamento depende da situação em que é feito o diagnóstico da virose. No Brasil atualmente, este é realizado mais comumente em serviços de transfusão, a partir da triagem sorológica para o HTLV, obrigatória desde 1993. Alguns municípios e estados brasileiros já estão fazendo a triagem para o HTLV em serviços obstetrícia, durante o acompanhamento de pré-natal, mas infelizmente são exceção.

Os indivíduos que apresentam testes reativos para o HTLV são convidados a retornarem e, após coleta de segunda amostra e repetição do teste de triagem, é feito o teste confirmatório, que discrimina entre HTLV-1 e 2.

Outra possibilidade de detecção da infecção acontece em serviços que atendem pacientes com mielopatia e leucemias, onde se suspeita que os quadros clínicos possam estar associados ao HTLV-1 (HAM/TSP e ATL).

Todas as situações descritas são completamente diversas, e requerem abordagem diferenciada, pois os doadores são pessoas hígdas e cujo teste revela a infecção de maneira geralmente inesperada para o indivíduo. No caso do pré-natal, o diagnóstico traz um fator complicador adicional, pois trata-se de evitar a transmissão do vírus para a criança. Por outro lado, em casos crônicos de mielopatia e na leucemia, observamos mais receptividade por parte do paciente e sua família pelo fato de finalmente se fazer um diagnóstico de uma condição obscura para o médico e para o paciente (ver adiante).

Ainda há um desconhecimento a respeito destes vírus, não somente pela população, mas também pelos profissionais de saúde em geral. Observa-se confusão, ainda hoje, do HTLV com o vírus HIV, mesmo passadas mais de três décadas da identificação do primeiro retrovírus humano, o HTLV-1. O fato de tanto o HTLV como o HIV serem retrovírus e do HIV inicialmente ter sido classificado como HTLV-3, somado à semelhança das siglas, ajuda a entender a confusão, tanto entre leigos como nas equipes de saúde, inclusive médicos.

O alto número de assintomáticos e o baixo percentual de evolução para alguma forma de doença entre os portadores do HTLV-1 (5 a 10 % dos infectados) contribuem provavelmente para o desconhecimento sobre os vírus, levando à perda da oportunidade de aconselhamento com vistas à prevenção da disseminação do mesmo.

Ainda não houve no Brasil uma campanha de esclarecimento sobre o HTLV como aconteceu, por exemplo, com a hepatite C, cujos riscos e gravidade eram também

desconhecidos pela população. Pode-se atribuir este fato à baixa mobilização dos pacientes com HTLV, quando comparados com os portadores do HCV, que tem diversas associações para lutarem pelos seus direitos (ver capítulo 24).

Na orientação sobre esses vírus, é importante prover os pacientes de informações por escrito (por exemplo, através de folhetos), em linguagem acessível, para que o mesmo, após encerrada a conversa, possa ler com calma e tirar dúvidas posteriormente. Deve-se dizer aos pacientes que retornem após algum tempo, para que as dúvidas sejam sanadas de maneira correta.

Informações sobre o vírus e o diagnóstico laboratorial

Doadores de sangue

A detecção de uma sorologia alterada em um doador de sangue oferece um desafio especial. Os doadores são pessoas que se sentem saudáveis a ponto de buscarem o serviço de transfusão para efetuarem uma doação, excluindo-se neste caso aqueles “buscadores de teste”, que doam sangue para obterem resultados do exame de sangue, geralmente tendo em mente o HIV, o que acontece em torno de 8% dos casos, conforme estudo realizado em São Paulo por Gonçales et al (2006). Habitualmente, portanto, os doadores são pessoas assintomáticas e que, ao decidir realizar a doação, acreditavam não possuir qualquer patologia ou ignoravam fatores de risco para doenças infectocontagiosas.

A solicitação para que este doador retorne ao hemocentro para realização de novos exames e orientação, já causa muitas vezes ansiedade em algumas pessoas, pois muitos ainda associam a repetição de exames após doação ao vírus HIV ou a outros possíveis problemas sérios que eles já têm conhecimento (hepatites, Chagas). Por esta razão, o aconselhamento deve se iniciar na etapa de conscientização, antes da efetuação da doação. É necessário esclarecer os doadores a respeito dos exames realizados, possibilidade de resultados falso-positivos e a importância de comparecer em caso de convocação para repetição de exames.

Além do mais, a maioria nunca ouviu falar do HTLV, seja na mídia, seja através de parentes, amigos, equipe de saúde. Portanto, ao fazer a orientação a respeito do HTLV, é importante salientar que, apesar do HIV e HTLV possuírem siglas parecidas, são vírus totalmente distintos, não havendo qualquer correspondência entre as consequências das infecções causadas por eles, além do fato de serem do mesmo tipo de vírus (retrovírus) e de permanecerem, portanto, no organismo de forma permanente, semelhantemente aos herpesvírus e diferentemente do vírus da gripe, por exemplo.

Deve-se prestar especial atenção ao estado emocional do doador, buscando avaliar o seu grau de ansiedade e se será necessária intervenção psicológica ou psiquiátrica (ver capítulo 19). Outras vezes, entretanto, percebe-se que a pessoa aparenta estar quase indiferente, onde se pode prever que não realizará os exames complementares, ou o acompanhamento a longo prazo. Neste caso, é necessário explicar a importância dessas avaliações. Idealmente, o profissional que realiza o atendimento deve ter uma boa relação com o paciente, capacidade de ouvir e dar a oportunidade ao doador de expressar as suas dúvidas e receios. A partir de uma adequada avaliação, terá condições de considerar a necessidade de acompanhamentos especiais. Esse profissional deve ser capaz de adequar a linguagem ao nível cultural do indivíduo e checar a compreensão do mesmo sobre os pontos abordados.

Ressaltamos que um teste de triagem reativo não é diagnóstico por si só, e necessita de confirmação com testes mais específicos para definição diagnóstica (ver capítulo 3).

Na impossibilidade de realização de tais testes, o indivíduo deve ser encaminhado para serviços de referência. A detecção de positividade no Western-blot ou na PCR confirma a infecção; entretanto, é frequente a ocorrência de resultados indeterminados que podem ser devidos a reações cruzadas, como já foi demonstrado para malária e dengue, mas que também podem ocorrer durante o período de soroconversão para o HTLV (ver capítulo 3).

Por essa razão, doadores de sangue com resultados indeterminados não devem ser reintegrados à doação. Sugere-se avaliação laboratorial após seis meses e, a seguir, a cada dois anos. Os doadores devem ser orientados sobre o significado dos resultados e importância de realizar o acompanhamento. Se houver negatificação do teste de triagem, o paciente pode receber alta do acompanhamento, descartando-se a infecção pelo HTLV-1/2.

É importante a recomendação de testagem dos familiares, nos casos confirmados, o que, no entanto, nem sempre acontece, pois muitos indivíduos escolhem não comunicar às suas famílias a presença da infecção por HTLV. Quando existem relatos na família de casos de leucemias ou paralisias, os pacientes sentem-se mais motivados a informar os familiares e dizer da recomendação da testagem para o HTLV-1.

Pacientes com sintomas em serviços especializados

Quando o paciente já apresenta sintomas e o HTLV-1 é descoberto no contexto de uma paralisia, leucemia ou uveíte, a situação de aconselhamento é completamente diferente. Muitas vezes, o paciente e seus familiares se mostram até aliviados por finalmente encontrar o diagnóstico, pois geralmente são pacientes crônicos que não tinham um diagnóstico seguro. Neste caso, há menos resistência a informar as famílias e há mais adesão das mesmas à realização dos testes e à busca da prevenção da disseminação da infecção, através do uso de preservativos e da suspensão do aleitamento materno.

Informações importantes sobre o HTLV

O profissional deve ser capaz de fornecer informações acerca dos modos de transmissão, doenças causadas e possibilidade de tratamento. No caso do HTLV-1, é importante deixar claro ao portador que a possibilidade de desenvolver uma moléstia relacionada a ele é de

apenas 5 a 10%, que a maioria permanecerá assintomática, sem interferência na qualidade de vida.

Enfatizamos que, no caso dos infectados pelo HTLV-2, deve ser esclarecido que este vírus não está associado como o HTLV-1 a doenças específicas, mas que ele deve buscar um centro especializado caso haja necessidade de aconselhamento ou dúvidas em relação à infecção.

Para os portadores de HTLV-1, julgamos ser necessário realizar o acompanhamento regular, visando à detecção de sinais de atividade iniciais de doença, o que permitirá intervenções precoces. É importante deixar claro que este é um vírus ainda pouco conhecido pela população e orientar a não buscar informações em fontes não preparadas, pois muitas vezes informações distorcidas se tornam um fator complicador da compreensão da infecção.

As explicações sobre as doenças causadas pelo HTLV devem ser dadas de maneira simples, evitando fornecer detalhes que escapem à compreensão do indivíduo e que possam confundi-lo. De acordo com a demanda do indivíduo, poderão ser dadas informações adicionais, permitindo sua assimilação. Informações imediatas da existência de doenças hematológicas e neurológicas graves relacionadas ao vírus podem causar uma instabilidade emocional. De fato, já observamos casos de doadores que, após o aconselhamento, estavam convictos de que o médico falou que eles teriam leucemia ou paralisia, mais cedo ou mais tarde. Outro relatou-nos que, após saber da infecção cogitou fortemente a possibilidade de autoextermínio, devido à suspeita de que o médico o enganara, e que ele realmente estava infectado pelo HIV.

Deve ser informado que não há tratamento para o estado de portador, mas que existem intervenções para as doenças relacionadas e que possuem melhor resultado quando o diagnóstico é precoce. O indivíduo deve compreender que, devido à possibilidade de manifestação de doenças em diferentes sistemas do corpo, o mesmo deverá se submeter à avaliação hematológica, neurológica, dermatológica e oftalmológica regular, a cada dois anos, se não houver manifestações evidentes antes desse prazo.

A uveíte deve ser abordada como infecção intraocular que, se diagnosticada no início, responde bem ao tratamento. Deve-se ressaltar a importância dos indivíduos infectados, mesmo assintomáticos, serem avaliados por um oftalmologista (capítulo 15). Sinais e sintomas neurológicos devem ser examinados por neurologista com o intuito de se avaliar a instalação de HAM/TSP (capítulo 10). É frequente o achado de lesões de pele em portadores do HTLV-1/2. A avaliação dermatológica (capítulo 16) indicará ou não necessidade de tratamento mais específico. Hemograma e pesquisa da célula em flor (“flower cell”), típica da ATL em esfregaço de sangue periférico (ver capítulo 9) devem fazer parte do acompanhamento desses pacientes.

Prevenção da infecção por HTLV

Não existe até o momento, vacina para os vírus HTLV. A prevenção deve ser feita através da detecção e do aconselhamento dos indivíduos infectados. Isto é especialmente importante em áreas endêmicas para o vírus, onde a transmissão ocorre silenciosamente, sem que as partes envolvidas tenham consciência dela, seja devido à ignorância sobre o *status* de positivo, seja pelo desconhecimento total sobre a existência do vírus.

Informações sobre transmissão e exame dos contatos

É importante lembrar que o indivíduo infectado, mesmo sendo um portador assintomático, pode transmitir o vírus para outras pessoas.

Como a transmissão ocorre com mais facilidade do homem para a mulher, e como a literatura indica que as mulheres têm frequência maior de complicações relacionadas ao HTLV-1, por exemplo, HAM/TSP (ver capítulo 10), é importante enfatizar junto aos homens soropositivos a responsabilidade de evitarem a transmissão para suas parceiras sexuais. Esta decisão sobre o uso de preservativos geralmente compete ao homem em sociedades menos desenvolvidas e menos igualitárias. (Crosby et al, 2013) Como o inverso também pode ocorrer, isto é, a transmissão da mulher para o homem, recomenda-se também o uso de preservativos.

Como o vírus infecta células (linfócitos principalmente) e essas células se encontram no sangue, nas secreções sexuais e no leite materno, é necessário esclarecer o indivíduo sobre vários aspectos, com uma série de recomendações, conforme exposto no Quadro 1.

Quadro 1 – Recomendações para a prevenção da transmissão dos vírus HTLV-1/2

Recomendação	Observações
Não doar sangue, leite materno, espermatozoides ou órgãos.	Apesar do leite em bancos de leite ser pasteurizado, não há estudos sobre sua segurança em relação à presença do HTLV.
Não compartilhar ou reutilizar agulhas e seringas.	No caso de usuários de drogas endovenosas, esta recomendação deve ser acompanhada de programas específicos (por exemplo, programas de redução de danos).
Não amamentar.	Nos países em desenvolvimento, devido ao risco de desnutrição infantil, é fundamental garantir a alimentação alternativa (fórmula) para o recém-nascido. Se esta for inviável, proceder à fervura ou ao congelamento/descongelamento do leite materno, para inativar o vírus.
Usar preservativos nas relações sexuais.	A exceção será no período fértil, caso o casal esteja planejando gravidez. Essa atitude diminui o risco de transmissão.

Testagem de familiares

Deve-se oferecer o teste de HTLV aos familiares de pacientes positivos, incluindo os parceiros, mães, filhos e irmãos. Esta medida se justifica pelos frequentes relatos de encontro de agregação familiar da infecção. Apesar de haver casos que resistem em comunicar a infecção à família, os indivíduos soropositivos precisam ser orientados da importância de comunicarem o resultado de seus exames a seus parceiros sexuais, para que estes também realizem a pesquisa de HTLV.

Conclusões

A prevenção da transmissão do HTLV-1/2 é a melhor maneira de se evitar as complicações graves que essa infecção pode trazer. O investimento em vacinas é fundamental para que se possa evitar a infecção em grande número de pessoas nas regiões onde o vírus é endêmico.

Nas regiões com taxas de positividade mais altas, recomenda-se testar as gestantes e orientar para que não haja transmissão das mães positivas para o recém-nascido. A experiência bem sucedida do Japão é um exemplo da efetividade desta medida, com a suspensão do aleitamento materno por mães infectadas com HTLV-1 (Hino S et al, 1994; Kashiwagi K et al, 2004; Koga Y et al, 2010). Dados do Japão também realçam o efeito da melhoria socioeconômica e desenvolvimento humano em geral sobre a transmissão: a prevalência de HTLV-1 na população japonesa começou a diminuir na década de 1950, muito antes da descoberta do HTLV-1 (Koga Y et al, 2010) (ver capítulos 5 e 7).

Um grande avanço é a triagem universal de doadores para o HTLV-1/2 de sangue nos países onde o vírus está presente na população em geral. No Brasil, o doador é testado a cada nova doação, mas nos países com incidência pequena e taxas baixas de soroconversão, os doadores poderiam ser testados para o HTLV apenas na primeira doação, como é feito para a Doença de Chagas nos Estados Unidos.

As campanhas para prevenção da transmissão sexual da infecção pelos vírus HIV e das hepatites poderiam ter o acréscimo do vírus HTLV, para que as pessoas saibam que, praticando o sexo seguro, também evitarão o HTLV, além daqueles vírus mais conhecidos.

Finalmente, gostaríamos de enfatizar a importância da triagem de gestantes nos serviços de pré-natal no Brasil, pois as mesmas encontram-se em sua grande maioria sem a possibilidade de serem testadas, ignorando o risco a que estão expondo seus filhos.

Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) – 1997-2014

Marina Lobato Martins

Fernando Augusto Proietti

Anísia da Soledade Dias Ferreira

Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti

Introdução

O Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH) teve início em janeiro de 1997, com um estudo de coorte aberta prevalente e, desde então, vem acompanhando ex-doadores de sangue soropositivos e indeterminados para HTLV-1 e 2 da Fundação Hemominas de Belo Horizonte, seus familiares, bem como pacientes com HAM/TSP do Hospital Sarah Kubitscheck (Belo Horizonte, Minas Gerais).

Esse grupo multidisciplinar faz uma abordagem dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da infecção pelo HTLV, incluindo: avaliações clínicas especializadas como neurologia, oftalmologia e dermatologia; avaliações de critérios clínicos diagnósticos de HAM/TSP e identificação de outras manifestações clínicas associadas ao HTLV-1.

Fazem parte dos estudos do GIPH a PCR em tempo real para diagnóstico molecular do vírus e para determinação da carga proviral; os estudos filogenéticos dos genomas virais isolados; estudos da transmissão viral intrafamiliar; estudos da expressão de genes virais e de resposta imunológica em portadores saudáveis ou sintomáticos; produção de proteínas virais recombinantes para uso em ensaios de resposta imunológica e de diagnóstico;

avaliação de produtos com potencial de ação antiviral e/ou imunomodulatória na infecção pelo HTLV, dentre outros.

Histórico

A triagem sorológica para HTLV-1/2 tornou-se obrigatória em bancos de sangue do Brasil a partir de novembro de 1993 (portaria 1376 do Ministério da Saúde). Na Fundação Hemominas, em Minas Gerais, entre os 181.650 doadores de sangue no período de janeiro de 1998 a dezembro de 1999, 251 (1,4/1000) foram positivos no teste de ELISA para HTLV-1/2 (Ortho, USA). Daqueles submetidos ao teste suplementar de Western Blot (Cambridge Biotech, USA), 75 (29,9%) foram confirmados positivos, 114 (45,4%) indeterminados e os demais eram soronegativos para o vírus.

Uma coorte aberta prevalente foi iniciada para acompanhamento do grupo com sorologia positiva ou indeterminada para o HTLV-1/2, objetivando avaliar aspectos epidemiológicos, clínicos (neurológicos, dermatológicos, oftalmológicos, entre outros) e laboratoriais.

Qualquer ex-doador da rede Hemominas, residente na Região Metropolitana de Belo Horizonte, com sorologia alterada (positiva ou indeterminada) para o HTLV-1/2 desde o início dos testes de triagem sorológica foi elegível para participação no estudo prospectivo (3), sendo avaliados a intervalos de aproximadamente dois anos. A esses foram incluídos seus familiares, bem como um outro grupo de controles negativos, selecionados por amostragem aleatória sistemática, que doaram no mesmo período de tempo, em bancos de sangue da mesma rede. Como a quase totalidade dos participantes iniciais originam-se da população de doadores de sangue da Fundação Hemominas, eram indivíduos que se enquadravam nos seguintes critérios: faixa etária entre 18 e 60 anos; sentir boa saúde (percebem-se como clinicamente assintomáticos); história clínica sem ocorrências importantes (cardiopatias, nefropatias, neuropatias, pneumopatias, hepatopatias, etc.);

informar que não se expuseram a risco reconhecido para infecções passíveis de transmissão pelo sangue (por exemplo, uso de drogas ilegais injetáveis) e não terem recebido transfusão de sangue ou hemoderivados nos últimos 10 anos. Os participantes que não são ex-doadores (familiares, pacientes da Rede Sarah) e que foram se incorporando à coorte apresentaram perfil diverso, com idade variável.

No primeiro contato com o grupo GIPH, os doadores com sorologia alterada são motivados para convidarem seus parceiros sexuais, mães e filhos (das portadoras positivas) a fim de que sejam testados (ELISA e WB). Mais de 250 familiares desses doadores já foram assim testados para o HTLV-1/2. Aqueles que apresentam alterações nos resultados passam a ser avaliados como um braço dessa coorte. No momento, temos 30 famílias com dois casos de infecção, 9 famílias em que três casos de infecção foram encontrados, e 3 famílias com quatro ou mais indivíduos portadores do HTLV-1/2. Em algumas dessas famílias já estão diagnosticados casos de HAM/TSP e linfoma de células T (ver abaixo).

Os primeiros participantes do Projeto GIPH foram admitidos em março de 1997 (Figura 1). A coorte inclui, atualmente, 1.153 ex-candidatos à doação de sangue e seus familiares. Dentre os indivíduos que eram WB indeterminado, alguns apresentaram soroconversão, em média após 2 anos de acompanhamento. Também como subgrupo, temos pacientes com diagnóstico de mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP) acompanhados no Hospital Sarah Kubitschek de Belo Horizonte e seus familiares. Como estudo de coorte prevalente aberta, pessoas com sorologia alterada continuam entrando no coorte e terão suas participações ponderadas de acordo com o tempo de permanência no mesmo. Cada visita dos participantes da coorte ao GIPH implica em um questionário epidemiológico e clínico, gerados a partir de entrevista e avaliação física, além de coleta de amostra de sangue para exames laboratoriais na Fundação Hemominas (hemograma, sorologia para HTLV ou

outras infecções, quando é o caso, e PCR para HTLV-1 e HTLV-2 nos casos de WB indeterminado) e pedido de exames como: urina rotina, parasitológico, e bioquímicos. Se eles são encaminhados para especialidades, outros exames são feitos e novos questionários são gerados.

Instituições participantes e linhas de pesquisa

O GIPH conta hoje com mais de 20 profissionais e está inscrito na Plataforma Lattes de Grupos de Pesquisa. Dentre os profissionais há médicos de diversas especialidades, bioquímicos e biólogos, investigando diferentes aspectos da infecção pelo HTLV-1/2, em 14 linhas científicas (Figura 2). Participam do Projeto GIPH as seguintes instituições: Fundação Hemominas, Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor, Instituto de Ciências Biológicas (UFMG), Faculdade de Medicina (UFMG), Centro de Pesquisas René Rachou (Fiocruz) e Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Além disso, alunos de cursos universitários de várias instituições de ensino superior participaram e participam do GIPH na modalidade de iniciação científica.

Estando já no seu vigésimo ano de atuação, o GIPH demonstrou considerável contribuição para o conhecimento científico na área e formação de recursos humanos para pesquisa, através de orientação de inúmeros estudantes de iniciação científica, mestrado, doutorado e de bolsistas de apoio técnico.

Alguns resultados dos estudos da coorte GIPH

A coorte GIPH é do tipo aberta e prevalente, formada, na linha de base, por portadores assintomáticos do HTLV-1/2 (ex-candidatos à doação de sangue). A coorte inclui, atualmente, 1153 participantes assim distribuídos: 584 com Western Blot (WB) positivo para o HTLV-1/2, 201 com WB indeterminado (no exame na linha de base) e 224

soronegativos como grupo controle. Mais de 840 familiares desses indivíduos foram testados e os que apresentam sorologia alterada e quiseram participar da pesquisa, são acompanhados como um braço da coorte. Ao se averiguar a condição sorológica de 581 desses familiares, em estudo realizado com o objetivo de determinar as rotas de transmissão do HTLV dentro dos grupos familiares da coorte GIPH, Horiguchi et al (2014^a e 2014^b), verificou que 157 (27%) desses indivíduos eram positivos para o HTLV.

Os participantes desse estudo prospectivo são reavaliados, regularmente, a cada dois anos, ou a intervalos menores se apresentarem sinais/sintomas que, eventualmente, possam estar relacionados à infecção viral.

Os portadores do HTLV-1 do GIPH, cuja idade média é de 33 anos, têm persistido assintomáticos em sua maioria. Alguns têm mostrado grau bastante variado de alterações clínicas, porém nem todas elas apresentam associação clara com a presença do vírus.

Algumas lesões dermatológicas foram encontradas com freqüência, significativamente, maior no grupo soropositivo: *tinea pedis* (22,6%), onicomicose (9,0%), ictiose adquirida (7,0%), dermatite seborreica (6,2%) e vitiligo (2,3%). O tamanho da amostra foi adequado para garantir a associação do HTLV-1 com ictiose adquirida e *tinea pedis*, com razão de chances (*odds ratios* - OR) de 18,98 e 6,84, respectivamente. Neste grupo, a infestação por *Strongyloides stercoralis* foi mais frequente, com OR igual a 7,15 (8). Em estudo com 1.229 pacientes de um ambulatório de dermatologia encontrou uma soroprevalência para HTLV-1 muito maior (0,77%) do que a encontrada em doadores de sangue (0,22%) no período avaliado (Nobre et al, 2007).

A avaliação oftalmológica de parte da coorte (164 soropositivos, 142 com WB indeterminado e 45 soronegativos) também mostrou a ocorrência de 2 casos de uveíte intermediária em duas mulheres soropositivas. Já a ceratoconjutivite sicca foi observada

em indivíduos de todos os grupos, sem associação com a infecção pelo HTLV-1 (Pinheiro et al, 2006).

Sinais de alteração neurológica também foram observados nesta coorte, tais como hiperreflexia dos membros inferiores e sinais de Babinsky, e o acompanhamento na coorte mostrou que houve evolução para HAM/TSP em alguns destes casos. Durante os 19 anos de acompanhamento da coorte, foi possível observar o desenvolvimento de alterações neurológicas que preenchem critérios diagnósticos para HAM/TSP em mais de 30 pacientes. Um destes desenvolveu também uveíte e apresentou “*flower cells*” no sangue periférico. Outros casos de uveíte já foram detectados em portadores soropositivos desta coorte, como mencionado acima. Também o desenvolvimento de linfoma foi observado em portadora que se mostrava assintomática quando examinada pela primeira vez na sua entrada no estudo. Naquela ocasião, o único sinal encontrado foi de dermatite seborreica crônica grave, relatada inclusive como de ocorrência desde a infância. Estudos de coorte se revestem de interesse especial, pois permitem cálculo de incidência de patologias relacionadas à infecção pelo HTLV.

A análise de marcadores para fenotipagem celular (CD4, CD8, CD3, CD16, CD19, CD28 e HLA-DR) de vários destes indivíduos tem mostrado alterações no perfil das populações imunocelulares, sendo estas mais pronunciadas nos pacientes com HAM/TSP (pacientes da Rede Sarah), mas também presentes nos portadores considerados assintomáticos. Por exemplo, uma observação interessante indicativa de ativação das células T foi o aumento progressivo verificado em ambas as populações de células CD4+HLA-DR+ e CD8+HLA-DR+ quando se comparou o grupo negativo para indeterminado, positivo e HAM/TSP (Brito Melo et al, 2002).

Paralelamente a esta coorte, também vem sendo estudado pacientes com HAM/TSP em acompanhamento na Rede Sarah de Hospitais do Aparelho Locomotor, em Belo Horizonte. Estes pacientes apresentam diferentes níveis de comprometimento neuromotor, bem como diferentes tempos de manifestação da doença. As famílias desses pacientes estão cadastradas e estão sendo avaliadas quanto aos aspectos demográficos e outras características que possam contribuir para melhor compreender a patogênese de HAM/TSP.

Produção científica do GIPH

Estudo realizado por Coelho (2012) mostrou que, no período entre 1985 e 2011, o Brasil foi o terceiro país em publicações sobre o HTLV, com 188 trabalhos (10,43%), precedido somente pelo Japão com 568 trabalhos (31,5%) e Estados Unidos, com 435 trabalhos (24,14%) e seguido pela França, com 142 trabalhos (7,88%) e Reino Unido, com 105 trabalhos (5,82%). A produção científica do GIPH contribuiu de forma bastante significativa para o alcance desse resultado. Em consulta à base de dados da *Web of Science*, essa pesquisadora encontrou 28 trabalhos de autores do grupo, citados em 344 publicações científicas, resultando numa média de 4.71 citações por trabalho publicado.

Somente no período de 2011 a 2014, a produção científica do GIPH foi a seguinte:

- 18 publicações em periódicos internacionais;
- 04 publicações em periódicos nacionais;
- 29 apresentações em congressos;
- 18 monografias de especialização ou TCC;
- 9 dissertações de mestrado (duas em andamento);
- 7 teses de doutorado (três em andamento).

Contribuição do GIPH na construção de políticas públicas de atenção à saúde

Além da produção de conhecimento científico sobre o HTLV, os pesquisadores do GIPH estão sempre estimulando e se fazem presentes nas discussões de políticas públicas de atenção à saúde das pessoas que vivem com HTLV. Em 2013, após uma ampla discussão de participantes do GIPH com a Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte, foi implantada a testagem do HTLV nas gestantes do município. Essa implantação foi precedida de elaboração de material informativo sobre HTLV e treinamento dos profissionais das Unidades Básicas de Saúde do Município.

Conclusão

Considerando que patologias relacionadas ao HTLV-1, quando ocorrem, o fazem após muitos anos de infecção, estudos prospectivos como o desta coorte apresenta um grande potencial para estudo de diversos aspectos da infecção pelo HTLV-1 ao longo do tempo, como por exemplo, estudos de incidência das patologias a ele associadas, de marcadores de patogênese e de uso de novos medicamentos. Isto se reveste de importância se ponderarmos que a grande maioria dos estudos sobre o HTLV tem focalizado um determinado momento da infecção, através de estudos seccionais. Ao mesmo tempo, o estudo de famílias de portadores do vírus abre uma ampla oportunidade para determinação de fatores do hospedeiro, do contexto e composição quer sejam de risco ou de proteção, para patologias associadas ao HTLV; e, certamente, contribuirá para esclarecer os mecanismos da patogênese pelo HTLV-1/2.

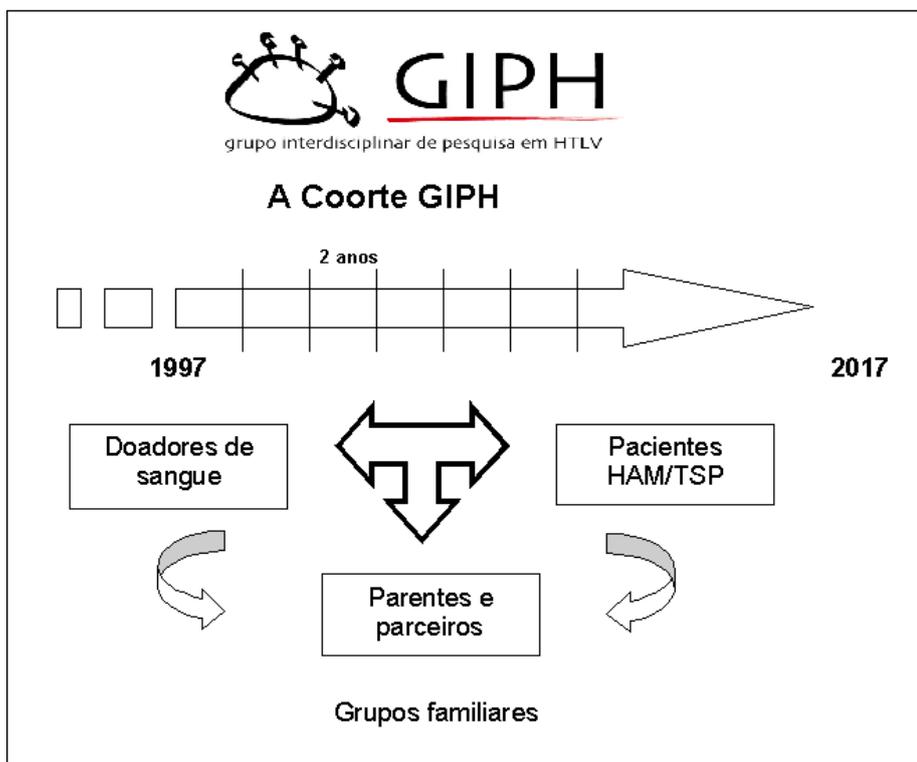


Figura 1 – O estudo de coorte do Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH).

Referências Bibliográficas

Abad M, Dronda F, Dominguez E, Moreno S, Vallejo A. HTLV-2b among HIV type 1-coinfected injecting drug users in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27: 579-83.

Abe M, Umehara F, Kubota R, Moritoyo T, Izumo S, Osame M. Activation of macrophages/microglia with the calcium-binding proteins MRP14 and MRP8 is related to the lesional activities in the spinal cord of HTLV-I associated myelopathy. *Neurol*. 1999; 246, 358-64.

Abrahão MH, Lima RG, Netto E, Brites C. Short communication: human lymphotropic virus type 1 coinfection modulates the synthesis of cytokines by peripheral blood mononuclear cells from HIV type 1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28: 806-8.

Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology*. 2003; 61: 37-49.

Actor JK, Shirai M, Kullberg MC, Buller RM, Sher A, Berzofsky JA. Helminth infection results in decreased virus-specific CD8+ cytotoxic T-cell and Th1 cytokine responses as well as delayed virus clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90:948-52.

Adaui V, Verdonck K, Best I, González E, Tipismana M, Arévalo J, et al. SYBR Green-based quantitation of human T-lymphotropic virus type 1 proviral load in Peruvian patients with neurological disease and asymptomatic carriers: influence of clinical status, sex, and familial relatedness. *J. Neurovirol*. 2006; 12: 456-65.

Adedayo AO, Grell GA, Bellot P. Case study: Fatal strongyloidiasis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65: 650-1.

Afonso PV, Ozden S, Cumont MC, Seilhean D, Cartier L, Rezaie P, et al. Alteration of blood-brain barrier integrity by retroviral infection. *PLoS Pathog*. 2008; 4: 1000205.

Agape P, Copin MC, Cavrois M, Panelatti G, Plumelle Y, Ossondo-Landeau M, et al. Implication of HTLV-I infection, strongyloidiasis, and P53 overexpression in the

development, response to treatment, and evolution of non-Hodgkin's lymphomas in an endemic area (Martinique, French West Indies). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999; 20: 394-402.

Ahmad A, Wang CH, Bell RG. A role for IgE in intestinal immunity. Expression of rapid expulsion of *Trichinella spiralis* in rats transfused with IgE and thoracic duct lymphocytes. *J Immunol.* 1991; 146: 3563-70.

Ajithkumar K, Ramalingam S, Kannangai R, Prakash KJ. Human T lymphotropic virus-I (HTLV-I) infection in patients with unclassifiable dermatitis in central Kerala, south India: a preliminary study. *Sex Transm Infect.* 2002; 78: E7.

Akagi T, Ono H, Shimotohno K. Characterization of T cells immortalized by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1. *Blood.* 1995; 86: 4243-9.

Akizuki S, Nakazato O, Higuchi Y, Tanabe K, Setoguchi M, Yoshida S, et al. Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet.* 1987; 1: 156-7.

Akizuki S, Setoguchi M, Nakazato O, Yoshida S, Higuchi Y, Yamamoto S. An autopsy case of human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Hum Pathol.* 1988; 19: 988-90.

Alamy AH, Menezes FB, Leite ACB, Nascimento OM, Araújo AQ. Dysautonomia in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol.* 2001; 50: 681-5.

Alarcón JO, Friedman HB, Montano SM, Zunt JR, Holmes KK, Quinnan GV Jr. High endemicity of human T-cell lymphotropic virus type 1 among pregnant women in Peru. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 42: 604-9.

Alberti C, Cartier L, Valenzuela MA, Puente J, Tanaka Y, Ramirez E. Molecular and clinical effects of betamethasone in human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *J Med Virol.* 2011; 83: 1641-9.

Alcantara Jr LC, Van Dooren S, Gonçalves MS, Kashima S, Costa MC, Santos FL, et al. Globin haplotypes of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) infected

individuals in Salvador, Bahia, Brazil suggest a postcolumbian African origin of this virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33: 536-42

Alcantara LC, Shindo N, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, et al. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2003; 19: 519-23.

Alcantara LC, de Oliveira T, Gordon M, Pybus O, Marcarenhas RE, Seixas MO. Tracing the origin of Brazilian HTLV-1 as determined by analysis of host and viral genes. *AIDS.* 2006; 20: 780-2.

Alefantis T, Barmak K, Harhaj EW, Grant C, Wigdahl B. Characterization of a nuclear export signal within the human T cell leukemia virus type I transactivator protein Tax. *J Biol Chem.* 2003; 278: 21814-22.

Alefantis T, Mostoller K, Jain P, Harhaj E, Grant C, Wigdahl B. Secretion of the human T cell leukemia virus type I transactivator protein Tax. *J Biol Chem.* 2005; 280: 17353-62.

Alfahad T, Nath A. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res.* 2013; 99: 180-7.

Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 189-93.

Ali A, Patterson S, Cruickshank K, Rudge P, Dalglish Ag, Knight SC. Dendritic cells infected in vitro with human T cell leukaemia/lymphoma virus type-1 (HTLV-1); enhanced lymphocytic proliferation and tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol.* 1993; 94: 32-7.

Almeida MS, Tsuchiya L, Raboni SM, Tulio S, Teive AGH, Werneck CL. Paraparesia espástica tropical (PET) relacionada com o vírus HTLV-I; experiência do Hospital de Clínicas da UFPR. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52 supl: O-041.

Amano M, Kurokawa M, Ogata K, Itoh H, Kataoka H, Setoyama M. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell Leukemia/lymphoma: human T-

lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol.* 2008; 35: 270-5.

Amaranto-Damásio MS, Leal-Horiguchi CF, Seabra-Freitas G, Bastos RHC, Reiss DB, Couto BRGM, et al. Vertical Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1: Impact of Counseling Seropositive Women. *Trop Med Surg.* 2014; 2:172

American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 8^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010.

American Spinal Injury Association. International standards for neurological classifications of spinal cord injury. Chicago: American Spinal Injury Association; 2000: 1-23.

Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para o diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000; 22: 106-15.

Andersson S, Thorstensson R, Ramirez KG, Krook A, von Sydow M, Dias F, Biberfeld G. Comparative evaluation of 14 immunoassays for detection of antibodies to the human T-lymphotropic virus types I and II using panels of sera from Sweden and West Africa. *Transfusion.* 1999; 39: 845-51.

Andersson, S., Dias, F., Mendez, P.J., Rodrigues, A. & Biberfeld, G. (). HTLV-I and II infections in a nationwide survey of pregnant women in Guinea Bissau-, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997; 15, 320-2.

Andonov A, Coulthart MB, Pérez-Losada M, Crandall KA, Posada D, Padmore R, et al. Insights into origins of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 based on new strains from aboriginal people of Canada. *Infect Genet Evol.* 2012; 12: 1822-30.

Andrade CA, Lima-Martins MV, Costa JO, Ribeiro DA, Andrade AMC, Gonçalves RC, et al. Soroprevalência do HIV-1/2, HTLV-I/II e hepatites B e C em parturientes da Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Patol Trop.* 1999; 28: 41-8.

Andrade DO. Somatosensitive and motor evoked potentials in HTLV-1 associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63: 652-5.

Andrade RG, Gonçalves P de C, Ribeiro MA, Romanelli LC, Ribas JG, Torres EB, et al. Strong correlation between tax and HBZ mRNA expression in HAM/TSP patients: distinct markers for the neurologic disease. *J Clin Virol.* 2013; 56: 135-40.

Andrade RG, Ribeiro MA, Namen-Lopes MS, Silva SM, Basques FV, Ribas JG, et al. Evaluation of the use of real-time PCR for human T cell lymphotropic virus 1 and 2 as a confirmatory test in screening for blood donors. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43:111-5.

Andrade TM, Dourado I, Galvão-Castro B. Associations among HTLV-I, HTLV-II, and HIV in injecting drug users in Salvador, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 18: 186-7.

Andrade-Filho AS, Brites C, Santos SRS, Harrington Jr W, Reinhardt ICB, Freitas FMS, Silva MC, Badaró R – HTLV-I/II as a common etiology of myelopathies in Bahia, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29: 757-61.

Andrews P. Efficacy of strength training on fatigue and performance in patients with multiple sclerosis: a systematic review. <http://sportsinjuryscotland.co.uk/wp-content/uploads/2014/04/Efficacy-of-Strength-Training-on-Fatigue-in-patients-with-Multiple-Sclerosis-SIS-Site.pdf>.pdf

Antelman G, Kaaya S, Wei R, Mbwambo J, Msamanga GI, Fawzi WW, et al. Depressive symptoms increase risk of HIV disease progression and mortality among women in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44:470-7.

Anthony RM, Rutitzky LI, Urban JF, Jr., Stadecker MJ, Gause WC. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:975-987.

Aquije M, Ballona R. Dermatitis infectiva asociada a HTLV-1 en el Servicio de Dermatología del instituto de la Salud del Niño. *Folia Dermatol.* 2002; 13: 1-7.

Araki K, Harada K, Nakamoto K, Shiroma M, Miyakuni T. Clinical significance of serum soluble IL-2R levels in patients with adult T cell leukaemia (ATL) and HTLV-1 carriers. *Clin Exp Immunol.* Feb. 2000;119(2):259-263.

Araújo A, Silva MTT. Neurologic manifestations of HTLV-I infection. In: Roos KL (ed.) - *Principles of Neurologic Infectious Diseases.* McGraw-Hill, New York. 2005; p. 137-49.

Araújo Ade C, Afonso CR, Shor D, Andrada-Serpa MJ. Spastic paraparesis of obscure origin. A case-control study of HTLV-I positive and negative patients from Rio de Janeiro, Brazil. *J Neurol Sci.* 1993; 116: 165-9.

Araújo Ade C, Afonso CR, Shor D, Leite AC, Andrada-Serpa MJ. Clinical and demographic features of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Neurol Scand.* 1993; 88: 59-62.

Araújo Ade Q, Ali A, Newell A, Dalglish AG, Rudge P. HTLV-I infection and neurological disease in Rio de Janeiro. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 153-5.

Araújo AP, Fontenelle LM, Pádua PA, Maria Filho HS, Araújo Ade Q. Juvenile Human T Lymphotropic Virus Type 1– associated myelopathy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 201-4.

Araújo AQ, Afonso CR, Leite AC, Dultra SV. Intravenous methylprednisolone in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51: 325-8.

Araújo AQ, Andrada-Serpa MJ, Paulo-Filho TA, Rodrigues MT, Prado LA. Folliculitis decalvans and human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 696-9.

Araújo AQ, Leite AC, Dultra SV, Andrada-Serpa MJ. Progression of neurological disability in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci.* 1995; 129: 147-51.

Araújo AQ, Silva MT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 1068-76.

Araújo AQC. Diagnóstico diferencial das mielopatias associadas ao protovírus T- linfotrópico humano (HTLV-I). *Rev Bras Neurol.* 1992; 28: 159-64.

Araújo AQC. Diagnóstico diferencial pré-sorológico entre as paraplegias espásticas tropicais HTLV-I positivas e negativas. In: Machado LR, Nóbrega JPS, Livramento JA, Spina-França A (ed). *Neuroinfecção-94*, Academia Brasileira de Neurologia, São Paulo 1994; p. 193-8.

Araújo BLMF. Avaliação da Qualidade de Vida e Estudo Urodinâmico em Portadores de HTLV Com Distúrbios Miccionais. Salvador. Monografia [Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina] EBMSP; 2011.

Araujo C. A. et al. Hipereosinofilia na apresentação de um caso de leucemia de células T do adulto. XVI Congresso nacional do Colegio Brasileiro de hematologia. Anais, Minas Gerais, p. 058, 4 a 8 de novembro 1997.

Araújo MG, Gonçalves DU, Carneiro-Proietti ABF, Proietti FA, Guedes ACM. Manifestações cutâneas em indivíduos infectados ou com doenças relacionadas ao vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1. An Bras Dermatol. 2008; 83: 393- 407.

Araujo MI, Bacellar O, Ribeiro-de-Jesus A, Carvalho EM. The absence of gamma-interferon production of *S. mansoni* antigens in patients with schistosomiasis. Braz J Med Biol Res. 1994; 27: 1619-25.

Araujo MI, de Jesus AR, Bacellar O, Sabin E, Pearce E, Carvalho EM. Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis. Eur J Immunol. 1996; 26: 1399-403.

Araujo TH, Barreto FK, Alcântara LC, Miranda AC. Inferences about the global scenario of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection using data mining of viral sequences. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014; 109: 448-51.

Araujo THA, Souza-Brito LI, Libin P, Deforche K, Edwards D, Albuquerque-Junior AE, Vandamme AM, Galvao-Castro B, Alcantara LCJ. A Public HTLV-1 molecular epidemiology database for sequence management and data mining. PLoS One. 2012; 7: e42123

Araya N, Takahashi K, Sato T, Nakamura T, Sawa C, Hasegawa D, et al. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type-1-associated neurological disease. Antivir Ther. 2011; 16: 89-98.

Arimura Y, Arimura K, Osame M, Igata A. Neuro-ophthalmological abnormalities in HTLV-I associated myelopathy. Neuro-ophthalmology. 1987; 7: 243-8.

- Armah HB, Narter-Olaga EG, Adjei AA, Asomaning K, Gyasi RK, Tettey Y. Seroprevalence of human T-cell lymphotropic virus type I among pregnant women in Accra, Ghana. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 765-70.
- Arnaut VACO, Macêdo M, Pinto EB, Baptista AF, Castro-Filho BG, Sá KN. Virtual Reality Therapy in the Treatment of HAM/TSP Individuals: Radomized clinical trial. *Revista Pesquisa em Fisioterapia.* 2014; 4: 99-106.
- Arruda B. Avaliação da técnica de PCR em tempo real no diagnóstico da infecção pelo HTLV-I. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo.* 2008; 30: 80-81.
- Asquith B, Mosley AJ, Heaps A, Tanaka Y, Taylor GP, McLean AR, et al. Quantification of the virus-host interaction in human T lymphotropic virus type I infection. *Retrovirology.* 2005; 2: 75.
- Assone T, de Souza FV, Gaester KO, Fonseca LA, Luiz Odo C, Malta F, et al. IL28B gene polymorphism SNP rs8099917 allele GG is associated with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in HTLV-1 carriers. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e3199.
- Atkins NS, Lindo JF, Lee MG, Hanchard B, Robinson RD, Bundy DA. Immunomodulatory effects of concurrent HTLV-I infection in strongyloidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro.* 1998; 18: 188-90.
- Atkinson JH Jr, Grant I, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, McCutchan JA. Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45: 859-64.
- Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2000; 100: 245-52.
- Azran I, Schavinsky-Khrapunsky Y, Aboud M. Role of Tax protein in human T-cell leukemia virus type-I leukemogenicity. *Retrovirology.* 2004; 1:20.

Bagnato F, Butman JA, Mora CA, Gupta S, Yamano Y, Tasciyan TA, et al. Conventional magnetic resonance imaging features in patients with tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2005; 11: 525-34.

Bahia F, Novais V, Evans J, Le Marchand C, Netto E, Page K, et al. The impact of human T-cell lymphotropic virus I infection on clinical and immunologic outcomes in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57: 202-7.

Bai XT, Nicot C. Overview on HTLV-1 p12, p8, p30, p13: accomplices in persistent infection and viral pathogenesis. *Front Microbiol.* 2012; 3: 400.

Baloh RW, Honrubia V. The History of the dizzy patient. *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System.* 2 ed. Oxford Press; 2001, pp.111-31.

Bampi L et al. Qualidade de vida em pessoas com lesão medular traumática: um estudo com o WHOQOL-bref. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2008; 11: 67-77.

Bangham CR, Hall SE, Jeffery KJ, Vine AM, Witkover A, Nowak MA, et al. Genetic control and dynamics of the cellular immune response to the human T-cell leukaemia virus, HTLV-I. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999; 354: 691-700.

Bangham CR, Meekings K, Toulza F, Nejmeddine M, Majorovits E, Asquith B, et al. The immune control of HTLV-1 infection: selection forces and dynamics. *Front Biosci.* 2009; 14: 2889-903.

Bangham CR, Osame M. Cellular immune response to HTLV-1. *Oncogene.* 2005; 24: 6035-46.

Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol.* 2003; 84: 3177-89.

Bangham CRM. HTLV-1 infections. *J. Clin. Pathol.* 2000b; 53:581-6.

Bangham CRM. The immune response to HTLV-1. *Current Opinion in Immunol.* 2000; 12: 397-402.

Banki K, Colombo E, Sia F, Halladay D, Mattson DH, Tatum AH, et al. Oligodendrocyte-specific expression and autoantigenicity of transaldolase in multiple sclerosis. *J Exp Med.* 1994; 180: 1649-63.

Barbeau B, Hiscott J, Bazarbachi A, Carvalho E, Jones K, Martin F, et al. Conference Highlights of the 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Retroviruses, Montreal, Canada. *Retrovirology.* 2014; 11:19.

Barbeau B, Peloponese JM, Mesnard JM. Functional comparison of antisense proteins of HTLV-1 and HTLV-2 in viral pathogenesis. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 226.

Barbosa HS, Bittencourt AL, Barreto de Araújo I, Pereira Filho CS, Furlan R, Pedrosa C. Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999; 21: 65-71.

Barbosa HS. Linfomas e leucemias associados à infecção pelo HTLV-1 no estado da Bahia. [Tese de doutorado] Universidade Federal da Bahia, 1997.

Barmak K, Harhaj E, Grant C, Alefantis T, Wigdahl B. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 2003; 308: 1-12.

Barrientos A, Lopez M, Sotomayor C, Pilleux L, Calderón S, Navarrete M, et al. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 and 2 among patients with malignant hematological diseases in south Chile. *J Med Virol.* 2011; 83: 745-8.

Barrios CS, Castillo L, Giam CZ, Wu L, Beilke MA. Inhibition of HIV type 1 replication by human T lymphotropic virus types 1 and 2 Tax proteins in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29: 1061-7.

Barrios CS, Castillo L, Zhi H, Giam CZ, Beilke MA. Human T cell leukaemia virus type 2 tax protein mediates CC-chemokine expression in peripheral blood mononuclear cells via the nuclear factor kappa B canonical pathway. *Clin Exp Immunol.* 2014; 175: 92-103.

Bartholomew C, Blattner W, Cleghorn F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with HTLV-1 in Trinidad. *Lancet.* 1989; 2: 1469.

- Bartholomew C, Saxinger WC, Clark JW, Gail M, Dudgeon A, Mahabir B, et al. Transmission of HTLV-1 and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA*. 1987; 257: 2604-8.
- Bartman MT, Kaidarova Z, Hirschhorn D, Sacher RA, Frideric J, Garratty G, et al. Long-term increases in lymphocytes and platelets in human T-lymphotropic virus type II infection. *Blood*. 2008; 112: 3995-4002.
- Basbous J, Arpin C, Gaudray G, Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The HBZ factor of human T-cell leukemia virus type I dimerizes with transcription factors JunB and c-Jun and modulates their transcriptional activity. *J Biol Chem*. 2003; 278: 43620-7.
- Basmajian JV et al. *Therapeutic exercise*. 5 ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
- Basseri B, Yamini D, Chee G, Enayati PD, Tran T, Poordad F. Comorbidities associated with the increasing burden of hepatitis C infection. *Liver Int*. 2010; 30: 1012-8.
- Bastian I, Gardner J, Webb D, Gardner I. Isolation of a human T-lymphotropic virus type I strain from Australian aboriginals. *J Virol*. 1993; 67:843-51.
- Bastos Mde L, Santos SB, Souza A, Finkmoore B, Bispo O, Barreto T, et al. Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 199.
- Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, Tortevoeye P, Otrrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4177-83.
- Bazarbachi A, Nasr R, El-Sabban ME, Mahé A, Mahieux R, Gessain A, et al. Evidence against a direct cytotoxic effect of alpha interferon and zidovudine in HTLV-I associated adult T cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2000; 14: 716-21.
- Beilke AM, Bessinger R, Kissinger P, et al. Retroviral co-infections at a New Orleans HIV outpatient clinic. *J Acquir Immune Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 13: 391-7.

Beilke MA, Japa S, Moeller-Hadi C, Martin-Schild S. Tropical spastic paraparesis/human T leukemia virus type 1-associated myelopathy in HIV type 1-coinfected patients. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 57-63.

Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 256-63.

Beilke MA. Retroviral coinfections: HIV and HTLV: taking stock of more than a quarter century of research. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012; 28:139-47.

Beilke MA, Japa S, Vinson DG. HTLV-I and HTLV-II virus expression increase with HIV-1 coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 17: 391-7.

Beilke MA, Traina-Dorge V, England JD, Blanchard JL. Polymyositis, arthritis, and uveitis in a macaque experimentally infected with HTLV-I. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 610-5.

Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7: 875-88.

Bellon M, Lepelletier Y, Hermine O, Nicot C. Deregulation of microRNA involved in hematopoiesis and the immune response in HTLV-I adult T-cell leukemia. *Blood.* 2009; 113: 4914-7.

Belrose G, Gross A, Olindo S, Lézin A, Dueymes M, Komla-Soukha I, et al. Effects of valproate on Tax and HBZ expression in HTLV-1 and HAM/TSP T lymphocytes. *Blood.* 2011; 118: 2483-91.

Belza MJ, Spanish Group for the Unlinked Anonymous Survey of HIV Seroprevalence in STD Patients. Prevalence of HIV, HTLV-I and HTLV-II among female sex workers in Spain 2000-2001. *Eur J Epidemiol.* 2004;19: 279-82.

Bennet RM, The fibromyalgia syndrome. In: Rudy S., Harrys E.D., Sledge C.B. Kelley's Textbook of Rheumatology, 5th ed, Pennsylvania: WB Saunders, 1997.

Benrud-Larson LM, Wegener ST. Chronic pain in neurorehabilitation populations: Prevalence, severity and impact. *NeuroRehabilitation.* 2000; 14:127-37.

Berini CA, Delfino C, Torres O, García G, Espejo R, Pianciola L, et al. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. *Sex Transm Infect.* 2013; 89: 333-5.

Berini CA, Gendler SA, Pascuccio S, Eirin ME, McFarland W, Page K, et al. Decreasing trends in HTLV-1/2 but stable HIV-1 infection among replacement donors in Argentina. *J Med Virol.* 2010; 82: 873-7.

Bessinger R, Beilke M, Kissinger P, Jarrott C, Tabak OF. Retroviral co-infections at a New Orleans HIV outpatient clinic. *J Acquir Immune Defc Syndr Hum Retrovirol.* 1997; 14: 67-71.

Bezerra CA, Cardoso TM, Giudice A, Porto AF, Santos SB, et al. Evaluation of the microbicidal activity and cytokines/chemokines profile released by neutrophils from HTLV-1-infected individuals. *Scand J Immunol.* 2011; 74: 310-7.

Bhigjee AI, Wiley CA, Wachman W, Amenomori T, Pirie D, Bill PL, et al. HTLV-1-associated myelopathy: clinicopathologic correlation with localization of provirus to spinal cord. *Neurology.* 1991; 41:1990-2.

Bhigjee AI, Moodley AA, Madurai S, York D, Bill PL. Infantile onset of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *S Afr Med J.* 1995; 85: 687-688.

Bica I, Hamer DH, Stadecker MJ. Hepatic schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2000; 14: 583-604.

Biddison WE, Kubota R, Kawanishi T, Taub DD, Cruikshank WW, Center DM, et al. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-1)-specific CD8+ CTL clones from patients with HTLV-1-associated neurologic disease secrete proinflammatory cytokines, chemokines, and matrix metalloproteinase. *J. Immunol.* 1997; 159: 2018-25.

Biggar RJ, Taylor ME, Neel JV, Hjelle B, Levine PH, Black FL, et al. Genetic variants of human T-lymphotrophic virus type II in American Indian groups. *Virology.* 1996; 216: 165-73.

Biglione MM, Pizarro M, Salomón HE, Berría MI. A possible case of myelopathy/tropical spastic paraparesis in an Argentinian woman with human T lymphocyte virus type II. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 456-8.

Biglione M, Vidan O, Mahieux R, de Colombo M, de los Angeles de Basualdo M, Bonnet M, et al. Seroepidemiological and molecular studies of human T cell lymphotropic virus type IIb, in isolated groups of Mataco and Toba Indians of northern Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999; 15: 407-17.

Biglione MM, Pizarro M, Puca A, Salomón H, Berría M. A Cluster of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I- Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Jujuy, Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32: 441-5.

Billiau A, Dijkmans R. Interferon-gamma: mechanism of action and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol*. 1990; 40: 1433-9.

Bina JC, Prata A. [Schistosomiasis in hyperendemic area of Taquarendi: I- Schistosoma mansoni infection and severe clinical forms]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36: 211-6.

Bindhu M, Nair A, Lairmore MD. Role of accessory proteins of HTLV-1 in viral replication, T cell activation, and cellular gene expression. *Front Biosci*. 2004; 9: 2556-76.

Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among HIV-infected adults in United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58:721-8.

Biswas HH, Kaidarova Z, Garratty G, Gibble JW, Newman BH, Smith JW, et al. Increased all-cause and cancer mortality in HTLV-II infection. *J Acquir Imm Defic Syndr*. 2010; 54: 290-6.

Bitar, N., Hajj, H.E., Houmani, Z., Sabbah, A., Otrock, Z. K., Mahfouz, R., Zaatari, G., Bazarchi, A. Adult T-cell leukemia/lymphoma in the Middle East: first report of two cases from Lebanon. *Transfusion*. 2009; 49, 1859-64.

Bittencourt AL, Barbosa HS, Requião C, da Silva AC, Vandamme AM, Van Weyenbergh J, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma with a mixed CD4+ and CD8+ phenotype and a indolent course. *J Clin Oncol*. 2007; 10: 2480-2.

Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol.* 2009; 48: 598-604.

Bittencourt AL, Brites C, Pereira FCS, Dias N, Vieira M. Leucemia/linfoma de células T associado ao HTLV-I (ATL) em criança e adolescente. *Anais do 55º Congresso Brasileiro de Dermatologia, Salvador, Bahia.* 2000; p. 88.

Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007; 128: 875-82.

Bittencourt AL, de Oliveira Mde F. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 1099-110.

Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, et al. Human T-Cell lymphotropic virus type I infection among pregnant women in Northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 26: 490-4.

Bittencourt AL, Farré L. Leucemia/linfoma de células T do adulto. *An Bras Dermatol.* 2008; 83:351-9.

Bittencourt AL, Fernandes DJ, Sampaio Filho C, Moreira Júnior ED, Ribeiro TT, Harrington W Jr. HTLV-I associated cutaneous T-cell lymphoma-report of a case with atypical clinical presentation. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1994; 89: 59-61.

Bittencourt AL, Oliveira M de F, Brites C, Van Weyenbergh J, da Silva Vieira MG, Araujo I. Histopathological and immunohistochemical studies of infective dermatitis associated with HTLV-I. *Eur J Dermatol.* 2005; 15: 26-30.

Bittencourt AL, Oliveira MD, Argolo J, Farre L. Infective dermatitis associated with human-T-cell lymphotropic virus type-1 is a pré-ATL condition? In: *Annals of the 22nd European Academy of Dermatology & Venereology Congress. Istanbul (Turkia); 2013.*

Bittencourt AL, Oliveira Mde F, Ferraz N, Vieira Md, Muniz A, Brites C. Adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-1. Clinical and immunopathological aspects of two cases. *Eur J Dermatol.* 2006; 16:62-6.

Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 411-20.

Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, Farré L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007; 128: 875-82.

Bittencourt AL. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005; 9: 437-8.

Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998; 40: 245-51.

Bittencourt C, Cintra ML, Cintra G, Kobayashi MM, Arruda LH. Human T-cell lymphotropic virus type I infective dermatitis in a child with severe lymphocytic interstitial pneumonitis. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33: 508-9.

Black FL, Biggar RJ, Lal RB, Gabbai AA, Filho JP. Twenty-five years of HTLV type II follow-up with a possible case of tropical spastic paraparesis in the Kayapo, a Brazilian Indian tribe. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1996; 12: 1623-7.

Blank A, Herrera M, Lourido MA, Rueda R, Blank M. Infective dermatitis in Colombia. *Lancet.* 1995; 346: 710.

Blank A, Yamaguchi K, Blank M, Zaninovic V, Sonoda S, Takatsuki K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia / lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1993; 9: 407-12.

Blank A. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Southwest Colombia. *HTLV, Truths and Questions.* Edit Zaninovic. 1996; 266-71.

Blas M, Bravo F, Castillo W, Castillo WJ, Ballona R, Navarro P, et al. Norwegian scabies in Peru: the impact of human T cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 855-7.

Blattner WA, Kalyanaraman VS, Robert-Gurof M, Lister TA, Galton DAG, Sarin PS, Crawford MH, Catovsky D, Greaves M, Gallo R. The human Type C Retrovirus HTLV in

blacks from the Caribbean region and relationship to adult T-cell leukemia/lyphoma. *Int J Cancer*. 1982; 30: 257-64.

Blattner WA. *Textbook of Aids Medicine*. 1994, Baltimore: In Broder S, Merigan TC, Bolognesi D. 887-908. 1992.

Blattner, WA. *Human Retrovirology: HTLV*. Blattner, W. A. (ed.). Raven Press: New York. 1990; pp 251-63.

Blattner, W.A., Nomura, A., Clark, J.W., Ho, G.Y., Gallo, N.R. & Robert-Guroff, M. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of Human T-cell Lymphotropic Virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83, 4895-8.

Blunn PA Jr, Schechter GP, Jaffe E, Blayney D, Young RC, Mathews MT, et al. Clinical courses of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med*. 1983; 309: 257-64.

Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987; 67: 206-7.

Bolton WV, Kenrick KG, Dwyer DE, Cunningham AL, Wylie BR, Saksena NK. Partial nucleotide sequence analysis of the first case of human T lymphotropic virus type II from Australia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995; 11: 765-7.

Borducchi DM, Gerbase-DeLima M, Morgun A, Shulzhenko N, Pombo-de-Oliveira MS, Kerbauy J, et al. Human leucocyte antigen and human T-cell lymphotropicvirus type 1 associated diseases in Brazil. *Br J Haematol*. 2003; 123: 954-5.

Borg A, Yin JA, Johnson PR, Tosswill J, Saunders M, Morris D. Successful treatment of HTLV-1-associated acute adult T-cell leukaemia lymphoma by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1996; 94: 713-5.

Borges J, Baptista AF, Santana N, Souza I, Kruschewsky RA, Galvão-Castro B, et al. Pilates exercises improve low back pain and quality of life in patients with HTLV-1 virus: a randomized crossover clinical trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2014; 18: 68-74.

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparaison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114: 29-36.

Bouhnik A, Préau M, Vincent E, Carrieri MP, Gallais H, Lepeu G et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Ther*. 2005; 10:53-61.

Bouzar AB, Willems L. How HTLV-1 may subvert miRNAs for persistence and transformation. *Retrovirology*. 2008; 5: 101.

Bownes P., Davies K.A.A., Tosswill J. et al. Autoimmune disease and HTLV-I infection. *Br J Rheumatol*. 1991; 30: 141-3.

Brady J, Jeang KT, Duvall J, Khoury G. Identification of p40x-responsive regulatory sequences within the human T-Cell leukemia virus type I long terminal repeat. *J Virol*. 1987; 61:2175-81.

Brandt T, Dieterich M. Vestibular syndromes in the roll plane: topo-graphic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol*. 1994; 36: 337-47.

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Aconselhamento em DST, HIV e AIDS: Diretrizes e procedimentos básicos. 25p. 1997.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia do manejo clínico do HTLV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 52 p.:il.: – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) – (Série Manuais; n.º 3 – CN-DST e Aids) ISBN85-334-xxxx-x. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/guia-de-manejo-clinico-do-paciente-com-htlv> Acesso em 04/11/2014

Brauweiler A, Garrus JE, Reed JC, Nyborg JK. Repression of Bax gene expression by the HTLV-1 Tax protein: implications for suppression of apoptosis in viral-infected cells. *Virology*. 1997; 231: 135-40.

Brites C, Alencar R, Gusmão R, Pedroso C, Pedral-Sampaio D, Netto EM, et al. Co-infection by HTLV-I is associated with a shorter survival among HIV-infected patients, in Bahia, Brazil. *AIDS*. 2001; 15: 2053-5.

Brites C, Goyanna F, França LG, Netto EM, Pedral-Sampaio D, Badaró R, Harrington Jr. W. Co-infection by HTLV-I/II increases the risk of strongyloidiasis and may lead to a delayed introduction of antiretroviral therapy for HIV infected patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). San Francisco, CA. 2004; (Abst. O-38)

Brites C, Harrington Jr W, Pedroso C, Martins Netto E, Badaró R. Epidemiological Characteristics of HTLV-I and II Co-infection in Brazilian subjects infected by HIV-1. *Braz J Infect Dis*. 1997; 1: 42-7.

Brites C, Harrington Jr W, Pedroso C, Netto E, Badaró R. HIV1 and HTLVI/II co-infection in Brazil: IV drug use is the major route of transmission. *AIDS Res Human Retroviruses* (abstract) 1994; 10: 490.

Brites C, Harrington Jr W, Pedroso C, Netto E, Badaró R. Increased risk of AIDS in HIV1 infected women co-infected with the HTLV-I or HTLV-II in Brazil. *AIDS Res Human Retroviruses* (abstract) 1994; 10: 488.

Brites C, Oliveira AS, Netto EM. Co-infection HIV-HTLV-1: what is the real impact on HIV disease? *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 329-30.

Brites C, Sampalo J, Oliveira A. HIV/human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. *AIDS Rev*. 2009; 11: 8-16.

Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaró R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *AIDS*. 2002; 16: 1292-3.

Brito-Babapulle V, Matutes E, Hegde U, Catovsky D. Adult T-cell lymphoma/leukemia in a Caribbean patient: cytogenetic, immunologic, and ultrastructural findings. *Cancer Genet Cytogenet*. 1984; 12: 343-57.

Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Ribas JG, Thorum GW, et al. Phenotypic study of peripheral blood leucocytes in HTLV-I-infected individuals from Minas Gerais, Brazil. *Scand J Immunol.* 2002; 55: 621-8.

Brito-Melo GE, Peruhype-Magalhães V, Teixeira-Carvalho A, Barbosa-Stancioli EF, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, et al. IL-10 produced by CD4+ and CD8+ T cells emerge as a putative immunoregulatory mechanism to counterbalance the monocyte-derived TNF-alpha and guarantee asymptomatic clinical status during chronic HTLV-I infection. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147: 35-44.

Brito-Melo GEA, Souza JG, Barbosa-Stancioli EF, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Ribas JG, et al. Establishing phenotypic features associated with morbidity in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004; 11: 1105-10.

Britto AP, Galvão-Castro B, Straatmann A, Santos-Torres S, Tavares-Neto J.[HTLV-I/II infection in the state of Bahia]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31: 35-41.

Britto VL, Correa R, Vincent MB. Proprioceptive neuromuscular facilitation in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47: 24-9.

Brodal, A. Anatomia neurológica com correlações clínicas. 3ed. São Paulo: Roca, 2000. 888p.

Broniscer A, Ribeiro RC, Srinivas RV, Behm FG, Head DR, Raimondi SC, Mandrell B, Gill P. An adolescent with HTLV-1 associated adult T cell leukemia treated with interferon alfa and ziduvudine. *Leukemia.* 1996; 10: 1244-54.

Broniscer A, Ribeiro RC, Srinivas RV, Behm FG, Head DR, Raimondi SC, et al. An adolescent with HTLV-1 associated adult T cell leukemia treated with interferon-alfa and ziduvudine. *Leukemia.* 1996; 10: 1244-8.

Broutet N, de Queiroz Sousa A, Basilio FP, Sá HL, Simon F, Dabis F. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS.* 1996; 7: 365-9.

Bruce-Jones WD, White PD, Thomas JM, Clare AW. The effect of social adversity on the fatigue syndrome, psychiatric disorders and physical recovery, following glandular fever. *Psychol Med.* 1994; 24: 651-9.

Brudek T, Christensen T, Aagaard L, Petersen T, Hansen HJ, Möller-Larsen A. B cells and monocytes from patients with active multiple sclerosis exhibit increased surface expression of both HERV-H Env and HERV-W Env, accompanied by increased seroreactivity. *Retrovirology* 2009; 6: 104.

Buggage RR, Levy-Clarke GA, Smith JA. New corneal findings in Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131: 309-13.

Burton JL, Holden CA. Eczema, Lichenification and Prurigo. In: Champion RH, Bourton JL, Burns DA, Breathnach SM, ed. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*, 6th ed. London: Blackwell Scientific Publications 1998, p. 629-80.

Buskila D, Schneider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection: Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2497-500.

Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology.* 2005; 2: 30.

Caldas IR, Correa-Oliveira R, Colosimo E, Carvalho OS, Massara CL, Colley DG, et al. Susceptibility and resistance to *Schistosoma mansoni* reinfection: parallel cellular and isotypic immunologic assessment. *Am J Trop Med Hyg.* 2000; 62: 57-64.

Callens C. et al. Recent advances in adult T-cell leukemia therapy: focus on a new anti-transferrin receptor monoclonal antibody. *Leukemia.* 2007; 22: 42-8.

Campos da Paz Jr A. *Tratando doentes e não doenças.* Brasília: Sarah Letras; 2002.

Cann AJ, Chen ISY. Human T-cell leukemia virus types I and II. In *Fields Virology* 3rd edition (ed. B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley et al). Philadelphia: Raven Publishers. 1996; 2: pp. 1849-79.

Cardenas D.D, Turner J.A. Warms C.A., Marshall H.M. Classification of Chronic Pain Associated with Spinal cord Injuries. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83: 1708-14

Cardoso DF, Souza FV, Fonseca LA, Duarte AJ, Casseb J. Influence of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) Infection on laboratory parameters of patients with chronic hepatitis C virus. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009; 51: 325-9.

Cardoso LS, Oliveira SC, Góes AM, Oliveira RR, Pacífico LG, Marinho FV, et al. *Schistosoma mansoni* antigens modulate the allergic response in a murine model of ovalbumin-induced airway inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2010; 160: 266-74.

Carmona S, Ferrero A, Pianetti G, Escolá N, Arteaga MV, Frankel L. Galvanic vestibular stimulation improves the results of vestibular rehabilitation. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1233: 1-7.

Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica.* 2006; 19: 44-53.

Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, et al. [Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil]. *Rev da Soc Bras Med Trop* 2002; 35: 499-508.

Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares B, Proietti FA, GIPH(Interdisciplinary HTLV-1/II Research Group). Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) in South America: should it be a public health concern? *J Biomed Sci.* 2002; 9: 587-95.

Carneiro-Proietti ABF, Martins ML, Proietti FA. Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH) – 1997-2007. *Rev Fund Ezequiel Dias.* 2007; 1: 51-62.

Carneiro-Proietti ABF, Sabino EC, Leão S, Salles NA, Loureiro P, Saar M, et al.. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and Type 2 Seroprevalence, Incidence, and Residual Transfusion Risk Among Blood Donors in Brazil During 2007–2009. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012; 28: 1265-72.

Carod-Artal FJ, del Negro MC, Vargas AP, Rizzo I. Cerebellar syndrome and peripheral neuropathy as manifestations of infection by HTLV-1 human T-cell lymphotropic virus. *Rev Neurol.* 1999; 29: 932-5.

Carod-Artal FJ, Mourão MH, Ribeiro Lda S. Neurological symptoms and disability in HTLV-1 associated myelopathy. *Neurologia.* 2008; 23: 78-84.

Carod-Artal FJ. Immunopathogenesis and treatment of the myelopathy associated to the HTLV-I virus. *Rev Neurol.* 2009; 48: 147-55.

Cartier L, Ramirez E. Presence of HTLV-I Tax protein in cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients. *Arch. Virol.* 2005; 150: 743-53.

Carvalho AGJ, Galvão-Phileto AV, Lima NS, et al. Frequency of mental disturbances in HTLV-1 patients in the state of Bahia, Brazil. *BJID.*2009; 13:5-8.

Carvalho AGJ, Galvão-Phileto AV, Santos Lima N, Jesus RS, Galvão-Castro B, Lima MG. Frequency of Mental Disturbance in Patients Infected by HTLV-I in the State of Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13: 5-8.

Carvalho EM, Andrews BS, Martinelli R, Dutra M, Rocha H. Circulating immune complexes and rheumatoid factor in schistosomiasis and visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1983; 32: 61-8.

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

Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol.* 2004; 26: 487–97.

Carvalho SMF, Pombo de Oliveira MS, Thuler LCS, Leite NP, Santos AO, Nogueira RMP, et al. Cross-reactivity between Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus indeterminate Western Blot and Dengue Virus in individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acq Immune Defic Syndr Human Retrovirology.* 1999; 20: 4.

- Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23: 365-71.
- Cassar O, Capuano C, Bassot S, Charavay F, Duprez R, Afonso PV, et al. Human T lymphotropic virus type 1 subtype C melanesian genetic variants of the Vanuatu Archipelago and Solomon Islands share a common ancestor. *J Infect Dis*. 2007; 196: 510-21.
- Cassar O, Capuano C, Meertens L, Chungue E, Gessain A. Human T-cell leukemia virus type 1 molecular variants, Vanuatu, Melanesia. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 706-10.
- Cassar O, Einsiedel L, Afonso PV, Gessain A. Human T-cell lymphotropic virus type 1 subtype C molecular variants among indigenous australians: new insights into the molecular epidemiology of HTLV-1 in Australo-Melanesia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7: e2418.
- Casseb J, Oliveira AC. Low risk of tropical spastic paraparesis/human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy development among persons aged >50 years. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 728-9.
- Castillo, L.C., Gracia, F., Roman, G.C., Levine, P., Reeves, W.C. & Kaplan, J. Spinocerebellar syndrome in patients infected with HTLV-I and II: report of 3 cases from Panama. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101: 405-12.
- Castro AS, Gazzola JM, Natour J, Ganança FF. [Brazilian version of the dizziness handicap inventory]. *Pró-Fono*. 2007; 19: 97-104.
- Castro CES. A formulação linguística da dor – versão brasileira do questionário McGill de dor. São Carlos Tese. Universidade Federal de São Carlos; 1999.
- Castro Costa CM, Santos TJT, Rocha NMFL. Reflexões sobre dor neuropática crônica. *Rev Dor* 2004; 5: 430-3.
- Castro LH, Chaves CJ, Callegaro D, Nóbrega JP, Scaff M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1989; 47: 501-2.

Castro N, Oliveira P, Freitas D, Rodrigues W, Muniz A, Carvalho E. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int J Impot Res.* 2005; 17: 364-9.

Castro NM, Freitas DM, Rodrigues W Jr, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urodynamic Features of the Voiding Dysfunction in HTLV-1 infected individuals. *Int Braz J Urol.* 2007; 33: 238-44.

Castro NM, Rodrigues W Jr, Freitas DM, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. *Urology* 2007; 69: 813-8.

Castro-Costa CM de, Araújo AQC, Menna-Barreto M, Penalva-de-Oliveira, AC. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV: aspectos neurológicos. *Arq neuropsiquiatr.* 2005; 63: 548-51.

Castro-Costa CM, Araújo Ade Q, Câmara CC, Ferreira AS, Santos Tde J, de Castro-Costa SB, et al. Pain in tropical spastic paraparesis/ HTLV-1 associated myelopathy patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67: 866-70.

Castro-Costa CM, Araújo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL, de Paula SM, Ishak R, Ribas JG, Roviroso LC, Carton H, Gotuzzo E, Hall WW, Montano S, Murphy EL, Oger J, Remondegui C, Taylor GP. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006; 22: 931-5.

Castro-Costa CM, Carton H, Goubau P, D'Almeida JAC. Brazilian studies on tropical spastic paraparesis: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994; 52: 585-91.

Castro-Costa CM, Dom R, Carton H, Goubau P, Santos Tde J, Ferreira MV, Silva Neto FU. Neuropathology of two Brazilian autopsied cases of tropical spastic paraparesis/ HTLV-1 associated myelopathy (TSP/HAM) of long evolution. *Arq Neuropsiquiatr.* 2002; 60: 531-6.

Castro-Costa CM, Figueiredo EG, Santos TJT, Frota CH, Lobo CCG, Santos FJC, Alcântara RN, Ramos RSN, Rocha TTS, Nogueira TF. Experimental HTLV-I infection and associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56: 494-7.

Castro-Costa CM, Goubau P, Liu HF, Vandamme AM, Cunha FMB, Santos TJT, Desmyter J, Carton H. HTLV-negative and HTLV-positive tropical spastic paraparesis in northeastern Brazil. *AIDS Res Hum Retrov.* 1995; 11: 315-8.

Castro-Costa CM, Salgueiro MR, Carton H, Vale OC, Arruda AM. Tropical spastic paraparesis in northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1989; 47: 134-8.

Castro-Costa CM, Santos TJT, Rocha NMFL. Reflexões sobre dor neuropática crônica. *Rev Dor.* 2004; 5: 430-3.

Castro-Costa CM, Vale OC, Goubau P, Desmyter J, Carton H. HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (northeastern-Brazil). *J Trop Geogr Neurol* 1991; 1: 45-8.

Castro-Costa CM. A preliminary analysis of an experimental long-term study of motor behavior and clinical aspects of Wistar rats inoculated with blood from HTLV-I positive TSP patients from Ceará (northeastern Brazil). In: Zaninovic V. HTLV, Truths and Questions. Fundación MAR, Cali. 1996; p. 89-95.

Castro-Lima Vargens C, Grassi MF, Boa-Sorte N, Rathsam-Pinheiro RH, Olavarria VN, de Almeida Kruschewsky R, 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.* 2011; 52: 177-80.

Catalan- Soares B, Carneiro-Proietti ABF, Proietti FA. HTLV –I/II and blood donors determinants associated with seropositivity in a low risk population. *Rev Saúde Pública.* 2003; 37:470-6.

Catalan-Soares B, Barbosa-Stancioli EF, Alcantara LC, Carneiro-Proietti AB, Martins ML, Namen-Lopes MS, Galvão-Castro B, Ferreira CE, Costa MC, Pinheiro SR, Proietti FA; GIPH (INTERDISCIPLINARY HTLV-I/II RESEARCH GROUP). HTLV-2 Horizontal and Vertical Transmission in a Family from a Brazilian Urban Area: Seroepidemiological, Clinical and Molecular Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005; 21: 521-6.

Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. Interdisciplinary HTLV Research Group. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and

II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005; 21: 926-31.

Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA; Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV. Human T-cell lymphotropic virus in family members of seropositive blood donors: silent dissemination. *Rev Panam Salud Publica*. 2004; 16: 387-94.

Catalan-Soares BC, Carneiro-Proietti AB, Da Fonseca FG, Correa-Oliveira R, Peralva-Lima D, Portela R, et al. HLA class I alleles in HTLV-1-associated myelopathy and asymptomatic carriers from the Brazilian cohort GIPH. *Med Microbiol Immunol*. 2009; 198: 1-3.

Catalan-Soares BC, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA et al. HTLV-I/II seroindeterminate blood donors: epidemiologic features in 20 cases of seroconversion. P20 in *The 11th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related viruses*. San Francisco, CA, June 2003a.

Caterino-de-Araujo A, Magri MC, Sato NS, Morimoto HK, Brigido LF, Morimoto AA. Inability to detect human T cell lymphotropic virus type 2-specific antibodies in a patient coinfecting with HIV-1, human T cell lymphotropic virus type 1, human T cell lymphotropic virus type 2, and hepatitis C virus. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014; 30: 97-101.

Catovsky, D., Greaves, M.F., Rose, M., Galton, D.A., Goolden, A.W., McCluskey, D.R., White, J.M., Lampert, I., Bourikas, G., Ireland, R., Brownell, A.I., Bridges, J.M., Blattner, W.A. & Gallo, R.C. Adult T-cell lymphoma leukaemia in blacks from West Indies. *Lancet*. 1982; 1: 639-43.

Cavalcanti M, Ferreira O, Puccioni M, Novis S, Schecter M. HTLV-I associated neurologic manifestation in four generations of a Brazilian family. *J Acq Immune Defic Syndr*. 1993; 6, 213-7.

Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. *The history and geography of human genes*. Princeton University Press, New Jersey, USA. 1994.

Cavrois M, Gessain A, Gout O, Wain-Hobson S, Wattel E. Common human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) integration sites in cerebrospinal fluid and blood lymphocytes of patients with HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis indicate that HTLV-1 crosses the blood-brain barrier via clonal HTLV-1-infected cells. *J Infect Dis.* 2000; 182: 1044-50.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. *MMWR* 1993.

Cereseto A, Diella F, Mulloy JC, Cara A, Michieli P, Grassmann R, et al. p53 functional impairment and high p21waf1/cip1 expression in human T-cell lymphotropic/leukemia virus type I-transformed T cells. *Blood.* 1996; 88: 1551-60.

Cereseto A, Mulloy JC, Franchini G. Insights on the pathogenicity of human T-lymphotropic/leukemia virus types I and II. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 69-75.

Cervilla J, Cartier L, Garcia L. Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus. *Rev Med Chil.* 2006; 134: 1010-18.

Cesaire R, Bera O, Maier H, Lezin A, Martial J, Ouka M, et al. Seroindeterminate patterns and seroconversions to human T-lymphotropic virus type-I positivity in blood donors from Martinique, French West Indies. *Transfusion,* 1999; 39: 1145-9.

Champs AP, Passos VM, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JG. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. *Ver Soc Bras Med Trop.* 2010; 43: 668-72.

Champs APS, Passos VMA, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JGR. HTLV-I myelopathy prognostic factors for total gait disability in patients with T cell lymphotropic virus I associated myelopathy: a 12-year follow-up study. *Epidemiol.* 2013; 3: 2-6.

Champs APS. Mielopatia pelo HTLV-1: perfil clínico, epidemiológico e fatores prognósticos de incapacidade para marcha Belo Horizonte. Tese de mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.

Chandesris M. O. et al. Complete remission of a relapsing adult T cell leukaemia following treatment of a secondary acute promyelocytic leukaemia: towards a reappraisal of arsenic trioxide and all-transretinoic acid? *BMJ Case Reports*, London, v. 2009, n. Aug10 2009.

Chandra PS, Desai G, Ranjan S. HIV & psychiatric disorders. *Indian J Med Res.* 2005; 121:451-67.

Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of Pain. In: Loeser JD (Ed). *Bonica's Management of Pain*. 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins 2001, p 310-28.

Chavance M, Frery N, Valette I, Schaffar-Deshayes L, Monplaisir N. Sex ratio of HTLV-I infection and blood transfusion. *American Journal Epidemiology.* 1990;131: 395-9.

Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79: 1533-45.

Chen IS, Quan SG, Golde DW. Human T-cell leukemia virus type II transforms normal human lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 1983; 80: 7006-9.

Chen JL, Zekeng M, Yamashita J, Takeisha T, Miura, E, Ido I et al. HTLV isolated from a Pygmy in Cameroon is related but distinct from the known Central African type. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995; 11:1529-31.

Cheng H, Ren T, Sun SC. New insight into the oncogenic mechanism of the retroviral oncoprotein Tax. *Protein Cell.* 2012; 3: 581-9.

Chiaromonte MG, Cheever AW, Malley JD, Donaldson DD, Wynn TA. Studies of murine schistosomiasis reveal interleukin-13 blockade as a treatment for established and progressive liver fibrosis. *Hepatology.* 2001; 34: 273-82.

Chiaromonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. *J Clin Invest.* 1999; 104: 777-85.

Chiaramonte MG, Mentink-Kane M, Jacobson BA, Cheever AW, Whitters MJ, Goad ME, et al. Regulation and function of the interleukin 13 receptor alpha 2 during a T helper cell type 2-dominant immune response. *J Exp Med.* 2003; 197: 687-701.

Chiaramonte MG, Schopf LR, Neben TY, Cheever AW, Donaldson DD, Wynn TA. IL-13 is a key regulatory cytokine for Th2 cell-mediated pulmonary granuloma formation and IgE responses induced by *Schistosoma mansoni* eggs. *J Immunol.* 1999; 162: 920-30.

Chiavetta, J.A., Escobar, M., Newman A., He, Y., Driezen, P., Deeks, S., Hone, D., O'Brien, S., Sher, S.. Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in blood donors in Canada, 1990-2000. *CMAJ.* 2003; 169: 767-73.

Chieffi PP, Chiattoni CS, Feltrim EN, Alves RC, Paschoalotti MA. 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.* 2000; 95: 711-2.

Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet.* 2000; 355: 819-26.

Choudhary G, Ratner L. The HTLV-1 hbx antisense gene indirectly promotes tax expression via down-regulation of p30(II) mRNA. *Virology.* 2011; 410: 307-15.

Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 725-30.

Ciminale V, Rende F, Bertazzoni U, Romanelli MG. HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses with distinct oncogenic properties. *Front Microbiol.* 2014; 5: 398.

Ciminale V, Zotti L, D'agostino DM, Ferro T, Casareto L, et al. Mitochondrial targeting of the p13II protein coded by the x-II ORF of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Oncogene.* 1999; 18: 4505-14.

Clerc I, Polakowski N, André-Arpin C, Cook P, Barbeau B, Mesnard JM, et al. An Interaction between the Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Basic Leucine Zipper Factor (HBZ) and the KIX Domain of p300/CBP Contributes to the Down-regulation of Tax-dependent Viral Transcription by HBZ. *J Biol Chem.* 2008; 283: 23903-13.

Clyti E, Reynier C, Couppie O, Kazanji M, Sainte-Marie D, Prevost G, et al. Infective dermatitis and recurrent strongyloidiasis in a child. *Ann Dermatol Venereol*. 2004; 131: 191-3.

Cockerell GL, Rovnak J, Green PL, Chen IS. A deletion in the proximal untranslated pX region of human T-cell leukemia virus type II decreases viral replication but not infectivity in vivo. *Blood*. 1996; 87: 1030-5.

Coelho KC. Aquisição de conhecimento para construção de ontologias: um estudo no domínio das ciências da vida. Belo Horizonte. Dissertação [Mestrado Escola de Ciência da Informação] - Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.

Coelho-Dos-Reis JG, Gomes OA, Bortolini DE, Martins ML, Almeida MR, Martins CS, et al. Evaluation of the effects of Quercetin and Kaempferol on the surface of MT-2 cells visualized by atomic force microscopy. *J Virol Methods*. 2011; 174: 47-52.

Coelho-dos-Reis JG, Martins-Filho OA, de Brito-Melo GE, Gallego S, Carneiro-Proietti AB, Souza JG; et al. Performance of IgG and IgG1 anti-HTLV-1 reactivity by an indirect immunofluorescence flow cytometric assay for the identification of persons infected with HTLV-1, asymptomatic carriers and patients with myelopathy. *J Virol Methods*. 2009; 160: 138-48.

Coelho-dos-Reis JG, Passos L, Duarte MC, Araújo MG, Campi-Azevedo AC, Teixeira-Carvalho A, et al. Immunological profile of HTLV-1-infected patients associated with infectious or autoimmune dermatological disorders. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7: e2328.

Coelho-dos-Reis JG, Rocha RD, Brito-Melo GE, Ribas JG, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, et al. Evaluation of the performance of immunological parameters as indicators for clinical progression of chronic HTLV-1 infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40: 29-36.

Coffin J, Hughes SH & Varmus HE. In: *Retroviruses*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997

Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):190-7.

Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. 1992;42(8):1635-6

Collins ND, Newbound GC, Albrecht B, Beard JL, Ratner L, Lairmore MD. Selective ablation of human T-cell lymphotropic virus type 1 p12I reduces viral infectivity in vivo. *Blood*. 1998; 91: 4701-7.

Conselho Nacional de Saúde. Coletânea de normas para o controle social no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Cook JA, Grey D, Burke J, Cohen MH, Gurtman AC, Richardson JL, et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health*. 2004; 94: 1133-40.

Cook LB, Elemans M, Rowan AG, Asquith B. HTLV-1: Persistence and pathogenesis. *Virology*. 2013; 435: 131-40.

Cooke A, Tonks P, Jones FM, O'Shea H, Hutchings P, Fulford AJ, et al. Infection with *Schistosoma mansoni* prevents insulin dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. *Parasite Immunol*. 1999; 21: 169-76.

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

Coral LC, de Queiroz LP, Grzesiuk AK. Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-I: relato de dois casos diagnosticados em Florianópolis, Santa Catarina. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56: 120-2.

Cordoliani F, Gessain A, Vignon-Pennamen MD, Mouly F, Moulouguet I, Flageul B, et al.. Adult T-cell lymphoma associated with HTLV-1: a familial form. *Ann Dermatol Venereol*. 1998; 125: 708-10.

Cordoliani F, Vasseur E, Baccard M, Fournier S, Feuilhade de Chauvin M, Tancrede E, et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in HTLV1 carrier. *Dermatology*. 1996; 192: 351-2.

Corrêa RB, Vaz BP, Costa MM, Schechter M, Novis S. Prevalência da infecção por HTLV-1/2 em pacientes neurológicos. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: O-046.

Correa-Oliveira R, Golgher DB, Oliveira GC, Carvalho OS, Massara CL, Caldas IR, et al. Infection with *Schistosoma mansoni* correlates with altered immune responses to *Ascaris lumbricoides* and hookworm. *Acta Trop*. 2002; 83: 123-32.

Cortes E, Detels R, Aboulafia D, Li XL, Moudgil T, Alam M, et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high-risk groups in Brazil. *N Engl J Med*. 1989; 320: 953-8.

Costa CM, de Figueiredo EG, Santos TJ, Frota CH, Lobo CC, Santos FJ, et al. Experimental HTLV-I infection and associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 494-7.

Costa CM, Goubau P, Liu HF, Vandamme AM, Cunha FM, Santos TJ, et al. HTLV-negative and HTLV-positive tropical spastic paraparesis in northeastern Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995; 11: 315- 8.

Costa CM, Salgueiro MR, Carton H, Do Vale OC, De Arruda AM. Tropical spastic paraparesis in northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47: 134-8.

Costa CMC, Vale OC, Goubau P, Desmyter J, Carton H. Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (northeastern Brazil). *J Trop Geo Neur*. 1991; 1: 45.

Courouble G, Rouet F, Hermann-Storck C, Nicolas M, Candolfi E, Strobel M, et al. Human T-cell lymphotropic virus Type I association with *Strongyloides stercoralis*: a case control study among Caribbean blood donors from Guadeloupe (French West Indies). *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 3903-4.

Courouble G, Rouet F, Herrmann-Storck C, Nicolas M, Candolfi E, Deloumeaux J, et al. Epidemiologic study of the association between human T-cell lymphotropic virus type 1 and *Strongyloides stercoralis* infection in female blood donors (Guadeloupe, French West Indies). *West Indian Med J*. 2004; 53: 3-6.

Courouce, A.M., Pillonel, J., Lemaire, J.M., Maniez, M. & Brunet, J.B. Sex Ratio of Human T-Lymphotropic Virus type I infection and blood transfusion *Aids*. 1993; 7: 841-7.

Coutinho IJ, Galvão-Castro B, Lima J, Castello C, Eiter D, Grassi MFR. Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) nas atividades de vida diária (AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1. *Acta fisiatrica*. 2011; 18: 6-10.

Covas DT, Kashima S. Complete nucleotide sequences of the genomes of two Brazilian specimens of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV 2). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 19: 689-97.

Cozzi A, Zignego AL, Carpendo R, Biagiotti T, Aldinucci A, Monti M, et al. Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 402-8.

Croda MG, de Oliveira AC, Vergara MP, Bonasser F, Smid J, Duarte AJ, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci*. 2008; 269: 133-7.

Crosby R, Shrier LA, Charnigo R, Sanders SA, Graham CA, Milhausen R, & Yarber WL. (2013). Negative perceptions about condom use among a clinic population: Comparisons by gender, race, and age. *International Journal of STD & AIDS*.

Cruikshank, E.K. A neuropathic syndrome of uncertain origin; review of 100 cases *West Indian Med J*. 1956; 5: 147-58.

Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F. Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol*. 2006; 33: 2300-3.

Cruz MW, Corrêa RB, Puccioni-Sohler M, Novis AS. Electroneuromyography and somatosensory evoked potentials in HTLV-1 associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56: 756-62.

Currer R, Van Duyne R, Jaworski E, Guendel I, Sampey G, Das R, et al. HTLV tax: a fascinating multifunctional co-regulator of viral and cellular pathways. *Front Microbiol*. 2012; 3: 406.

Currie BJ, Carapetis JR. Skin infections and infestations in Aboriginal communities in northern Australia. *Australas J Dermatol*. 2000; 41: 139-43.

Curthoys IS. A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clin Neurophysiol.* 2010; 121: 132-44.

d'Auriol L, Vernant JC, Ouka M, Nérienet E, Buisson G, Neisson-Vernant C, et al. Diagnosis of HTLV-I infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction amplification in Martinique. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1990; 32: 113-6.

da Costa CA, Furtado KC, Ferreira Lde S, Almeida Dde S, Linhares Ada C, Ishak R, et al. Familial Transmission of human T-cell lymphotropic virus: silent dissemination of an emerging but neglected infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: e2272.

da Silva JL, Primo JR, de Oliveira Mde F, Batista Eda S, Moreno-Carvalho O, Farré L, Bittencourt AL. Clustering of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH) in Salvador, Bahia, Brazil. *J Clin Virol.* 2013; 58: 482-5.

Daenke S, Nightingale S, Cruickshank JK, Bangham CR. Sequence variants of human T-cell lymphotropic virus type I from patients with tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia do not distinguish neurological from leukemic isolates. *J Virol.* 1990; 64: 1278-82.

Daisley H, Charles W, Suite M. Crusted (Norwegian) scabies as a pre-diagnostic indicator for HTLV-1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87:295.

Dal Fabbro MM, Cunha RV, Bóia MN, Portela P, Botelho CA, Freitas GM, et al. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008; 41: 148-51.

Dantas L, Netto E, Glesby M, Carvalho EM, Machado P. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotropic vírus type I (HTLV-I). *Int J Dermatol.* 2014; 53: 1098-102.

Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001; 345: 340-350.

de Campos C. Prevalência de Distúrbios Miccionais em Portadores de HTLV-1, Análise Urodinâmica e Carga Proviral. Salvador/Bahia. Monografia [Trabalho de conclusão de curso]. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2011.

de Campos CC, Galvão-Barroso AK, Novais H, Carvalho M, Araújo BL, Boa-Sorte N, et al. Impact of urinary incontinence on the quality of life (QoL) of women living with HTLV-1 in Salvador, Brazil *Retrovirology*. 2014; 11: 17

De Carlo MMRP et al. Trauma, reabilitação e qualidade de vida. *Medicina (Ribeirão Preto)*; 2007; 40: 335-44.

de Castro-Costa CM, Araújo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006; 22: 931-5.

de Castro-Costa CM, Carton H, Goubau P, D'Almeida JA. Brazilian studies on tropical spastic paraparesis: A meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994; 52: 585-91.

de Castro-Costa CM, Carton H, Goubau P, Figueiredo EG, Giffoni SD. [Tropical spastic paraparesis in the tropics and Brazil. A historical analysis]. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 106-9.

de DM, Jensen MP, Engel J, Turner JA, Hoffman AJ, Cardenas DD. Chronic pain secondary to disability: a review. *Clin J Pain*. 2003; 19: 3-17.

de Jesus AR, Magalhaes A, Miranda DG, Miranda RG, Araujo MI, de Jesus AA, et al. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. *Infect Immun*. 2004; 72: 3391-7.

de Jesus AR, Miranda DG, Miranda RG, Araujo I, Magalhaes A, Bacellar M, et al. Morbidity associated with *Schistosoma mansoni* infection determined by ultrasound in an endemic area of Brazil, Caatinga do Moura. *Am J Trop Med Hyg*. 2000; 63: 1-4.

de Jesus AR, Silva A, Santana LB, Magalhães A, de Jesus AA, de Almeida RP, et al. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. *J Infect Dis*. 2002; 185: 98-105.

De La Fuente C, Santiago F, Chong SY, Deng L, Mayhood T, Fu P, et al. Overexpression of p21waf1 in human T-cell lymphotropic virus type 1-infected cells and its association with cyclin A/cdk2. *J. Virol.* 2000; 74: 7270-83.

de Lima WM, Esteves FA, Torres Mdo C, Pires ES. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 in blood donors of the Caruaru Blood Center (Hemope). *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013; 35:268-71.

De Lourdes Bastos M, Osterbauer B, Mesquita DL, Carrera CA, Albuquerque MJ, Silva L, et al. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13: 1519-23.

de Oliveira Mde F, Fatal PL, Primo JR, da Silva JL, Batista Eda S, Farré L, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1714-9.

de Oliveira Mde F, Vieira Md, Primo J, Siqueira IC, Carvalho EM, Farré L, et al. Flower cells in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *J Clin Virol.* 2010; 48: 288-90.

de Oliveira MSP, Matutes E, Famadas LC, Schultz TF, Calabro, ML, Nucci M, Andrada-Serpa MJ, Tedder RS, Weiss RA, Catovsky D: Adult T –cell leukaemia/ lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. *Lancet.* 1990; 336-987-90.

de Souza JG, Fonseca FG, Martins-Filho OA, Teixeira-Carvalho A, Martins CP, Carvalho LD, et al. Diagnostic tool based on an HTLV-1-Tax expression system in eukaryotic cells using a poxvirus vector. *J Virol Methods.* 2010; 166: 65-71.

de Thé G, Kazanji M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 191-8.

de Valle AC, Galhardo MC, Leite AC, Araújo AQ, Cuzzi-Maya T, Maceira JP, de Almeida Dobbin J. Adult T-cell leukaemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a Brazilian adolescent. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43: 283-6.

Deguchi HI, Amemiya T. Two Cases of Uveitis with Tubulointerstitial Nephritis in HTLV-1 Carriers. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47: 372-8.

Dejardin E. The alternative NF-kappaB pathway from the biochemistry to biology: pitfalls and promises for future drug development. *Biochem Pharmacol.* 2006; 72: 1161-1179.

Del Guerra FB, Fonseca JLI, Figueiredo VM, Ziff EB, Konkiewitz EC. Human immunodeficiency virus-associated depression: contributions of immuno-inflammatory, monoaminergic, neurodegenerative, and neurotrophic pathways. *J Neurovirol.* 2013; 19: 314-27.

Delaporte, E., Buvé, A., Nzila, N., Goeman, J., Dazza, M.C., Henzel, D., et al. HTLV-I infection among prostitutes and pregnant women in Kinshasa, Zaïre: how important is high-risk sexual behavior? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 8: 511-5.

Demirel G, Yllmaz H, Gençosmanoglu B, Kesiktas N. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1998; 36: 25-8.

Derse D, Mikovits J, Ruscetti F. X-I and X-II open reading frames of HTLV-I are not required for virus replication or for immortalization of primary T-cells in vitro. *Virology.* 1997; 237: 123-8.

Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J.* 2009; 6: 5.

Deschamps R, Béra O, Belrose G, Lezin A, Bellance R, Signate A, et al. Absence of consistent association between human leukocyte antigen-I and -II alleles and human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis risk in an HTLV-1 French Afro-Caribbean population. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 986-90.

Desdouits M, Cassar O, Maisonobe T, Desrames A, Aouba A, Hermine O, et al. HTLV-1-associated inflammatory myopathies: low proviral load and moderate inflammation in 13 patients from West Indies and West Africa. *J Clin Virol.* 2013; 57: 70-6.

Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1376-95.

Dias-Bastos MR, Oliveira CDL, Carneiro-Proietti ABF. Declínio na prevalência e distribuição assimétrica do vírus linfotrópico de células T humanas em doadores de sangue, Estado de Minas Gerais, Brasil, 1993 a 2007. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43.

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000600002

Acessado em 3/06/2015.

DiCaudo DJ, Perniciaro C, Worrell JT, White JW, Cockerell CJ. Clinical and histologic spectrum of human T-cell lymphotropic virus type I-associated lymphoma involving the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 69-76.

Ding W, Albrecht B, Luo R, Zhang W, Stanley JR, Newbound GC, et al. Endoplasmic reticulum and cis-Golgi localization of human T-lymphotropic virus type 1 p12(I): association with calreticulin and calnexin. *J Virol.* 2001; 75: 7672-82.

Ding W, Kim SJ, Nair AM, Michael B, Boris-Lawrie K, Tripp A, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 p12(I) enhances interleukin-2 production during T-cell activation. *J Virol.* 2003; 77: 11027-39.

Dixon AC, Yanagihara ET, Kwock DW, Nakamura JM. Strongyloidiasis associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection in a nonendemic area. *West J Med.* 1989; 151: 410-3.

Domingues RB, Muniz MR, Jorge ML, Mayo MS, Saez-Alquezar A, Chamone DE, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in São Paulo, Brazil: association with blood transfusion. *Am J Trop Med Hyg.* 1997; 57: 56-9.

Domingues RB, Muniz MR, Pinho JRR, Bassit L, Jorge MLC, Saez-Alquezar A, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in São Paulo, Brazil. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 1540-2.

Domínguez MC, Torres M, Tamayo O, Criollo W, Quintana M, Sánchez A, et al. Síndrome autoinmune en la paraparesia tropical espástica/mielopatía asociada a la infección por el virus linfotrópico humano tipo I de la costa pacífica colombiana. *Biomedica.* 2008; 28: 510-22.

- Donegan, E., Busch, M.P., Galleshaw, J.A., Shaw, G.M. & Mosley, J.W. Transfusion of blood components from a donor with HTLV-II infection. The Transfusion Safety Study Group. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 555-6.
- Dooneief G, Marlink R, Bell K, Marder K, Renjifo B, Stern Y, et al. Neurologic consequences of HTLV-II infection in injection-drug users. *Neurology.* 1996; 46: 1556-60.
- dos Santos JI, Lopes MA, Deliège-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995; 37: 343-8.
- Douceron E, Kaidarova Z, Miyazato P, Matsuoka M, Murphy EL, Mahieux R. HTLV- 2 APH-2 expression is correlated with proviral load but APH-2 does not promote lymphocytosis. *J Infect Dis.* 2012; 205: 82-6.
- Doueiri R, Anupam R, Kvaratskhelia M, Green KG, Lairmore MD, Green PL. Comparative host protein interactions with HTLV-1 p30 and HTLV-2 p28: insights into difference in pathobiology of human retroviruses. *Retrovirology.* 2012; 9: 64.
- Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 34: 527-31.
- Dowe G, King SD, Smikle MF, Wynter HH, Chout R, Klaskala W. Prevalence of viral and bacterial sexually transmitted pathogens in Jamaican pregnant women. *West Indian Med J.* 1998; 47: 23-5.
- Dueñas-Barajas E, Bernal JE, Vaught DR, Briceño I, Durán C, Yanagihara R, et al. Coexistence of human T-lymphotropic virus types I and II among the Wayuu Indians from the Guajira Region of Colombia. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992; 8: 1851-5.
- Dumas M, Houinato D, Verdier M, Zohoun T, Josse R, Bonis J, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Benin (West Africa). *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 1991; 7:447-51.
- Duncan J, Rudge P. Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 173-4.

Dungerwalla M. et al. Isolated central nervous system involvement in adult T-cell lymphoma/leukaemia. *Br J Haematol.* 2005; 130: 511-5.

Dunne DW, Butterworth AE, Fulford AJ, Ouma JH, Sturrock RF. Human IgE responses to *Schistosoma mansoni* and resistance to reinfection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87 Suppl 4: 99-103.

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. Stockholm: ECDC; 2015.

[p://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/geographical-distribution-areas-high-prevalence-HTLV1.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/geographical-distribution-areas-high-prevalence-HTLV1.pdf). Acessado em 19/05/2015.

Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 463-6.

Eguchi, K., Nakamura, T., Mine, M., Ida, H., Kawakami, A., Migita, K., et al. HTLV-I associated arthritis: characteristics of an HTLV-I virus infected T cellline from sinovial fluid. *Ann Rheum.* 1992; 51: 673-7.

Ehde DM, Jensen MP, Engel J, Turner JA, Hoffman AJ, Cardenas DD. Chronic Pain Secondary to Disability: A Review. *The Clinical Journal of Pain.* 2003; 19: 3-17.

Ehrlich GD, Greenberg S, Abbott MA. Detection of human T-cell lymphoma/leukemia viruses. In Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ (eds.) *PCR protocols: A guide to methods and applications*, San Diego, California, Academic Press, 1990, pp. 324-36

Ehrlich GD, Poiesz BJ. Clinical and molecular parameters of HTLV-I infection. *Clin Lab Med.* 1988; 8: 65-84.

Ehrlich GD, Andrews J, Sherman MP, Greenberg SJ, Poiesz BJ. DNA sequence analysis of the gene encoding the HTLV-I p21e transmembrane protein reveals inter and intraisolate genetic heterogeneity. *Virology.* 1992; 186: 619-27.

Eide PK. Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1998; 36: 601-12.

Einsiedel L, Cassar O, Bardy P, Kearney D, Gessain A. Variant Human T-cell lymphotropic virus type 1c and adult T-cell leukemia, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19: 1639-41.

Einsiedel L, Spelman T, Goeman E, Cassar O, Arudell M, Gessain A. Clinical Associations of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection in an Indigenous Australian Population. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e2643.

Eiraku N, Monken C, Kubo T, Zhu SW, Rios M, Bianco C, et al. Nucleotide sequence and restriction fragment length polymorphism analysis of the long terminal repeat of human T cell leukemia virus type II. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995; 11:625-36.

Eiraku N, Novoa P, da Costa Ferreira M, Monken C, Ishak R, da Costa Ferreira O, et al. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. *J Virol.* 1996; 70: 1481-92.

Eiraku NC, Monken T, Kubo SW, Zhu M, Rios C, Bianco B. et al. Nucleotide sequence and restriction fragment length polymorphism analysis of the long terminal repeat of human T cell leukemia virus type II. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995; 11: 625-36.

Elliott DE, Li J, Blum A, Metwali A, Qadir K, Urban JF, Jr., et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003; 284: G385-91.

Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B, Lowe J, Roberts GW, Vinters HV. *Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology* 1998; Mosby, London.

el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2002; 123: 476-82.

Endo K, Tsukamoto T. Experimental bystander encephalitis induced by immunization with HTLV-I-producing T-cells in mice. *Acta Neurol Scand.* 1997; 96: 106-13.

Engel WK, Hanna CJ, Misra AK. HTLV-I associated myelopathy. *N Engl J Med.* 1990; 323: 552.

Enose-Akahata Y, Matsuura E, Tanaka Y, Oh U, Jacobson S. Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease. *Retrovirology*. 2012; 9: 16.

Erichsen ES, Viana LG, Faria RMD, Eloi-Santos SM 2009. *Medicina Laboratorial para o Clínico*, p. 577-86.

Erim Y, Tagay S, Beckman M, Bein S, Cicinnati V, Beckebaum S, et al. Depression and protective factors of mental health in people with hepatitis C: a questionnaire survey. *Int J Nurs Stud*. 2010; 47: 342-9.

Estes MC, Sevall JS. Multiplex PCR using real time DNA amplification for the rapid detection and quantification of HTLV I or II. *Mol Cell Probes*. 2003; 17: 59-68.

Etenna SL, Caron M, Besson G, Makuwa M, Gessain A, Mahé A, et al. New insights into prevalence, genetic diversity, and proviral load of human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in pregnant women in Gabon in equatorial central Africa. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 3607-14.

Ethan KD, Nance PW, Bard RJ, Casey AR, Schryvers OI. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med*. 2004; 27: 214-8.

Etoh K, Yamaguchi K, Tokudome S, Watanabe T, Okayama A, Stuver S, Mueller N, et al. Rapid quantification of HTLV-1 provirus load: detection of monoclonal proliferation of HTLV-1 infected cells among blood donors. *Int J Cancer*. 1999; 81: 859-64.

Etzel A, Shibata GY, Rozman M, Jorge ML, Damas CD, Segurado AA. HTLV-1 and HTLV-2 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 26: 185-90.

Facchinetti LD, Araujo AQ, Chequer GL, Azevedo MF, de Oliveira RV, Lima MA. Falls in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Spinal Cord*. 2013; 51: 222-5.

Farmer SE, James M. Contractures in orthopaedic and neurological conditions: a review of causes and treatment. *Disabil Rehabil*. 2001; 23: 549-58.

Farre L, de Oliveira Mde F, Primo J, Vandamme AM, Van Weyenbergh J, Bittencourt AL. Early sequential development of infective dermatitis, human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, and adult T cell leukemia/lymphoma. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 440–2.

Farré L, de Oliveira MdeF, Primo J, Batista E, Bittencourt AL. Infective Dermatitis Associated to HTLV-1 May Represent a Pre-ATL Condition. In Abstracts Book of the 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. International Society of Human Retrovirology, Salvador 2009: 49.

Feigal, E., Murphy, E., Vranizan, K., Bacchetti, P., Chaisson, R., Drummond, J.E. & Blattner, W.A. HTLV-I and HTLV-II in intravenous drug users in San Francisco: risk factors associated with seropositivity. *J Infect Dis*. 1991;164: 36-42.

Felipe L, Gonçalves DU, Santos MA, Proietti FA, Ribas JG, Carneiro-Proietti AB, et al. Vestibular-evoked myogenic potential (VEMP) to evaluate cervical myelopathy in human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; 33: 1180-4.

Felipe L, Kingma H, Lambertucci JR, Carneiro-Proietti AB, Gonçalves DU. Testing the vestibular evoked myogenic potential (VEMP) to identify subclinical neurological alterations in different phases of human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Spine J*. 2013; 13: 397-401.

Felix ER. Chronic neuropathic pain in SCI: evaluation and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014; 25: 545-71.

Feng J, Misu T, Fujihara K, Saito H, Takahashi T, Kohnosu Tet al. Interferon-alpha significantly reduces cerebrospinal fluid CD4 cell subsets in HAM/TSP. *J Neuroimmunol*. 2003; 141: 170-3.

Fernandes MB. Prevalência de lesões dermatológicas em portadores de HTLV-1 em Salvador, Bahia, Brasil. Salvador. Monografia [Trabalho de conclusão de curso] EBMSP; 2011.

Ferraz AC, Gabbai AA, Abdala N, Nogueira RG. Ressonância magnética na mielopatia associada ao HTLV-I; leucoencefalopatia e atrofia medular. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997; 55: 728-36.

Ferreira AS, Costa CM, Dantas IK, Santos Tde J, Costa SB, Câmara CC, et al. Polymyositis in childhood as clinical manifestation associated with HTLV-1. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010; 68: 962-4.

Ferreira AS, Costa VV, Saraiva RA. The incidence of neuropathic pain in patients with myelopathy associated with HTLV-1. Tema livre apresentado no X Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil ocorrido em 26-28 de junho de 2008 no Rio de Janeiro (RJ-Brasil). *Braz J Infect Dis.* 2008; 12.

Ferreira AS, Costa VV, Saraiva RA. The incidence of neuropathic pain in patients with myelopathy associated with HTLV-1. [Tema livre apresentado no X Simpósio Internacional sobre HTLV; 2008 jun 26-28; Rio de Janeiro, Brasil].

Ferreira Júnior OC, Vaz RS, Carvalho MB, Guerra C, Fabron AL, Rosemblit J, et al. Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brazil. *Tranfusion.* 1995; 35: 258-63.

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

Ferreira OC; Vaz RS; Carvalho MB et al. – Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brazil. *Tranfusion.* 1995; 35: 258-63.

Ferrer JF, Esteban E, Dube S, Basombrio MA, Segovia A, Peralta-Ramos M, et al. Endemic infection with the human T lymphotropic virus type IIB in Argentinean and Paraguayan Indians: epidemiology and molecular characterization. *J Infect Dis.* 1996; 174: 944-53.

Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994; 88: 392-4.

- Feuer G, Green PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene*. 2005; 24: 5996-6004.
- Figueiredo Neto I, Mendonça RP, Nascimento CA, Mendes SMD, Sá KN. Fortalecimento Muscular em Pacientes com HTLV-I. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*, Salvador, 2012; 2: 143-55.
- Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG, Botelho CA, Duarte G. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27:719-25.
- Figueiró-Filho EA, Senefonte FR, Lopes AH, de Moraes OO, Souza Junior VG, Maia TL, et al. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV I/ II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40: 181-7.
- Finkelman FD, Shea-Donohue T, Goldhill J, Sullivan CA, Morris SC, Madden KB, et al. Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. *Annu Rev Immunol*. 1997; 15: 505-33.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
- Fireman M, Indest DW, Blackwell A, Whitehead AJ, Hauser P. Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 286-91.
- Fisher RI; Mauch PM; Harris NL; Friedberg JA. Non-Hodgkin's Lymphomas. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS. *Cancer – Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia(7th ed). Lippincott Williams & Wilkins. 2005; pp 1957-1997.
- Fiuza de Melo FA. *Epidemiologia da tuberculose*. Tuberculose. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. Cap2, p 23.
- Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012; 19: 301-6.

- Forbi1 JC, Odetunde AB. Human T-cell lymphotropic virus in a population of pregnant women and commercial sex workers in South Western Nigeria. *Afr Health Sci.* 2007; 7: 129-32.
- Forrester JV. Uveitis: pathogenesis. *Lancet.* 1991; 338 1498-501.
- Fort JA, Graham-Pole J, Mottshaw G. Adult-type T-cell lymphoma in an adolescent with human T-lymphotropic virus type I seropositivity. *Med Pediat Oncol.* 1989; 17: 236-8.
- Foucan L, Genevier I, Lamaury I, Strobel M. [Aseptic purulent meningitis in two patients co-infected by HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*]. *Med Trop (Mars)* 1997; 57: 262-4.
- Foucar K, Carroll TJ Jr, Tannous R, Peterson L, Goeken JA, Binion S, et al. Nonendemic adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States: report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 1985; 83: 18-26.
- Fouchard, N., Mahe, A., Huerre, M., Fraitag, S., Valensi, F., Macintyre, E., Sanou, F., de The, G. & Gessain, A. (). Cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, Sezary syndrome and ATL in Mali, West Africa: a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. *Leukemia.* 1998; 12: 578-85.
- França NPS. Incidência de Tuberculose em uma coorte de indivíduos infectados com o vírus Linfotrópico de Células T humanas tipo 1 (HTLV-1) em Salvador, Brasil: 2002-2012 Tese [Monografia Programa de pos-graduação em medicina e Saude Humana] EBMSP, 2014.
- Franchini G, Streicher H. Human T-cell leukemia virus. *Baillieres Clin Haematol.* 1995; 8: 131-48.
- Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood.* 1995; 86: 3619-39.
- Frank C, Akeson WH, Woo SL, Amiel D, Coutts RD. Physiology and therapeutic value of passive joint motion. *Clin Orthop Relat Res.* 1984; 113-25.
- Franzoi AC, Araújo AQ. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord.* 2007; 45: 64-8.

Franzoi AC, Araújo AQ. Disability profile of patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIM). *Spinal Cord*. 2005; 43: 236-40.

Freitas, V., Gomes, I., Bittencourt, A., Fernandes, D. & Melo, A. ATLL in a patient with HTLV-I associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997; 55: 325-8.

Frenzel L, Moura B, Marcais A, Chapdelaine H, Hermine O. HTLV-1-associated arthropathy treated with anti-TNF-alpha agent. *Joint Bone Spine*. 2014; 81: 360-1.

Friedenberg F, Wongpraparut N, Fischer RA, Gubernick J, Zaeri N, Eiger G, et al. Duodenal obstruction caused by *Strongyloides stercoralis* enteritis in an HTLV-1-infected host. *Dig Dis Sci*. 1999; 44: 1184-8.

Fujino R, Kawato K, Ikeda M, Miyakoshi H, Mizukoshi M, Imai J. Improvement of gelatin particle agglutination test for detection of anti-HTLV-I antibody. *Jpn J Cancer Res*. 1991; 82: 367-70.

Fujino T, Nagata Y. HTLV-I transmission from mother to child. *J Reprod Immunol*. 2000; 47: 197-206.

Fujiyoshi T, Li HC, Lou H, Yashiki S, Karino S, Zaninovic V, et al. Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II carriers among native ethnic groups in South America. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999; 15: 1235-9.

Fukui T, Sugita K, Ichikawa H, Negishi A, Kasai H, Tsukagoshi H. Human T lymphotropic virus type I associated myelopathy and myasthenia gravis: a possible association? *Eur Neurol*. 1994; 34: 158-61.

Fukunishi I, Matsumoto T, Negishi M, Hayashi M, Hosaka T, Moriya H. Somatic complaints associated with depressive symptoms in HIV-positive patients. *Psychother Psychosom*. 1997; 66: 248-51.

Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2005; 19: 829-34.

Fukushima Y, Lewis MJ, Monken C, Komuro K, Kusagawa S, Sato H, et al. Identification and molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus type II infections in intravenous drug abusers in the former South Vietnam. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998; 14: 537-40.

Fulk LJ, Kane BE, Phillips KD, Bopp CM, Hand GA. Depression in HIV-infected patients: allopathic, complementary, and alternative treatments. *J Psychosom Res*. 2004; 57: 339-51.

Fundação Hemominas, Coordenação Municipal de DST/Aids/Hepatites virais/SMSA-BH. Manejo clínico HTLV. Belo Horizonte, MG: Secretaria Municipal de Saúde. 2013.

Furihata M, Ido E, Iwata J, Sonobe H, Ohtsuki Y, Takata J, et al. Adult T cell leukemia/Lymphoma with massive involvement of cardiac muscle and valves. *Pathol Int*. 1998; 48: 221-4.

Furtado KC, Costa CA, Ferreira Lde S, Martins LC, Linhares Ada C, Ishikawa EA, et al. Occurrence of strongyloidiasis among patients with HTLV-1/2 seen at the outpatient clinic of the Núcleo de Medicina Tropical, Belém, State of Pará, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013; 46: 241-3.

Furtado Mdos S, Andrade RG, Romanelli LC, Ribeiro MA, Ribas JG, Torres EB, et al. Monitoring the HTLV-1 proviral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. *J Med Virol*. 2012; 84: 664-71.

Furukawa K, Furukawa K, Shiku H. Alternatively spliced mRNA of the pX region of human T lymphotropic virus type I proviral genome. *FEBS Lett*. 1991; 295: 141-5.

Furukawa Y, Saito M, Matsumoto W, Usuku K, Tanaka Y, Izumo S, et al. Different cytokine production in tax-expressing cells between patients with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and asymptomatic HTLV-I carriers. *J Infect Dis*. 2003; 187: 1116-25.

Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, Izumo S, Nakagawa M, Osame M. 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.* 2000; 182: 1343-9.

Furuya T, Nakamura T, Goto H, Shirabe S, Nomata K, Kitaoka T, et al. HTLV-I-associated myelopathy associated with multi-organ inflammatory disease: a case report. *J Neurol Sci.* 1998; 157: 109-12.

Gabbai AA, Bordin JO, Vieira-Filho JP, Kuroda A, Oliveira AS, Cruz MV, et al. Selectivity of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1993; 49: 664-71.

Gabbai AA, Wiley CA, Oliveira AS, Smith R, Schmidt B, Nobrega JA, et al. Skeletal muscle involvement in tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. *Muscle Nerve.* 1994; 17: 923-30.

Gabet AS, Kazanji M, Couppie P, Clity E, Pouliquen JF, Sainte-Marie D, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma-like human T-cell leukemia virus-1 replication in infective dermatitis. *Br J Haematol.* 2003; 123: 406-12.

Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* 2000; 19: 4954-60.

Galego S, Mangano A, Gastaldello R, Sen L, Medeot S. Usefulness of a Nested-polymerase chain reaction for molecular diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I/II. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99: 377-80.

Galetto LR, Lunge VR, Béria JU, Tietzmann DC, Stein AT, Simon D. Short communication: Prevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus infection in Southern Brazilian HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014; 30: 907-11.

Galimberti R, Pontón A, Zaputovich FA, Velasquez L, Galimberti G, Torre A, et al. Disseminated strongyloidiasis in immunocompromised patients--report of three cases. *Int J Dermatol.* 48: 975-8.

Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene*. 2005; 24: 5926-30.

Gallo RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2005; 2: 17.

Gallo, R.C. Summary of recent observations on the molecular biology of RNA tumor viruses and attempts at application to human leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1973; 60: 80-7.

Galvão-Castro AV, Boa-Sorte N, Kruschewsky RA, Grassi MF, Galvão-Castro B. 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*. 2012; 21: 1545-50.

Galvão-Castro B, Alcântara LCJ, Grassi MFR, Mota-Miranda ACA, Queiroz ATL, Rego FFA. htlv-i epidemiology and origin in salvador, state of bahia: the city with the highest prevalence of this infection in brazil. *Gazeta Médica da Bahia* 2009; 79: 1:3-10.

Galvão-Castro B, Loures L, Rodriques LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997; 37: 242-3.

Gascón MR, Capitão CG, Casseb J, Nogueira-Martins MC, Smid J, Oliveira AC. Prevalence of anxiety, depression and quality of life in HTLV-1 infected patients. *Braz J Infect Dis*. 2011; 15: 578-82.

Gasmi M, Farouqi B, d'Incan M, Desgranges C. Long terminal repeat sequence analysis of HTLV type I molecular variants identified in four north African patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1994; 10: 1313-5.

Gastaldello R, Iñiguez AM, Otsuki K, Lamas G, Balangero M, Barbas MG, et al. HTLV type 1 genetic types among native descendants in Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24: 1139-46.

Gastaldello, R., Hall, W.W. & Gallego, S. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: an overview. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 35, 2004; 301-8.

Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol.* 2002; 76: 12813-22.

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461: 399-401.

Genta RM, Douce RW, Walzer PD. Diagnostic implications of parasite-specific immune responses in immunocompromised patients with strongyloidiasis. *J Clin Microbiol.* 1986;23(6):1099-103.

Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Rev Infect Dis.* 1989; 11: 755-67.

Gerard Y, Lepere JF, Pradinaud R, Joly F, Lepelletier L, Joubert M, et al. Clustering and clinical diversity of adult T-cell leukemia/ lymphoma associated with HTLV-I in a remote black population of French Guiana. *Int J Cancer.* 1995; 60: 773-6.

Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med.* 1992; 117: 933-46.

Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, de Thé G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2: 407-9.

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

Gessain A, Boeri E, Yanagihara R, Gallo RC, Francini G. Complete nucleotide sequence of a highly divergent human T-cell leukemia (lymphotropic) virus type I (HTLV-I) variant from Melanesia: genetic and phylogenetic relationship to HTLV-I strains from other geographical regions. *J Virol.* 1993; 67:1015-23.

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

Gessain A, de Thé G. What is the situation of human T cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) in Africa? Origin and dissemination of genomic subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 228-35.

Gessain A, Gallo RC, De Thé, G. molecular epidemiology of human and simian T cell leukemia/lymphoma virus type I. *J Acq Imm Def Synd and Hum Retrov.* 1992; 13: 132-45.

Gessain A, Gallo RC, Franchini G. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virology.* 1992; 66: 2288-95.

Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med.* 1992; 117: 933-46.

Gessain A, Maucière P, Froment A, Biglione M, Le Hesran JY, Tekaia F, et al. Isolation and molecular characterization of a human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II), subtype B, from a healthy Pygmy living in a remote area of Cameroon: an ancient origin for HTLV-II in Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92: 4041-5.

Gessain A, Rua R, Betsem E, Turpin J, Mahieux R. HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. *Virology.* 2013; 435: 187-99

Gessain A, Yanagihara R, Franchini G, Garruto RM, Jenkins CL, Ajdukiewicz AB, et al. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88: 7694-8.

Gessain A. Epidemiology of HTLV-1 and associated diseases. In *Human T-cell lymphotropic virus* (ed. P. Hollsberg & D.A. Hafler), pp. 34-64. John Wiley and Sons, New York, NY, 1996.

Gessain A, Yanagihara G, Franchini G, Garruto RM, Jenkins CL, Ajdukiewicz AB, et al. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991; 88: 7694-8.

- Gessain A, de Thé, G. What is the situation of HTLV-II in Africa? Origin and dissemination of genomic subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13 Suppl 1, S228-35.
- Giam CZ, Jeang KT. HTLV-1 Tax and adult T-cell leukemia. *Front Biosci.* 2007; 12: 1496-507.
- Gibbs, W.N., Lofters, W.S., Campbell, M., Hanchard, B., LaGrenade, L., Cranston, B. & Hedriks, J. Non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and its relation to ATLL. *Ann Intern Med.* 1987; 106: 361-8.
- Gilbert DT, Morgan O, Smikle MF, Simeon D, Barton EN. HTLV-1 associated polymyositis in Jamaica. *Acta Neurol Scand.* 2001; 104: 101-4.
- Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Liebman HA, Bernstein-Singer M, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *The New England journal of medicine.* 1995; 332: 1744-8.
- Gioseffi ON, Nucifora E, Fantl D, Dufour C, Milone J, Di Paolo HD. Leucemia-linfoma T del adulto HTLV-I positiva en Argentina. *Sangre.* 1995; 40: 421-4.
- Godoy AJ, Kira J, Hasuo K, Goto I. Characterization of cerebral white matter lesions of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in comparison with multiple sclerosis and collagen-vasculitis: a semiquantitative MRI study. *J Neurol Sci.* 1995; 133: 102-11.
- Goedert JJ, Li HC, Gao XJ, Chatterjee N, Sonoda S, Biggar RJ, et al. Risk of human T-lymphotropic virus type I-associated diseases in Jamaica with common HLA types. *Int J Cancer.* 2007; 121: 1092-7.
- Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005; 27: 431-8.
- Goldhill J, Morris SC, Maliszewski C, Urban JF, Jr., Funk CD, Finkelman FD, et al. Interleukin-4 modulates cholinergic neural control of mouse small intestinal longitudinal muscle. *Am J Physiol.* 1997; 272: G1135-40.

- Golub ET, Astemborski JA, Hoover DR, Anthony JC, Vlahov D, Strathdee SA. Psychological distress and progression to AIDS in a cohort of injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32:429-34.
- Gomes I, Melo A, Proietti FA, Moreno-Carvalho O, Loures LA, Dazza MC, et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection in neurological patients in Salvador, Bahia, Brazil. *J Neurol Sci*. 1999; 165: 84-9.
- Gomes I, Nascimento MH, Moreno-Carvalho OA, Melo A. Lymphomatous meningoencephalitis in a patient with HAM/TSP. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995; 53: 123-5.
- Gonzalez TT, Sabino EC, Murphy EL, Chen S, Chamone DA, McFarland W. Human immunodeficiency virus test-seeking motivation in blood donors, São Paulo, Brazil. *Vox Sang*. 2006 ; 90: 170-6.
- Gonçalves C. et al. Polipose linfomatosa múltipla. *J Port Gastreterol*. 2006; 13: 191-5.
- Gonçalves DU, Felipe L, Carneiro-Proietti AB, Guedes AC, Martins-Filho OA, Lambertucci JR. Myelopathy and adult T-cell leukemia associated with HTLV-1 in a young patient with hearing loss as the initial manifestation of disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42: 336-7.
- Gonçalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti AB, Lambertucci JR. HTLV-I associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-1 associated lymphoma. *Braz J Infect Dis*. 2000; 4: 100-2.
- Gonçalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti AB, Pinheiro SR, Catalan-Soares B, Proietti FA, et al. Simultaneous occurrence of HTLV-I associated myelopathy, uveitis and smouldering adult T cell leukaemia. *Int J STD AIDS*. 1999; 10: 336-7.
- Gonçalves DU, Guedes AC, Proietti AB, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-1. *Am J Trop Med Hyg*. 2003; 68: 562-5.
- Gonçalves DU, Proietti FA, Barbosa-Stancioli EF, Martins ML, Ribas JG, Martins-Filho OA, et al. HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) inflammatory network. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2008; 7: 98-107.

Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 577-89.

Gonçalves DU. Manifestações dermatológicas em doadores de sangue com sorologia alterada para o vírus linfotrófico humano de células T- tipo 1 em Minas Gerais, Brasil. Belo Horizonte. Tese Universidade Federal de Minas Gerais; 2000.

Gonçalves N, Araújo THA, Rego F, Alcantara LC, Galvão-Castro B. Identificação e caracterização do HTLV no estado da Bahia. In: Anais do XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil. 2011, Jul; Olinda, Pernambuco. p.3.

Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 58: 181-7.

Goon PK, Igakura T, Hanon E, Mosley AJ, Asquith B, Gould KG, et al. High circulating frequencies of tumor necrosis alpha- and interleukin-2-secreting human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) -specific CD4+ T-cells in patients with HTLV-1-associated neurological disease. *J Virol.* 2003; 77: 9716-22.

Goto H, Mochizuki M, Yamaki K, Kotake S, Usui M, Ohno S. Epidemiological survey of intraocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2007; 51: 41-4.

Goto K, Saeki K, Kurita M, Iijima Y, Miyake A, Ohno S. HTLV-I seroprevalence in patients with undefined uveitis in central Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 1994; 38: 175-7.

Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme AM, Cairampoma R, et al. Clinical characteristics of patients in Peru with human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 939-44.

Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60: 146-9.

Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 507-11.

Gout O, Gessain A, Bolgert F, Saal F, Tournier-Lasserre E, Lasneret J, et al. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type-I: a clinical, serologic, and immunovirologic study of ten patients in France. *Arch Neurol.* 1989; 46: 255-60.

Gout O, Gessain A, Iba-Zizen M, Kouzan S, Bolgert F, de Thé G, et al. The effect of zidovudine on chronic myelopathy associated with HTLV-I. *J Neurol.* 1991; 238: 108-9.

Gout O, Baulac M, Gessain A, Semah F, Saal F, Périès J, et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection during cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 1990; 322: 383-8.

Grant C, Barmak K, Alefantis T, Yao J, Jacobson S, Wigdahl B. Human T cell leukemia virus type I and neurologic disease: events in bone marrow, peripheral blood, and central nervous system during normal immune surveillance and neuroinflammation. *J. Cell Physiol.* 2002; 190: 133-59.

Grassi F, Souza C, Brodskin C, Clartencio J, Barbosa G, Galvão-Castro B, Brites C. Decrease of myeloid and plasmacytoid DC subsets from HIV/HTLV co-infected patients are not correlated to HIV viral load. 12th. Intl. Conference on Human retroviruses: HTLV and related viruses. Montego Bay, Jamaica, June 22-25. (Abst. P64).

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

Green PL, Ross TM, Chen IS, Pettiford S. Human T-cell leukemia virus type II nucleotide sequences between env and the last exon of tax/rex are not required for viral replication or cellular transformation. *J Virol.* 1995; 69: 387-94.

Greenberg SJ, Jacobson S, Waldmann TA, McFarlin DE. Molecular analysis of HTLV-I proviral integration and T-cell receptor arrangement indicates that T-cells in tropical spastic paraparesis are polyclonal. *J Infect Dis.* 1989; 159: 741-4.

Greten TF, Slasky JE, Kubota R, Soldan SS, Jaffee EM, Leist TP, 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. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95: 7568-73.

Greve, J. M. A.; Casalis, M. E. P.; Barros Filho, T.E.P. de. Diagnóstico e tratamento da lesão da medula espinhal. São Paulo: Roca. 2001; 400.

Grindstaff P, Gruener G. The Peripheral Nervous System Complications of HTLV-1 Myelopathy (HAM/TSP) Syndromes. *Semin Neurol.* 2005; 25: 315-27.

Grossman ME, Pappert AS, Garzon MC, Silvers DN. Invasive *Trychophyton rubrum* infection in the immunocompromised host: report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33:315-8.

Grossman WJ, Ratner L. Transgenic mouse models for HTLV-I infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 162- 9.

Grove DI. Human strongyloidiasis. *Adv Parasitol.* 1996; 38: 251-309.

Gualco G, Klumb CE, Barber GN, Weiss LM, Bacchi CE. Pediatric lymphomas in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2010; 65: 1267-77.

Gudo, E.S., Abreu, C.M., Mussá, T., Augusto, A.R., Otsuki, K., Chambo, E., Amade, N., Tanuri, A., Ferreira Jr, O.C., Jani, I.V. Serologic and molecular typing of Human T-lymphotropic vírus among blood donors in Maputo City, Moçambique. *Transfusion.* 2009; 49: 1146-50.

Guerreiro JB, Porto MA, Santos SB, Lacerda L, Ho JL, Carvalho EM. Spontaneous neutrophil activation in HTLV-1 infected patients. *Braz J Infect Dis.* 2005; 9: 510-4.

Guiltinan AM, Kaidarova Z, Behan D, Marosi C, Hutching S, Kaiser M, et al. Major depression and generalized anxiety disorder among human T-lymphotropic virus Types I- and II-infected former blood donors. *Transfusion*. 2013; 53:60-8.

Guiltinan AM, Murphy EL, Horton JA, Nass CC, McEntire RL, Watanabe K. Psychological distress in blood donors notified of HTLV-I/II infection. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *Transfusion*. 1998; 38: 1056-62.

Guimarães de Souza V, Lobato Martins M, Carneiro-Proietti AB, Januário JN, Ladeira RV, Silva CM, et al. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45: 159-62.

Guimarães ML, Bastos FI, Telles PR, Galvão-Castro B, Diaz RS, Bongertz V, et al. Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. *J Clin Virol*. 2001. 21: 143-51.

Guy S, Mehta S, Leff L, Teasell R, Loh E. Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. *Spinal Cord*. 2014; 52, 89-96.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica*. 12.ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2011.

Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJ, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature*. 1991; 349: 243-5.

Hahn BH, Shaw GM, Popovic M, Lo Monaco A, Gallo RC, Wong-Staal F. Molecular cloning and analysis of a new variant of human T-cell leukemia virus (HTLV-ib) from an African patient with adult T-cell Leukemia-lymphoma. *Int J Cancer*. 1984; 34: 613-8.

Hain TC, Ramaswamy TS, Hillman MA. Anatomia e fisiologia do sistema vestibular normal. In: Herdman, SJ. *Reabilitação vestibular 2ª ed*. Ed Manole, 2002.

Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Lacave J, Berlet F, Teron-Aboud B, et al. HTLV1 infection and sicca syndrome. *J Fr Ophtalmol*. 1995; 18: 597-602.

Hakre S, Manak MM, Murray CK, Davis KW, Bose M, Harding AJ, et al. Transfusion-transmitted human T-lymphotropic virus Type I infection in a United States military emergency whole blood transfusion recipient in Afghanistan, 2010. *Transfusion*. 2013; 53: 2176-82.

Halin M, Douceron E, Clerc I, Journo C, Ko NL, Landry S, Murphy EL, Gessain A, Lemasson I, Mesnard JM, Barbeau B, Mahieux R. Human T-cell leukemia virus type 2 produces a spliced antisense transcript encoding a protein that lacks a classic bZIP domain but still inhibits Tax2-mediated transcription. *Blood*. 2009; 114: 2427-38.

Hall WW, Ishak R, Zhu SW, Novoa P, Eiraku N, Takahashi H, et al. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II): epidemiology, molecular properties and clinical features of infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13: 204-14.

Hall WW, Kubo T, Lijichi S, Takahashi H, Zhu SW. HTLV-II: emergence of an important newly recognized pathogen. *Seminars Virology*. 1994; 5: 165-78.

Hamasaki S, Nakamura T, Furuya T, Kawakami A, Ichinose K, Nakashima T, et al. Resistance of CD4-positive T lymphocytes to etoposide-induced apoptosis mediated by upregulation of Bcl-xL expression in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol*. 2001; 117: 143-8.

Hanai S, Nitta T, Shoda M, Tanaka M, Iso N, Mizoguchi I et AL. Integration of human T-cell leukemia virus type 1 in genes of leukemia cells of patients with adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. 2004; 95: 306-10.

Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, Fletcher V, Williams E, Cranston B, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet*. 1991; 338: 1593-4.

Hanchard B. Outcomes of early life exposure to human T cell lymphotropic virus type 1. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 542-3.

Hanchard B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13 Suppl 1, S20-5.

Hanchard, B., Gibbs, W.N., Lofters, W., Campbell, M., Williams, E., Williams, N., Jaffe, E., Cranston, B., Panchoosingh, L.D., LaGrenade, L., Wilks, R., Murphy, E., Blattner, W. & Manns, A. Human Retrovirology: HTLV. Blattner, W. A. (ed.). Raven Press: New York. 1990; pp 173-83.

Hanon E, Hall S, Taylor GP, Saito M, Davis R, Tanaka Y, et al. Abundant tax protein expression in CD4+ T cells infected with human T-cell leukaemia virus type I (HTLV-1) is prevented by cytotoxic T lymphocytes. *Blood*. 2000; 95: 1386-92.

Hanon E, Stinchcombe JC, Saito M, Asquith BE, Taylor GP, Tanaka Y, et al. Fratricide among CD8(+) T lymphocytes naturally infected with human T cell lymphotropic virus type I. *Immunity*. 2000;13: 657-64.

Harden RN. Chronic neuropathic pain: mechanisms, diagnosis and treatment. *The Neurologist*. 2005; 11: 111-22.

Hardman, J. G.; Limbird, L. E. (Ed.). Goodman and Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.[data desconhecida] p.1647

Harrington WJ Jr, Sheremata WA, Snodgrass SR, Emerson S, Phillips S, Berger JR. Tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM): treatment with an anabolic steroid danazol. *AIDS Res Hum Retrov*. 1991; 7: 1031-4.

Harrison LH, Quinn TC, Schechter M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. *J Infect Dis*. 1997; 175: 438-40.

Harrison LH, Vaz B, Taveira DM, Quinn TC, Gibbs CJ, de Souza SH, et al. Myelopathy among Brazilians coinfecting with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV. *Neurology*. 1997; 48: 13-8.

Harvey LA, Herbert RD. Muscle stretching for treatment and prevention of contracture in people with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2002; 40: 1-9.

Harvey LA, Lin CW, Glinsky JV, De Wolf A. The effectiveness of physical interventions for people with spinal cord injuries: a systematic review. *Spinal Cord*. 2009; 47: 184-95.

Hasegawa A, Ohashi T, Hanabuchi S, Kato H, Takemura F, Masuda T et al. Expansion of human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) reservoir in orally infected rats: inverse correlation with HTLV-1-specific cellular immune response. *J Virol.* 2003; 77: 2956-63.

Hashiguchi T, Osame M, Arimura K. Skin manifestations in HTLV 1 associated myelopathy (HAM): xerosis and erythema. In: Róman CG, Vernant JC, Osame M (eds) *HTLV-1 and the nervous system.* New York:Allan R Liss; 1989. p 443-8.

Hashimoto F, Kellner R, Kapsner CO. Upper respiratory tract infections increase self-rated hostility and distress. *Int J Psychiatry Med.* 1987; 17:41-7.

Hashimoto K, Higuchi I, Osame M, Izumo S. Quantitative in situ PCR assay of HTLV-1 infected cells in peripheral blood lymphocytes of patients with ATL, HAM/TSP and asymptomatic carriers. *J Neurol Sci.* 1998; 159: 67-72.

Hassan S, Amer S, Zervos M. Tropical spastic paraparesis treated with Combivir (lamivudine-zidovudine). *J Clin Neurosci.* 2013; 20: 759-60.

Hattori T, Koito A, Takatsuki K, Ikematsu S, Matsuda J, Mori H, et al. Frequent infection with human T-cell lymphotropic virus type 1 in patients with AIDS, but not carriers of human immunodeficiency virus type 1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1989; 2: 272-6.

Hattori T, Sakakibara R, Yamanishi T, Yasuda K, Hirayama K. Micturitional disturbance in human T-lymphotropic virus type-1-associated myelopathy. *J Spinal Disord.* 1994; 7: 255-8

Haussen SR, Vecino MC. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: report of the first cases in Rio Grande do Sul, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1995; 53: 608-12.

Hay RJ. Fungal Infections. In: Bos JD ed. *Skin Immune System (SIS): cutaneous immunology and clinical immunodermatology.* 3rd ed. Boca Raton:CCR Press;2005. p.655-67.

Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furusyo N, Yamaji K, Kawakami Y, 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.* 1997; 56: 71-5.

Hendler N, Leahy W. Psychiatric and neurologic sequelae of infectious mononucleosis. *Am J Psychiatry.* 1978; 135: 842-4.

Hering, F. L. O.; Srougi, M. *Urologia: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Roca. 1998; p.556.

Hermine O, Bouscary D, Gessain A, Turlure P, Leblond V, Franck N, et al. Brief report: treatment of adult t-cell leukemia-lymphoma with Zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1749-51.

Hermine O, Dombret H, Poupon J, Arnulf B, Lefrère F, Rousselot P, et al. Phase II trial of arsenic trioxide and alpha interferon in patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J.* 2004; 5: 130-4.

HERN (The HTLV European Research Network). Seroepidemiology of the Human T-cell leukaemia/ lymphoma Viruses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 68-77.

Hidaka M, Inoue J, Yoshida M, Seiki M. Post-transcriptional regulator (rex) of HTLV-1 initiates expression of viral structural proteins but suppresses expression of regulatory proteins. *EMBO J.* 1988; 7: 519-23.

Higuchi I, Hasimoto Kashio N, Izumo S, Inose M, Izumi K, et al. Detection of HTLV-I provirus by in situ polymerase chain reaction in mononuclear inflammatory cells in skeletal muscle of viral carriers with polymyositis. *Muscle Nerve.* 1995; 18: 854-8.

Higuchi M, Tsubata C, Kondo R, Yoshida S, Takahashi M, Oie M, et al. Cooperation of NF- κ B/p100 Activation and the PDZ Domain Binding Motif Signal in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Tax1 but Not HTLV-2 Tax2 Is Crucial for Interleukin-2-Independent Growth Transformation of a T-Cell Line. *J Virol.* 2007; 81: 11900-7.

Hikita S, Sonoda KH, Hijioka K, Fujimoto T, Ito T, Ishibashi T. [Incidence of uveitis in the northern Kyushu region of Japan - comparison between the periods of 1996-2001 and 2003-2008]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2012; 116: 847-55.

Hill SA, Lloyd PA, McDonald S, Wykoff J, Derse D. Susceptibility of human T cell leukemia virus type I to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Infect Dis.* 2003; 188: 424-7.

Hinkelmann-Nédir B. SUBTIPO 2a DO HTLV-2 EM MINAS GERAIS. 2011. Belo Horizonte. Dissertação [Mestrado em Microbiologia] – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.

Hino S, Katamine S, Kawase K, Miyamoto T, Doi H, Tsuji Y, et al. Intervention of maternal transmission of HTLV-1 in Nagasaki, Japan. *Leukemia.* 1994;8: 68-70.

Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 199-203.

Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, Sugiyama H, Amagasaki T, Kinoshita K, et al. Mother to child transmission of human T-cell leukemia virus type 1. *Jpn J Cancer Res.* 1985;76: 474-80.

Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011; 87: 152-66.

Hino S., Katamine, S., Miyata, H., Tsuji, Y., Yamabe, T. & Miyamoto, T. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *Leukemia.* 1997; 11 Suppl 3, 57-9.

Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; 78: 6476-80.

Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, Zaha O, Kinjo N, Hokama A et al. Impairment of host immune response against *strongyloides stercoralis* by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74: 246-9.

Hisada M , Okayama A, Shiori S, Spiegelman DL, Stuver SO, Mueller NE. Risk factors for adult T cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type 1. *Blood.* 1998; 92: 3557-61.

Hisada M, Stuver SO, Okayama A, Mueller NE. Gender difference in skin reactivity to purified protein derivative among carriers of HTLV-I in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 22: 302-7.

Hishizawa M, Imada K, Ishikawa T, Uchiyama T. Kinetics of proviral DNA load, soluble interleukin-2 receptor level and tax expression in patients with adult T-cell leukemia receiving allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 2004; 18:167-9.

Hislop HJ, Montgomery J. Daniels and Worthingham: *Provas e Função Muscular: técnicas de exame manual*. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2008.

Hjelle B, Zhu SW, Takahashi H, Ijichi S, Hall WW. Endemic human T cell leukemia virus type II infection in southwestern US Indians involves two prototype variants of virus. *J Infect Dis*. 1993; 168: 737-40.

Hlela C, Graham N, Bhigjee AI, Taylor GP, Khumalo NP, Mosam A. Human T cell lymphotropic virus type 1- associated infective dermatitis in KwaZulu Natal, South Africa. *BMC Dermatol*. 2013; 13: 11-15.

Hokama A, Tomoyose T, Yamamoto Y, Watanabe T, Hirata T, Kinjo F, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma presenting multiple lymphomatous polyposis. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 6584-8.

Holden CA, Parish WE. Atopic dermatitis. In: Champion RH, Bourton JL, Burns DA, Breathnach SM, ed. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*, 6th ed. London: Blackwell Scientific Publications. 1998; p. 681-708.

Höllsberg P, Hafler DA. What is the pathogenesis of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *Ann Neurol*. 1995; 37: 143-5.

Hollberg P. and D.A. Hafler. *Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection*. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1173-82.

Höllsberg P. Mechanisms of T-cell activation by human T-cell lymphotropic virus type I. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1999; 63: 308-33.

Höllsberg P. Pathogenesis of chronic progressive myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1997; 169: 86-93.

Horiguchi CLF, Damásio MAS, Bastos RHC, Freitas GS, Borowiak DR, Santos MS, outro BRGM, Ferreira ASD, Martins ML, Lopes MSN, Carneiro Proietti ABF. HTLV-1/2 transmission in family groups: possible routes of contamination. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24: S33-9.

Horiguchi CLF, de Souza MA, Reiss DB, Freitas GS, Rafael HC B, Martins ML, Proietti FA, Romanelli LCF, Lopes MSN, Carneiro-Proietti ABF: HTLV-1 and 2 in family groups in Belo Horizonte, Brazil: prevalence and routes of contamination. *etrovirology* 2014, 11:53.

Horwitz MS, Evans CF, McGavern DB, Rodriguez M, Oldstone MB. Primary demyelination in transgenic mice expressing interferon-gamma. *Nat Med.* 1997; 3: 1037-41.

Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. *J Clin Invest.* 2008; 118: 1311-21.

Hotopf MH, Wessely S. Viruses, neurosis and fatigue. *J Psychosom Res.* 1994; 38: 499-514.

Howard AK, Li DK, Oger J. MRI contributes to the differentiation between MS and HTLV-I associated myelopathy in British Columbian coastal natives. *Can J Neurol Sci.* 2003; 30: 41-8.

Hurwitz S. Eczematous Eruptions in childhood. In: *Clinical Pediatric Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1993; p. 45-81.

IASP Task Force on Taxonomy. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage (pp 209-214) *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994. <http://www.iasp-pain.org/>. Last Updated: May 22, 2012.

Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, Schoenbaum EE, Schuman P, Boland RJ, et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive

women: longitudinal analysis from the HIV epidemiology research study. *JAMA*. 2001; 285:1466-74.

Igakura T, Kawahigashi Y, Kanazawa H, Nakagawa M, Osame M. HTLV-I and Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1993; 20: 2175-6.

Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, Bangham CR. Spread of HTLV-1 between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*. 2003; 299: 1713.

Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-1 between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*. 2003; 299: 1713-6.

Igra-Siegman Y, Kapila R, Sen P, Kaminski ZC, Louria DB. Syndrome of hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. *Rev Infect Dis*. 1981; 3: 397-407.

Ijichi S, Eiraku N, Osame M, Izumo S, Kubota R, Maruyama I, et al. Activated T lymphocytes in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). *J Neuroimmunol*. 1989; 25: 251-4.

Ijichi S, Izumo S, Eiraku N, Machigashira K, Kubota R, Nagai M, et al. An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I-infected individuals: a possible pathomechanism of HAM/TSP. *Med Hypotheses*. 1993; 41: 542-7.

Ijichi S, Nakagawa M, Umehara F, Higuchi I, Arimura K, Izumo S, et al. HAM/TSP: recent perspectives in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13: 26-32.

Ijichi S, Osame M. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): recent perspectives. *Intern Med*. 1995; 34: 713-21.

Ijichi S, Ramundo MB, Takahashi H, Hall WW. In vivo cellular tropism of human T cell leukemia virus type II (HTLV-II). *J Exp Med*. 1992; 176: 293-6.

Ijichi S, Zaninovic V, Leon FE, Katahira Y, Sonoda S, et al. Identification of human T-cell leukemia virus type IIb infection in the Wayu, an aboriginal population of Colombia. *Jpn J Cancer Res.* 1993; 84:1215-8.

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

Ikai K, Uchiyama T, Maeda M, Takigawa M. Sezary-like syndrome in a 10-year-old girl with serologic evidence of human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 1351-5.

Ikeda E, Kihara K, Ono A, Hikita N, Mochizuki M, Miyata N. HTLV-1 uveitis in children. *Anais da Eight International Conference on Human Retrovirology: HTLV.* Rio de Janeiro. 9-13 junho 1997; CS25.

Iles JF, Ali AS, Savic G. Vestibular-evoked muscle responses in patients with spinal cord injury. *Brain.* 2004; 127: 1584-92.

Imaizumi Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Hata T, Tomonaga M, Ikeda S. Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ("pré-ATL") in a 20-year follow-up study. *Blood.* 2005; 105: 903-4.

Imamura A, Kitagawa T, Ohi Y, Osame M. Clinical manifestation of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy. *Urol Int.* 1991; 46: 149-53.

Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. *HLA 1991 Vol. 1.* Oxford. Oxford University Press, 1992. pp 1065–220.

Iñiguez AM, Gastaldello R, Gallego S, Otsuki K, Vicente AC. HTLV-1 p12I protein sequences from South America: truncated proteins and common genetic signatures. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006; 22: 466-9.

Iñiguez AM, Gastaldello R, Otsuki K, Balangero M, Costa FC, Remondegui, C et al. Correlation of HTLV-1 Tax Genetic diversity with HTLV-1 Associated

Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis progression and HTLV-1a genotypes in a HTLV-1 Endemic Region in Argentina. *J Med Virology*. 2010.

Iñiguez AM, Otsuki K, Gastaldello R, Gallego S, Vicente AC. HTLV-1a tax gene and long terminal repeat sequences from Argentinean strains reveal disagreement with tax restriction fragment length polymorphism subtyping. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23: 1127-30.

Iñiguez AM, Otsuki K, Magalhaes GP, Silva EA, Vicente AC. Genetic markers on the HTLV-1 p12I protein sequences from Brazilian HAM/TSP patients and asymptomatic HTLV-1 carrier isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005; 21: 580-2.

Inose M, Higuchi I, Yoshimine K, Suehara M, Izumo S, Arimura K, Osame M. Pathological changes in skeletal muscles in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol Sci*. 1992; 101: 73-8.

International continence society standardisation committee: The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1988; 114:115.

Ironson G, O'Cleirigh C, Fletcher MA, et al. Psychosocial factors predict CD4 and viral load change in men and women with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral treatment. *Psychosom Med*. 2005; 67:1013-21.

Isaacs R. Chronic Infectious Mononucleosis. *Blood*. 1948; 3: 858-61.

Ishak R, Harrington Jr WJ, Azevedo VN, Eiraku N, Ishak MOG, Guerreiro JF, Santos SB, Kubo T, Monken C, Alexander S, Hall WW. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 1995; 11: 813-21.

Ishak R, Ishak MO, Azevedo VN, Santos DE, Vallinoto AC, Saraiva JC, et al. Detection of HTLV-IIa blood donors in an urban area of the Amazon Region of Brazil (Belém, PA). *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998; 31: 193-7.

Ishak R, Vallinoto AC, Azevedo VN, Ishak Mde O. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2003; 19: 901-14.

Ishak R, Vallinoto AC, Azevedo VN, Lewis M, Hall WW, Guimarães Ishak MO. Molecular evidence of mother-to-child transmission of HTLV-IIc in the Karararo Village (Kayapo) in the Amazon region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34: 519-25.

Ishida T, Iida S, Akatsuka Y, Ishii T, Miyazaki M, Komatsu H, Inagaki H, et al. The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 7529-39.

Ishikawa T. Current status of therapeutic approaches to adult T-cell leukemia. *Int J Hematol*. 2003; 78: 304-11.

Ishitsuka K, Suzumiya J, Aoki M, Ogata K, Hara S, Tamura K. Therapeutic potential of arsenic trioxide with or without interferon- α for relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2007; 92: 719-20.

Ishitsuka K, Tamura K. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma: past, present, and future. *Eur J Haematol*. 2008; 80: 185-96.

Itoyama T, Chaganti RS, Yamada Y, Tsukasaki K, Atogami S, Nakamura H, et al. Cytogenetic analysis and clinical significance in adult T-cell leukemia/lymphoma: a study of 50 cases from the human T-cell leukemia virus type-1 endemic area, Nagasaki. *Blood*. 2001; 97: 3612-20.

Iwakura Y., Saijo S., Kioka Y, Nakayama-Yamada J, Itagaki K, Tosu M, et al. Autoimmunity induction by human T cell leukemia virus type 1 in transgenic mice that develop chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in humans. *J Immunol*. 1995; 155: 1588-98.

Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E, Takiguchi M, Sato K, Kitajima I, et al. Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science*. 1991; 253:1026-9.

Iwanaga M, Chiyoda S, Kusaba E, Kamihira S. Trends in the seroprevalence of HTLV-1 in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000-2006. *Int J Hematol.* 2009; 90:186-90.

Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood.* 2010; 116:1211-9.

Iwasaki Y, Sawada K, Aiba I, Mukai E, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. Widespread active inflammatory lesions in a case of HTLV-I-associated myelopathy lasting 29 years. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 108:546-51.

Iwasaki Y. Human T-cell leukemia virus type I infection and chronic myelopathy. *Brain Path.* 1993; 3:1-10.

Izumo S, Goto I, Itoyama Y, Okajima T, Watanabe S, Kuroda Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology.* 1996; 46:1016-21.

Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology.* 2000; 20:65-8.

Izumo S, Usuku K, Osame M, et al. In: *HTLV-1 and the Nervous System.* 1988. P. 261.

Izumo S, Usuku K, Osame M, et al. The neuropathology of HTLV-I associated myelopathy in Japan: report of an autopsy case and review of the literature. In Román GC, Vernant JC, Osame M (eds). *HTLV-I and the nervous system.* New York: Alan R. Liss, 1989:261-7.

Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Serological patterns and temporal trends of HTLV-1/2 infection in high-risk populations attending Public Health Units in São Paulo, Brazil. *Journal of Clinical Virology.* 2008;42:149-55.

Jacobson S, Krichavsky M, Flerlage N, Levin M. Immunopathogenesis of HTLV-I associated neurologic disease: massive latent HTLV-I infection in bone marrow of HAM/TSP patients. *Leukemia.* 1997; 11:73-5.

Jacobson S, Shida H, Mcfarlin DE, Fauci AS, Koenig S. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-1 pX in patients with HTLV-1 associated neurological disease. *Nature*.1990; 348: 245-8.

Jacobson S, Zaninovic V, Mora C, Rodgers-Johnson P, Sheremata WA, Gibbs CJ Jr, et al. Immunological findings in neurological diseases associated with antibodies to HTLV-I: activated lymphocytes in tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 1988; 23: S196-200.

Jacobson S. Cellular immune responses to HTLV-I: immunopathogenic role in HTLV-I-associated neurologic disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13: 100-6.

Jacobson S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis*. 2002; 186: 187-92.

Jain P, Manuel SL, Khan ZK, Ahuja J, Quann K, Wigdahl B. DC-SIGN mediates cell-free infection and transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 by dendritic cells. *J Virol*. 2009; 83: 10908-21.

Jainulabdeen J, Ifthikharuddin, Rosenblatt JD. HTLV types I and II. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Ed. London, Churchill Livingstone. 2000. pp. 1862-73.

Jankovic D, Kullberg MC, Noben-Trauth N, Caspar P, Ward JM, Cheever AW, et al. Schistosome-infected IL-4 receptor knockout (KO) mice, in contrast to IL-4 KO mice, fail to develop granulomatous pathology while maintaining the same lymphokine expression profile. *J Immunol*. 1999;163: 337-42.

Jardim-Botelho A, Raff S, Rodrigues Rde A, Hoffman HJ, Diemert DJ, Correa-Oliveira R, et al. Hookworm, *Ascaris lumbricoides* infection and polyparasitism associated with poor cognitive performance in Brazilian schoolchildren. *Trop Med Int Health*. 2008;13: 994-1004.

Jayawardena V, Midha M. Significance of bacteriuria in neurogenic bladder. *Journal of spinal cord medicine*. 2004; 27: 102-5.

Jeang KT, Majone F. Aneuploidogenic and clastogenic DNA damages induced by the HTLV-1 Tax protein. In: *Molecular Pathogenesis of HTLV-1* (Ed. Semmes OJ & Hammarskjöld M-L). Arlington, USA: ABI Professional Publications; 1999, pp: 43-8.

Jeang KT, Widen SG, Semmes OJ 4th, Wilson SH. HTLV-I trans-activator protein, tax, is a trans-repressor of the human beta-polymerase gene. *Science*. 1990; 247: 1082-4.

Jeang KT. Functional activities of the human T-cell leukemia virus type I Tax oncoprotein: cellular signaling through NF-kappa B. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001; 12: 207-17.

Jeffery KJ, Siddiqui AA, Bunce M, Lloyd AL, Vine AM, Witkover AD, et al. The Influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection. *J Immunol*. 2000; 165: 7278-84.

Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, Matsumotos W, Taylor GP, Procter J, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3848-53.

Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life. *Neurology* 2007; 68: 1178-82.

Jensen MP, Hoffman AJ, Cardenas DD. Chronic pain in individuals with spinal cord injury: a survey and longitudinal study. *Spinal Cord*. 2005; 43: 704-12.

Jernigan M, Morcos Y, Lee SM, Dohan FC Jr, Raine C, Levin MC. IgG in brain correlates with clinicopathological damage in HTLV-1 associated neurologic disease. *Neurology*. 2003; 60: 1320-7.

Jin DY, Spencer F, Jeang KT. Human T cell leukemia virus type 1 oncoprotein Tax targets the human mitotic checkpoint protein MAD1. *Cell*. 1998; 93: 81-91.

Johnson JM, Harrod R, Franchini G. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukaemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *Int J Exp Pathol*. 2001; 82: 135-47.

Johnson JM, Nicot C, Fullen J, Ciminale V, Casareto L, Mulloy JC, et al. Free major histocompatibility complex class I heavy chain is preferentially targeted for degradation by

human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 p12(I) protein. *J Virol.* 2001, 75: 6086-94.

Johnson RT. *Viral infections of the nervous system.* 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.

Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, Bertolette DC, Ruscetti FW. Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4(+) T cells. *Nat Med.* 2008; 14: 429-36.

Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis.* 1986; 154: 851-7.

Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982; 218: 571-3.

Kamal SM, Rasenack JW, Bianchi L, Al Tawil A, El Sayed Khalifa K, Peter T, et al. Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific CD4(+) T-cell and cytokine response. *Gastroenterology.* 2001; 121: 646-56.

Kamal SM, Turner B, He Q, Rasenack J, Bianchi L, Al Tawil A, et al. Progression of fibrosis in hepatitis C with and without schistosomiasis: correlation with serum markers of fibrosis. *Hepatology.* 2006; 43: 771-9.

Kamihira S, Dateki N, Sugahara K, Hayashi T, Harasawa H, Minami S, et al. Significance of HTLV-1 proviral load quantification by real-time PCR as a surrogate marker for HTLV-1-infected cell count. *Clin Lab Haematol.* 2003; 25:111-7.

Kanazawa H, Ijichi S, Eiraku N, Igakura T, Higuchi I, Nakagawa M, et al. Behçet's disease and Sjögren syndrome in a patient with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 1993; 119: 121-2.

Kandel, E. R.; Schwartz, J. H.; Jessell, T. M. (Ed.). *Princípios da neurociência.* 4. ed. São Paulo: Manole. 2003; p.1412.

Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A. Double control systems for human T-cell leukaemia virus type 1 by innate and acquired immunity. *Cancer Sci.* 2011; 102: 670-6.

Kannagi M, Ohashi T, Harashima N, Hanabuchi S, Hasegawa A. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends Microbiol.* 2004; 12: 346-52.

Kao SY, Marriott SJ. Disruption of nucleotide excision repair by the human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein. *J Virol.* 1999; 73: 4299-304.

Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, Hermansen S, Roberts C, Lal R, et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus type I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 12: 193-201.

Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990; 3: 1096-101.

Kasahata N, Kawamura M, Shiota J, Miyazawa Y, Suzuki Y, Sugita K. A case of acute type adult T cell leukemia and HTLV-I associated myelopathy who presented meningitis and polyradiculoneuropathy and improved with steroid treatment. *No To Shinkei.* 2000; 52, 1003-6.

Kashanchi F, Brady JN. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. *Oncogene.* 2005; 24: 5938-51.

Kashima S, Alcantara LC, Takayanagui OM, Cunha MA, Castro BG, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Distribution of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) subtypes in Brazil: genetic characterization of LTR and tax region. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006; 22: 953-9.

Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, Kubo N, Kinukawa N, Kashiwagi S, 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.* 2004; 70: 158-63.

Katakura S, Iijima Y, Imagawa T, Tokuhiko E, Nakamura S, Yabuki K, et al. Human T cell lymphotropic virus type I associated uveitis in a child. *Brit J Ophthalmol.*1997; 81: 1016.

Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, Tsuda T. Intermittent high-dose vitamin C therapy in patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*1993; 56: 1213-6.

Katon W, Russo J, Ashley RL, Buchwald D. Infectious mononucleosis: psychological symptoms during acute and subacute phases of illness. *Gen Hosp Psychiatry.* 1999. 21: 21-9.

Katzung, B. G. (Ed.). *Farmacologia: básica e clínica.* 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1998; p.854.

Kawa K, Nishiuchi R, Okamura T, Igarashi H. Eradication of human T-lymphotropic virus type 1 by allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet.* 1998; 352: 1034-5.

Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondo A, et al. HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J Med Virol.* 1992; 38: 138-41.

Kawai, H., Nishida, Y., Takagi, M., Nakamura, S. & Saito, S. HTLV-I associated myelopathy (HAM) with adult T-cell leukemia (ATL) *Rinsho Shinkeigaku.* 1989; 29: 588-92.

Kawamoto K, Hayasaka S. Elevated anti-human T-cell lymphotropic virus type I antibody in serum of patients with retinal vasculitis and uveitis living in Izumo area. *Jpn J Ophthalmol.* 1994; 38: 62-6.

Kayembe K, Goubau P, Desmyter J, Vlietinck R, Carton H. A cluster of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis in Equateur (Zaire): ethnic and familial distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 4-10.

Kazanji M, Gessain A. Human T-cell Lymphotropic Virus types I and II (HTLV-I/II) in French Guiana: clinical and molecular epidemiology. *Cad Saude Publica.* 2003; 19:1227-40.

Kchour G, Tarhini M, Kooshyar MM, El Hajj H, Wattel E, Mahmoudi M, et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood*. 2009; 113: 6528-32.

Kchour G, Makhoul NJ, Mahmoudi M, Kooshyar MM, Shirdel A, Rastin M, et al. Zidovudine and interferon- treatment induces a high response rate and reduces HTLV-1 proviral load and VEGF plasma levels in patients with adult T-cell leukemia from North East Iran. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48: 330-6.

Kehn K, Deng L, de la Fuente C, Strouss K, Wu K, Maddukuri A, et al. The role of cyclin D2 and p21/waf in human T-cell leukemia virus type 1 infected cells. *Retrovirology*. 2004; 1: 6.

Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17: 208-17.

Kendall EA, González E, Espinoza I, Tipismana M, Verdonck K, Clark D, et al. Early neurologic abnormalities associated with human t-cell lymphotropic virus type 1 infection in a cohort of Peruvian children. *J Pediatr*. 2009; 155: 700-6.

Kerepesi LA, Nolan TJ, Schad GA, Lustigman S, Herbert DR, Keiser PB, et al. Human immunoglobulin G mediates protective immunity and identifies protective antigens against larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *J Infect Dis*. 2004; 189: 1282-90.

Khabbaz RF, Onorato IM, Cannon RO, Hartley TM, Roberts B, Hosein B, et al. HTLV- I and II prevalence among intravenous drug users and persons in clinics for sexual transmitted diseases. *N Engl J Med*. 1992; 326: 375-80.

Khan RB, Bertorini TE, Levin MC. HTLV-1 and its neurological complications. *Neurologist*. 2001; 7: 271-8.

Kihara K, Tsuruda M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Miyata N, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 uveitis in children. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997; 101: 538-43.

Kim SJ, Kehrl JH, Burton J, Tendler CL, Jeang KT, Danielpour D, et al. Transactivation of the transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) gene by human T lymphotropic virus

type 1 tax: a potential mechanism for the increased production of TGF-beta 1 in adult T cell leukemia. *J. Exp. Med.* 1990, 172: 121-9.

Kimura, I. HABA – HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1992;30: 787-795.

Kinoshita, K., Hino, S., Amagaski, T., Ikeda, S., Yamada, Y., Suzuyama, J., Momita, S., Toriya, K., Kamihira, S. & Ichimaru, M. Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three seropositive mothers *Gann.*1984; 75: 103-5.

Kira J, Fujihara K, Itoyama Y, Goto I, Hasuo K. Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: MRI analysis and a two year follow-up study after corticosteroid therapy. *J Neurol Sci* 1991; 106: 41-9.

Kira J, Hamada T, Kawano Y, Okayama M, Yamasaki K. An association of human T-cell lymphotropic virus type I infection with vascular dementia. *Acta Neurol Scand.* 1997; 96: 305-9.

Kira J, Koyanagi Y, Hamakado T, Itoyama Y, Yamamoto N, Goto I. HTLV-II in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet.* 1991; 338: 64-5.

Kira J, Koyanagi Y, Yamada T, Itoyama Y, Goto I, Yamamoto N, et al. Increased HTLV-I proviral DNA in HTLV-I associated myelopathy: a quantitative polymerase chain reaction study. *Ann Neurol.* 1991; 29:194-201.

Kirk PD, Witkover A, Courtney A, Lewin AM, Wait R, Stumpf MP, et al. Plasma proteome analysis in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Retrovirology.* 2011; 8: 81.

Kirshblum S.; Campagnolo, D. I.; DeLisa, J. A. (Ed.). *Spinal cord medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002; p.655.

Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011). *J Spinal Cord Med.* 2011; 34: 535-46.

Kishimoto K, Hokama A, Hirata T, Ihama Y, Nakamoto M, Kinjo N, et al. Endoscopic and histopathological study on the duodenum of *Strongyloides stercoralis* hyperinfection.

World J Gastroenterol. 2008;14: 1768-73.

Kisner C, Colby LA. Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas. 2 ed. São Paulo: Manole, 1992.

Kisner C, Colby LA. Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas. 5ª ed. Barueri, SP: Manole; 2009.

Kitajima I, Yamamoto K, Sato K, Nakajima Y, Nakajima T, Maruyama I, et al. Detection of human T cell leukemia virus type I proviral DNA and gene expression in synovial cells in chronic inflammatory arthropathy. J Clin Invest;1991. 88: 1315-22.

Kiwaki T, Umehara F, Arimura Y, Izumo S, Arimura K, Itoh K, et al. The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-I associated myelopathy. J Neurol Sci. 2003; 206: 17-21.

Klaphajone, J.; KitisompraYoonkul, W.; Sriplakit, S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. Archives of physical medicine and rehabilitation. Nov. 2005; 86: 2114-8.

Kobayashi I, Ota K, Yamamoto K, Murakami H, Maruyama S, Kasajima T, Masuda A. Pathological observations in HTLV-I associated myelopathy. Jpn J Psychiatry Neurol. 1989;43: 703-11.

Koenig S, Woods RM, Brewah YA, Newell AJ, Jones GM, Boone E, et al. Characterization of MHC class I restricted cytotoxic T cell responses to tax in HTLV-1 infected patients with neurologic disease. J Immunol. 1993; 151: 3874-83.

Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, et al. Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. J Med Virol. 2010; 82: 668-74.

Kompoliti A, Gage B, Sharma L, Daniels JC. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, Sjögren syndrome, and lymphocytic pneumonitis. *Arch Neurol*. 1996; 53: 940-42.

Komurian F, Pelloquin F, de The G. In vivo genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J Virol*. 1991; 65: 3770-8.

Komuro A, Hayami M, Fujii H, Miyahara S, Hirayama M. Vertical transmission of adult T-cell leukaemia virus. *Lancet* 1983; 1: 240.

Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, et al. Age and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-1 carriers. *Int J Cancer*. 1989; 43: 1061-4.

Koralnik IJ, Boeri E, Saxinger WC, Monico AL, Fullen J, Gessain A, et al. Phylogenetic associations of human and simian T-cell Leukemia/lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J Virol*. 1994; 68: 2693-707.

Koyanagi Y, Itoyama Y, Nakamura N, Takamatsu K, Kira J, Iwamasa T, et al. In vivo infection of human T-cell leukemia virus type I in non-T cells. *Virology*. 1993; 196: 25-33.

Koziel MJ, Dudley D, Wong JT, Dienstag J, Houghton M, Ralston R, et al. Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. *J Immunol*. 1992; 149: 3339-44.

Krämer A, Maloney EM, Morgan OS, Roders-Johnson P, Manns A, Murphy EL, et al. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. *Am J Epidemiol*. 1995; 142: 1212-20.

Krause A, Kamrad T, Burmeister G R. Potential infectious agents in the induction of arthritides. *Curr Opin Rheumatol*. 1996; 8: 203-9.

Kubota R, Fujiyoshi T, Izumo S, Yashiki S, Maruyama I, Osame M, et al. Fluctuation of HTLV-1 proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1-associated myelopathy. *J Neuroimmunol*. 1993; 42: 147-54.

Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M. Degenerate specificity of HTLV-I-specific CD8⁺ T cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* 2003; 101: 3074-81.

Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, Manns A, Jacobson S. HTLV-1 specific IFN-gamma⁺ CD8⁺ lymphocytes correlate with the proviral load in peripheral blood of infected individuals. *J. Neuroimmunol.* 2000; 102: 208-15.

Kubota T, Miyata A. Successful use of Ketamine for intractable burning pain of HTLV-1-associated myelopathy. *J Pain and Symptom Manage.* 2005; 30: 397-9.

Kuroda Y, Kurohara K, Fujiyama F, Takashima H, Endo C, Matsui M, et al. Systemic interferon-alpha in the treatment of HTLV-I-associated myelopathy. *Acta Neurol Scand.* 1992; 86: 82-6.

Kuroda Y, Matsui M, Takashima H, Kurohara K. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1 increase in cerebrospinal fluid, but not in serum, of HTLV-I-associated myelopathy. *J. Neuroimmunol.* 1993; 45: 133-6.

Kuroda Y, Matsui M, Yuki take M, Kurohara K, Takashima H, Takashima Y, et al. Assessment of MRI criteria for MS in Japanese MS and HAM/TSP. *Neurology* 1995; 45: 30-3.

Kuroda Y, Sugihara H. Autopsy report of HTLV-I-associated myelopathy presenting with ALS-like manifestations. *J Neurol Sci.* 1991; 106: 199-205.

Kuroda Y, Takashima H, Endo C, Neshige R, Kakigi R. [Treatment of HTLV-I-associated myelopathy with alpha-interferon and high-dose of gamma-globulin]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1990; 30: 594-8.

Kuroda Y, Takashima H, Ikeda A, Endo C, Neshige R, Kakigi R, et al. Treatment of HTLV-I-associated myelopathy with high-dose intravenous gammaglobulin. *J Neurol.* 1991; 238: 309-14.

Kuroda Y, Yuki take M, Kurohara K, Takashima H, Matsui M. A follow-up study on spastic paraparesis in Japanese HAM/TSP. *J Neurol Sci.* 1995; 132: 174-6.

Kurth R, Bannert N, editors. *Retroviruses: molecular biology, genomics and pathogenesis*. Norfolk, UK: Caster Academic Press; 2010.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33:1444-52.

Kwaan N, Lee TH, Chafets DM, Nass C, Newman B, Smith J, et al. Long-term variations in human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II proviral loads and association with clinical data. *J Infect Dis*. 2006; 194: 1557-64.

Kwee TC; Kwee RM; Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008; 111: 504-16.

La Flamme AC, Ruddenklau K, Backstrom BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun*. 2003; 71: 4996-5004.

La Fuente C, Santiago F, Chong SY, Deng L, Mayhood T, Fu P, Stein D, Denny T, Coffman F, Azimi N, Mahieux R, Kashanchi F. Overexpression of p21 waf1 in human T-cell lymphotropic virus type 1-infected cells and its association with cyclin A/cdk2. *J. Virol*. 2000; 74: 7270-83.

La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet* 1990; 336: 1345-7.

La Grenade L, Manns A, Fletcher V, Derm D, Carberry C, Hanchard B, et al. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. *Arch Dermatol*. 1998; 134: 439-44.

La Grenade L, Morgan C, Carberry C, Hanchard B, Fletcher V, Gray R, et al. Tropical spastic paraparesis occurring in HTLV-1 associated infective dermatitis. Report of two cases. *West Indian Med J*. 1995; 44: 34-5.

La Grenade L, Schwartz RA, Janniger CK. Childhood dermatitis in the tropics: with special emphasis on infection with human T-cell leukemia virus-I. *Cutis*. 1996; 58: 115-8.

La Grenade L, Sonoda S, Miller W, Pate E, Rodgers-Johnson P, Hanchard B, et al. HLA DRB1* DQB1* haplotype in HTLV-1-associated familial infective dermatitis may predict development of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Am J Med Genet* 1996; 61: 37-41.

La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet*. 1990; 336: 1345-7.

La Grenade L. HTLV-1-associated infective dermatitis: past, present and future. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13: 46-9.

La Grenade L. Manifestações dermatológicas do HTLV-1. In: Carneiro-Proietti ABF, ed. HTLV-I/HTLV-II Cadernos Hemominas vol XI. 3ª ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2000; 139-46.

La Rosa AM, Zunt JR, Peinado J, Lama JR, Ton TG, Suarez L, et al. Retroviral infection in Peruvian men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 112-7.

Labanca L, Starling AL, de Sousa-Pereira SR, Romanelli LC, de Freitas Carneiro-Proietti AB, Carvalho LN, et al. Electrophysiological analysis shows dizziness as the first symptom in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015; 31: 649-54

Lairmore MD, Jacobson S, Gracia F, De BK, Castillo L, Larreategui M, et al. Isolation of human T-cell lymphotropic virus type 2 from Guaymi Indians in Panama. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87: 8840-4.

Lal RB, Brodine S, Kazura J, Mbidde-katonga E, Yanagihara R, Roberts C. Sensitivity and specificity of a recombinant transmembrane glycoprotein (rgp21)-spiked western immunoblot for serological confirmation of human T-cell lymphotropic virus type-I and type-II infections. *J Clin Microbiol*. 1992, 30: 296-9.

Lal RB, Buckner C, Khabbaz RF, Kaplan JE, Reyes G, Hadlock K, et al. Isotypic and IgG subclass restriction of the humoral immune responses to human T-lymphotropic virus type-I. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993; 67: 40-9.

- Lal RB, Gondora-Biachi RA, Pardi D, Switzer WM, Goldman I, Lal AF. Evidence for mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type II. *Infect Dis.* 1993;168: 586-91.
- Lalive PH, Allali G, Truffert A. Myasthenia gravis associated with HTLV-I infection and atypical brain lesions. *Muscle Nerve.* 2007; 35: 525-8.
- Lambertucci JR, Leao FC, Barbosa AJ. Gastric strongyloidiasis and infection by the human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36: 541-2.
- Lambertucci JR, Rayes AA, Gerspacher-Lara R. Salmonella-S. mansoni association in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998; 40: 233-5.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
- Landry S, Halin M, Vargas A, Lemasson I, Mesnard JM, Barbeau B. Upregulation of human T-cell leukemia virus type 1 antisense transcription by the viral tax protein. *J. Virol.* 2009; 83: 2048-54.
- Lannes P, et al. Paraparesia Espástica Tropical - Mielopatia associada ao vírus HTLV-1: possíveis estratégias cinesioterapêuticas para a melhora dos padrões de marcha em portadores sintomáticos. *Rev Neuroc.* 2006; 14: 153-60.
- Laperche S, Worms B, Pillonel J; European Network of Transfusion Medicine Societies; Steering Committee. Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang.* 2009; 96: 104-10.
- Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 1972; 107: 458-61.
- Larsen O, Andersson S, da Silva Z, Hedegaard K, Sandstrom A, Naucler A, et al. Prevalences of HTLV-1 infection and associated risk determinants in an urban population in Guinea-Bissau, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr,* 2000; 25: 157-63.

Lauer SA, Fischer J, Jones J, Gartner S, Dutcher J, Hoxie JA. Orbital T-cell lymphoma in human T-cell leukemia virus-I infection. *Ophthalmology*. 1988; 95: 110-5.

Laurentino RV, Lopes IG, Azevedo VN, Machado LF, Moreira MR, Lobato L, et al. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus coinfecting human immunodeficiency virus 1 infected patients in the Amazon region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; 100: 371-6.

Lavorgna A, Harhaj EW. Regulation of HTLV-1 tax stability, cellular trafficking and NF- κ B activation by the ubiquitin-proteasome pathway. *Viruses*. 2014, 6: 3925-43

Leclercq I, Mortreux F, Cavrois M, Leroy A, Gessain A, Wain-Hobson S et al. Host sequences flanking the human T-cell leukemia virus type 1 provirus in vivo. *J Virol*. 2000; 74: 2305-12.

Lee H, Swanson P, Shorty VS, Zack JA, Rosenblatt JD, Chen IS. High rate of HTLV-II infection in seropositive i.v. drug abusers in New Orleans. *Science*. 1989; 244: 471-5.

Lee H, Idler KB, Swanson P, Aparicio JJ, Chin KK, Lax JP, et al. Complete nucleotide sequence of HTLV-II isolate NRA: comparison of envelope sequence variation of HTLV-II isolates from U.S. blood donors and U.S. and Italian i.v. drug users. *Virology*. 1993; 196: 57-69.

Lee HH, Weiss SH, Brown LS, Mildvan D, Shorty V, Saravolatz L & Chu A. Patterns of HIV-1 and HTLV-I/II in drug abusers from the middle Atlantic and Central regions of the USA. *J Infect Dis*. 1990; 162, 347-52.

Lee SH; WIERNIK PH. Adult T-cell leukemia/lymphoma presenting with bilateral hearing loss. *Medical Oncology, Houndmills*. 2007; 24: p. 109-113.

Lee SJ, Lee JS, Shin MG, Tanaka Y, Park DJ, Kim TJ, et al. Detection of HTLV-1 in the labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: a distinct clinical subgroup? *J Rheumatol*. 2012; 39: 809-15.

Lee SM, Morcos Y, Jang H, Stuart JM, Levin MC. HTLV-1 induced molecular mimicry in neurological disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005; 296: 125-36.

Lee TH, Chafets DM, Busch MP, Murphy EL. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. *J Clin Virol.* 2004; 31: 275-82.

Lee TH, Coligan JE, Sodroski JG, Haseltine WA, Salahuddin SZ, Wong-Staal F, et al. Antigens encoded by the 3' - terminal region of human T-cell leukemia virus: evidence for a functional gene. *Science.* 1984; 226: 57- 61.

Leite AC, Mendonça GA, Serpa MJ, Nascimento OJ, Araújo AQ. Neurological manifestations in HTLV-I-infected blood donors. *J Neurol Sci.* 2003; 214: 49-56.

Leite AC, Silva MT, Alamy AH, Afonso CR, Lima MA, Andrada-Serpa MJ, et al. Peripheral neuropathy in HTLV-I infected individuals without tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol.* 2004; 251: 877-81.

Leite ACCB, Brandão CO, Dultra SV, Araújo AQC. Alterações liquóricas na mielopatia associada ao HTLVI (MAH). *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: P-039.

Lemasson I, Lewis MR, Polakowski N, Hivin P, Cavanagh MH, Thèbault S et al. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Bzip protein interacts with the cellular transcription factor CREB to inhibit HTLV-1 transcription. *J Virol.* 2007; 81: 1543-53.

Lemasson I, Robert-Hebmann V, Hamaia S, Duc Dodon M, Gazzolo L, Devaux C. Transrepression of Ick gene expression by human T-cell leukemia virus type I-encoded p40tax. *J. Virol.* 1997; 71: 1975-83.

Lemos AC, Matos ED, Pedral-Sampaio DB, Netto EM. Risk of tuberculosis among household contacts in Salvador, Bahia. *Braz J Infect Dis.* 2004; 8: 424-30.

Lenzi ME, Araujo AQ, Maya TC, Serapião MJ, Leite ACB, Schor D, Andrada- Serpa MJ. Dermatite infectiva associada ao HTLV-I: relato de caso. *An bras dermatol.* 1996; 71: 115-8.

Lenzi ME, Cuzzi-Maia T, Oliveira AL, Andrada-Serpa MJ, Araújo AQ. Dermatological findings of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) -associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infec Dis.* 2003; 36: 507-13.

Leon G, Quiros AM, Lopez JL, Hung M, Diaz AM, Goncalves J, Da Costa O, Hernandez T, Chirinos M & Gomez R. Seropositivity for HTLV types I and II among donors at the Municipal Blood Bank of Caracas and associated risk factors. *Rev Panam Salud Publica*. 2003; 13: 117-23.

Leon-Sarmiento FE, Elfakhani M, Boutros NN. The motor evoked potential in AIDS and HAM/TSP: state of the evidence. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2009; 67: 1157-63.

Lepoutre V, Jain P, Quann K, Wigdahl B, Khan ZK. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Front Biosci*. 2009; 14: 1152-68.

Leserman J, Jackson ED, Petitto JM, Golden RN, Silva SG, Perkins D et al. Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support. *Psychosom Med*. 1999; 61:397-406.

Leserman J, Pence BW, Whetten K, Mugavero MJ, Thielman NM, Swartz MS, et al. Relation of lifetime trauma and depressive symptoms to mortality in HIV. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1707-13.

Leserman J, Petitto JM, Golden RN, Gaynes BN, Gu H, Perkins DO, et al. The impact of stressful life events, depression, social support, coping and cortisol on progression to AIDS. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1221-8.

Leserman J, Petitto JM, Gu H, Gaynes BN, Barroso J, Golden RN, et al. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors. *Psychol Med*. 2002; 32: 1059-73.

Leserman J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom Med*. 2008; 70: 539-45.

Lessa I, Moraes D, Moura L, Melo A. HTLV-1 and myelopathy in Salvador (northeastern Brazil): a case control study. *Arq Neuropsiquiatr*. 1993; 51: 447-51.

Levi D'Ancona, C. A. *Aplicações Clínicas da Urodinâmica*. Campinas, SP: Cartgraf Editora. 1995; p.29, figura 3.7.

Levin MC, Jacobson S. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): a chronic progressive neurologic disease associated with immunologically mediated damage to the central nervous system. *J Neurovirol.* 1997; 3: 126-40.

Levin MC, Lee SM, Kalume F, Morcos Y, Dohan FC Jr, Hasty KA, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat Med.* 2002; 8: 509-13.

Levine PH. et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a working point- score classification of adult T-cell leukemia/lymphoma for epidemiological studies. Lymphoma Study Group. Major prognostic Factors of Patients with Adult T cell Leukemia/Lymphoma:a cooperative Study. *Leuk Res.* 1991; 15: 81-90.

Levine PH. et al. Adult-T cell leukemia/lymphoma a working point score classification for epidemiologic studies. *International Journal of Cancer.* 1994; p. 491-3.

Levine PH, Jacobson S, Elliott R, Cavallero A, Colclough G, Dorry C, et al. HTLV-II infection in Florida Indians. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1993; 9: 123-7.

Levy-Clarke GA, Buggage RR, Shen D, Vaughn LO, Chan CC, Davis JL. Human T-cell lymphotropic virus type 1 associated t-cell leukemia/lymphoma masquerading as necrotizing retinal vasculitis. *Ophthalmology.* 2002; 109: 1717-22.

Lewis JM, Vasef MA, Seabury Stone M. HTLV-1-associated granulomatous T-cell lymphoma in a child. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 525-9.

Lewis MJ, Novoa P, Ishak R, Ishak M, Salemi M, Vandamme AM, et al. Isolation, cloning, and complete nucleotide sequence of a phenotypically distinct Brazilian isolate of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). *Virology.* 2000; 25: 142-54.

Lewis MJ, Sheehy N, Salemi M, Vandamme AM, Hall WW. Comparison of CREB- and NF-kappaB-mediated transactivation by human T lymphotropic virus type II (HTLV-II) and type I (HTLV-I) tax proteins. *Virology.* 2002; 295: 182-9.

Lezin A, Olindo S, Olieri S, Varrin-Doyer M, Marlin R, Cabre P, et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *J Infect Dis.* 2005; 191: 1830-4.

- Li HC, Fujiyoshi T, Lou H, Yashiki S, Sonoda S, Cartier L, et al. The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy. *Nat Med.* 1999; 5: 1428-32.
- Li M, Green PL. Detection and quantification of HTLV-1 and HTLV-2 mRNA species by real-time RT-PCR. *J. Virol. Methods.* 2007; 142: 159-68.
- Li M, Kesic M, Yin H, Yu L, Green PL. Kinetic analysis of human T-cell leukemia virus type 1 gene expression in cell culture and infected animals. *J Virol.* 2009; 83: 3788-97.
- Li X, Chen Y, Wu Z, Zhang N. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 infection among blood donors in mainland China: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014; 25: 94-9.
- Liégeois F, Lafay B, Switzer WM, Locatelli S, Mpoudi-Ngolé E, Loul S, et al. Identification and molecular characterization of new STLV-1 and STLV-3 strains in wild-caught nonhuman primates in Cameroon. *Virology.* 2008; 371: 405-17.
- Lim MS, LEVAL LD, Quintanilla-Martinez L. Commentary on the 2008 WHO classification of mature T- and NK-cell neoplasms. *Journal of Hematopathology.* junho 2008;[S.l.], v. 2, p. 65-73.
- Lima CL, Rabolini G, Menna-Barreto M, Dos Santos EB, Koff WJ. Urodynamic alterations in patients with htlv-1 infection. *Int Braz J Urol.* 2002; 28: 452-6.
- Lima LHM, Viana, M.C. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009; 25: 668-76.
- Lima MA, Harab RC, Schor D, Andrada-Serpa MJ, Araújo AQ. Subacute progression of human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2007; 13: 468-73.
- Lima VD, Geller J, Bangsberg DR, Patterson TL, Daniel M, Kerr T, et al. The effects of adherence on the association between depressive symptoms and mortality among HIV infected individuals first initiating HAART. *AIDS.* 2007; 21: 1175-83.

Lin BT, Musset M, Székely AM, Alexandre J, Fraitag S, Bodemer C, et al. Human T-cell lymphotropic virus-1-positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121: 1282-6.

Lin MT, Chen YC, Chen PJ, Yang YC, Tang JL, Wu JM, et al. Envelope gene sequences of human T-lymphotropic virus type 1 in Taiwan. *Arch Virol.* 1996; 141:219-29.

Link K, Orenstein R. Bacterial complications of strongyloidiasis: *Streptococcus bovis* meningitis. *South Med J.* 1999; 92: 728–31.

Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med.* 2013; 36:402-19.

Liu H, Shah M, Stramer SL, Chen W, Weiblen BJ, Murphy EL. Sensitivity and specificity of human T-lymphotropic virus (HTLV) type-I and II polymerase chain reaction and several serological assays in screening a population with a high prevalence of HTLV-II. *Transfusion.* 1999; 39: 1185-93.

Liu H, Leung P, Glynn S, Murphy EL. HTLV-II RFLP subtypes a0 and b4/b5 are associated with different demographic and geographic characteristics in the United States. *Virology.* 2001; 279: 90-6.

Liu HF, P Goubau, M Van Brussel, K Van Laethem, YC Chen, J Desmyter AM et al. The three human T-lymphotropic virus type I subtypes arose from three geographically distinct simian reservoirs. *J Gen Virol.* 1996; 77: 359-68.

Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 2008; 137: 473-7.

Lonzetti LS; Menna-Barreto M; Schoeler M; Cichoski L; Antonini E; Staub H. High prevalence of HTLV-I infection among patients with rheumatoid arthritis living in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999;20: p A54.

Lopes M, Olfson M, Rabkin J, Hasin DS, Alegría AA, Lin KH, et al. Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73: 384-91.

Lopes MSN, Dobbin JA. Leucemia/linfoma de células T do Adulto (ATL): um protótipo de doença viral em hematologia. In: Carneiro-Proietti ABF, org. HTLV. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais. 2006;p.93-114.

Lopes MSSN, et al. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008; 30: 229-40.

Lôpo SS, Oliveira PM, Santana IU, Pena GB, Torrales MB, Mascarenhas RE, et al. Evidence of a higher prevalence of HPV infection in HTLV-1-infected women: a cross-sectional study. Rev Soc Bras Med Trop. 2012; 45: 305-8.

Lourdes Bastos M, Osterbauer B, Mesquita DL, Carrera CA, Albuquerque MJ, Silva L, Pereira DN, Riley L, Carvalho EM. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13: 1519-23.

Loureiro P. et al. Carga proviral do HTLV-I em doadores de sangue, pacientes leucemia/linfoma T do adulto e paraparesia espástica tropical/ mielopatia associada ao HTLV-I em Pernambuco In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 30., 2007, São Paulo, Anais... [S.l.]: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2007a; p.362.

Loureiro P. et al. Clinicopathological studies of a patient with adult T-cell leukemia and pseudogynecomasty. American Journal of Hematology, New York. 2000; 65: p.256-9.

Loureiro P. et al. Infiltração leucêmica em mama de paciente com leucemia/linfoma T do adulto (LLTA)-HTLV-I. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 30., 2007, São Paulo, Anais... Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2007; p.157.

Loureiro P. Infecção pelo HTLV-1: diagnóstico e determinação da carga proviral em indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas em serviço de referência no Nordeste. 2008. 173, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

Low spirits after virus infections [editorial]. Br Med J. 1976; 2: 440.

Lu SC, Chen BH. Seroindefinite HTLV-1 prevalence and characteristics in blood donors in Taiwan. *Int J Hematol*. 2003; 77:412-3.

Lucas CT, Gillis KJ, Ness JM, Hammers YA, Crawford DF, Kelly DR, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in an adolescent presenting with skin lesions. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25: 373-7.

Lyketsos CG, Federman EB. Psychiatric disorders and HIV infection: impact on one another. *Epidemiol Rev*. 1995; 17: 152-64.

Lyketsos CG, Hoover DR, Guccione M, Senterfitt W, Dew MA, Wesch J, et al. Depressive symptoms as predictors of medical outcomes in HIV infection. *JAMA*, 1993; 21: 2563-7.

Ma Y, Zheng S, Wang N, Duan Y, Sun X, Jin J, et al. Epidemiological analysis of HTLV-1 and HTLV-2 infection among different population in Central China. *PLoS One*. 2013; 8: 66795.

Macêdo MC, Baptista AF, Galvão-Castro B, Duarte EF, Patrício N, Kruschewsky RA, et al. Impacto dos desvios posturais na qualidade de vida de indivíduos com PET/MAH. *Rev. Bras. Neurol. Psiquiatr*. 2013; 7: 54-67.

Machado A Jr, Fikmoore B, Emodi K, Takenami I, Barbosa T, Tavares M, Reis et al. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13: 719-25.

Machado Filho AC, Sardinha JF, Ponte RL, Costa EP, da Silva SS, Martinez-Espinosa FE. Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32: 176-83.

Machado LY, Navea LM, Díaz HM, Blanco M, Dubed M, Romay DM, et al. Phylogenetic analysis of human T cell lymphotropic virus type 1 isolated from Cuban individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29: 1168-72.

Machigashira N, Yoshida Y, Wang S, Osame M. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis with pseudohypoparathyroidism. *Neurology*. 2001; 56: 104-6.

- Machmach K, Abad-Molina C, Romero-Sánchez MC, Abad MA, Ferrando-Martínez S, Genebat M, et al. IL28B single-nucleotide polymorphism rs12979860 is associated with spontaneous HIV control in white subjects. *J Infect Dis.* 2013; 207:651-5.
- Machuca A, Rodés B, Soriano V. The effect of antiretroviral therapy on HTLV infection. *Virus Res.* 2001; 78: 93-100.
- Machuca A, Soriano V. In vivo fluctuation of HTLV-I and HTLV-II proviral load in patients receiving antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 24: 189-93.
- Maciel E, Espinheira L, Brites C. Strongyloidiasis as an Opportunistic Infection in a HAM/TSP Patient. *Braz J Infect Dis.* 1999; 3: 23-7.
- MacNamara A, Kadolsky U, Bangham CR, Asquith B. T-cell epitope prediction: rescaling can mask biological variation between MHC molecules. *PLoS Comput Biol.* 2009; 5: e1000327.
- MacNamara A, Rowan A, Hilburn S, Kadolsky U, Fujiwara H, Suemori K, et al. HLA class I binding of HBZ determines outcome in HTLV-1 infection. *PLoS Pathog.* 2010; 6: e1001117.
- Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2012; 62: 816-30.
- Magalhães T, Mota-Miranda AC, Alcantara LC, Olavarria V, Galvão-Castro B, Rios-Grassi MF. Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in northern of Brazil: tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. *J Med Virol.* 2008; 80: 2040-5.
- Magee DJ. Avaliação músculo esquelética 4 ed. São Paulo. Manole. 2005; p. 1014
- Magri MC, Brigido LF, Morimoto HK, Caterino-de-Araujo A. Human T cell lymphotropic virus type 2a strains among HIV type-1 coinfecting patients from Brazil have originated mostly from Brazilian Ameridians. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29: 1010-8.

- Mahé A, Chollet-Martin S, Gessain A. HTLV-1-associated infective dermatitis. *Lancet*. 1999; 354: 1386.
- Mahé A, Meertens L, Ly F, Sow PS, Diop CT, Samb ND, et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *Brit J Dermatol*. 2004; 150: 958-65.
- Mahieux R, Chappey C, Georges-Courbot MC, Dubreuil G, Mauclere P, Georges A, et al.. Simian T-cell lymphotropic virus type I from *Mandrillus sphinx* as a simian counterpart of human T-cell lymphotropic virus type I subtype D. *J Virol*. 1998; 72: 10316-22.
- Mahieux R, Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Viruses*. 2011; 3:1074-90.
- Mahieux R, Horal P, Mauclere P, Mercereau-Puijalon O, Guillotte M, Meertens L, Murphy E, Gessain A. HTLV-I gag indeterminate western blot patterns in Central Africa: relationship to *Plasmodium falciparum* infection. *J Clin Microbiol*. 2000; 38 4049-57.
- Mahieux R, Ibrahim F, Mauclere P, Herve V, Michel P, Tekaiia F, et al. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) strains: identification of a new and distinct HTLV-1 molecular subtype in Central Africa in Pygmies . *J Virol*. 1997; 71: 1317-33.
- Mahieux R, Pecon-Slattery J, Gessain A. Molecular characterization and phylogenetic analyses of a new, highly divergent simian T-cell lymphotropic virus type 1 (STLV-1marc1) in *Macaca arctoides*. *J Virol*. 1997; 71: 6253-8.
- Mahieux R, Pise-Masison CA, Lambert PF, Nicot C, Marchis L, Gessain A, et al. Differences in the ability of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 tax to inhibit p53 function. *J. Virol*. 2000; 74: 6866-74.
- Mahieux R. & Gessain A. HTLV-I and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. Review in clinical and experimental hematology. 2003; 7: 336-61.
- Mahieux R. & Gessain A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLVfamily. *Pathologie Biologie*. 2009; 57: 161-66.

Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J.* 1965; 14: 61-5.

Maj M, Janssen R, Starace F, Zaudig M, Satz P, Sughondhabirrom B, et al. WHO Neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase I. Study design and psychiatric findings. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51:39-49.

Malbergier A, Schöeffel AC. Tratamento de depressão em indivíduos infectados pelo HIV. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001; 23: 160-7.

Malik KT, Even J, Karpas A. Molecular cloning and complete nucleotide sequence of an adult T-cell leukemia virus/ human T-cell leukemia virus type I (ATLV/ HTLV-I) isolate of Caribbean origin: Relationship to other members of the ATLV/ HTLV-I subgroup. *J Gen Virol.* 1988; 69: 1695-710.

Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, et al. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 17: 167-70.

Maloney EM, Hisada M, Palmer P, Brooks K, Pate E, Wiktor SZ, et al. Human T cell lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in Jamaica: a case report of clinical and biologic correlates. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 560-5.

Maloney EM, Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Cranston B, Hanchard B & Holding-Cobham M. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. II. Geographic and ecological determinants *Am J Epid.* 1991;133: 1125-34.

Maloney EM, Nagai M, Hisada M, Soldan SS, Goebel PB, Carrington 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.* 2004; 189: 41-5.

Maloney EM, Wiktor SZ, Palmer P, Cranston B, Pate EJ, Cohn S, et al. A cohort study of health effects of human T-cell lymphotropic virus type I infection in Jamaican children. *Pediatrics.* 2003; 112: e136-42.

Maloney EM, Yamano Y, VanVeldhuisen PC, Sawada T, Kim N, Cranston B, et al. Natural history of viral markers in children infected with human T lymphotropic virus type I in Jamaica. *J Infect Dis.* 2006; 194: 552-60.

Manel N, Battini JL, Taylor N, Sitbon M. HTLV-1 tropism and envelope receptor. *Oncogene.* 2005; 24: 6016-25.

Manel N, Kinet S, Kim FJ, Taylor N, Sitbon M, Battini JL. GLUT-1 is the receptor of retrovirus HTLV. *Med Sci.* 2004;20: 277-9.

Mani KS, Mani AJ, Montgomery RD. A spastic paraplegic syndrome in South India. *J Neurol Sci.* 1969; 9: 179-99.

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

Manns A, M. Hisada, and L. La Grenade, Seminar: Human T-Lymphotropic Virus Type I Infection. *The Lancet.* 1999b; 353: 1951-6.

Manns A, Miley WJ, Wilks RJ, Morgan OS, Hanchard B, Warfe G, et al. Quantitative proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-1 infection. *J Infect Dis.* 1999; 180: 1487-93.

Manns A, Murphy EL, Wilks R, Haynes G, Figueroa JP, Hanchard B, et al. Detections of early human T-cell lymphotropic virus type I antibody patterns during seroconversion among transfusion recipients. *Blood.* 1991; 77: 896-905.

Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, Haynes G, Figueroa JP, Barnett M & Hanchard B. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer.* 1992; 51, 886-91.

Manns A. & Blattner WA. The epidemiology of the Human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease *Transfusion.* 1991; 31: 67-75.

Manns A, Miley WJ, Waters D, Hanchard B, Wharfe G, Cranston B, et al. Prognostic significance of quantitative viral markers in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 1999; 94: 372-3.

- Mansuy JM, Schlegel L, Villeneuve L, Mengelle C, Magnaval JF. Seroprevalence of retroviral infections among pregnant women in Martinique (French West Indies). *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61: 598-9.
- Manuel SL, Schell TD, Acheampong E, Rahman S, Khan ZK, Jain P, et al. Presentation of human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax protein by dendritic cells: the underlying mechanism of HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *J Leuk Biol.* 2009; 86: 1205-16.
- Manuel SL, Sehgal M, Khan ZK, Goedert JJ, Betts MR, Jain P, et al. An altered maturation and adhesion phenotype of dendritic cells in diseased individuals compared to asymptomatic carriers of human T cell leukemia virus type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29: 1273-85.
- Maragno L, Casseb J, Fukumori LM, Sotto MN, Duarte AJ, Festa-Neto C, Sanches JA. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infective dermatitis emerging in adulthood. *Int J Dermatol.* 2009; 48: 723-30.
- Maresch C, Schluter PJ, Wilson AD, Sleigh A. Residual infectious disease risk in screened blood transfusion from a high-prevalence population: Santa Catarina, Brazil. 2008.
- Mariette X, Agbalika F, Daneial MT, Bisson M, Lagrange P, Brouet JC, et al. Detection of human T lymphotropic virus type I tax gene in salivary gland epithelium from two patients with Sjögren Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 1423-8.
- Mariette X, Cherot P, Cazals D, Brocheriou C, Brouet JC, Agbalika F. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet.* 1995; 345: 71.
- Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML, et al. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 40: 625-8.
- Marsh BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 138-45.

- Martin F, Castro H, Gabriel C, Adonis A, Fedina A, Harrison L, et al. Cyclosporin A proof of concept study in patients with active, progressive HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6: e1675.
- Martin MP, Qi Y, Goedert JJ, Hussain SK, Kirk GD, Hoots WK, et al. IL28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection. *J Infect Dis*. 2010; 202: 1749-53.
- Martínez-Nieto O, Isaza-Ruget M, Rangel-Espinosa N, Morales-Reyes OL. Seroprevalencia de Anticuerpos para Vírus Linfotrópicos Humanos (HTLV I/II) em donantes de sangue de uma Clinica de Bogotá, Colombia. 1999-2004. *Rev Salud Publica*. 2007; 9: 253-61.
- Martins JV, Baptista AF, Araújo Ade Q. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70: 257-61.
- Martins ML, Barbosa-Stancioli EF, Brito-Melo GE, Coelho-dos-Reis JGA, Martins-Filho AO, GIPH. Investigação Laboratorial da Infecção pelo HTLV. Em: Erichsen ES, Viana LG, Faria RMD, Eloi-Santos SM editores. *Medicina Laboratorial para o Clínico*. 1  ed. Belo Horizonte: COOPMED Editora Médica. 2009; P. 577-86.
- Martins ML, Barbosa-Stancioli, EF. Patogênese da infecção pelo HTLV. In: Carneiro-Proietti ABF,org. *HTLV*. Belo Horizonte: Funda o Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais. 2006; p. 21-45.
- Martins-Castro LH, Chaves CJ, Callegaro D, Nóbrega JPS, Scaff M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil; a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1989; 47: 501-2.
- Mascarenhas RE, Brodskyn C, Barbosa G, Clar ncio J, Andrade-Filho AS, Figueiroa F, 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*. 2006; 13: 547-52.
- Masuoka K, Sagawa K, Mochizuki M, Oizumi K, Itoh K. Polyclonal use of T-cell receptor alpha for human T-cell lymphotropic virus type 1-infected T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 254-8.

Matsuda H, Hayashi K, Meguro M, Saruta T. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy in a human T-cell lymphotropic virus type 1-infected hemodialytic patient. *Ther Apher Dial.* 2006; 10: 291-5.

Matsuda T, Tomita M, Uchihara JN, Okudaira T, Ohshiro K, Tomoyose T, et al. Human T cell leukemia virus type I-infected patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5704–10.

Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, Konishita I, Satoh A, Tomita I, et al. Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. *Lancet*, 1988; 2: 1109-13.

Matsuoka M, Green PL. The HBZ gene, a key player in HTLV-I pathogenesis. *Retrovirology*, 2009; 6: 71.

Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7: 270-80.

Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology.* 2005; 2: 27.

Matsushita K, Matsumoto T, Ohtsubo H, Fujiwara H, Imamura N, Hidaka S, et al. Long-term Maintenance Combination Chemotherapy with OPECMPEC (Vincristine or Methotrexate, Prednisolone, Etoposide and Cyclophosphamide) or with Daily Oral Etoposide and Prednisolone Can Improve Survival and Quality of Life in Adult T-cell LeukemiaLymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1999; 36: 67-75.

Matsuura E, Umehara F, Nose H, Higuchi I, Matsuoka E, Izumi K, et al. Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008; 67: 41-9.

Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Usuku K, Higuchi I, Arimura K, et al. HTLV-1 proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol.* 2001; 7: 228-34.

- Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, Nose H, Izumo S, Arimura K, et al. A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci.* 2005; 237: 75-81.
- Mattos K, Queiroz C, Peçanha-Martins AC, Publio L, Vinhas V, Melo A. Lymphocyte alveolitis in HAM/TSP patients. Preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr.* 1993; 51: 134-6.
- Matutes E, Schulz, T, Serpa MJ, de Queiroz-Campos-Araujo A, de Oliveira MS. Report of the Second International Symposium on HTLV in Brazil. *Leukemia.* 1994; 8: 1092-4.
- Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 1373-7.
- Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, Pagliuca A, Bareford D, Domingo A, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol.* 2001; 113:779-84.
- Mauclere P, Le Hesran JY, Mahieux R, Salla R, Mfoupouendoun J, Abada ET, et al. Demographic, ethnic, and geographic differences between HTLV-I-seropositive carriers and persons with HTLV-I Gag-indeterminate Western blots in Central Africa. *J Infect Dis.* 1997; 176: 505-9.
- Mbanya DN, Takam D, Ndumbe PM. Serological findings amongst first-time blood donors in Yaounde, Cameroon: is safe donation a reality or a myth? *Transfus Med.* 2003; 13: 267-73.
- McCallum RM, Patel DD, Moore JO, Haynes BF. Arthritis syndromes associated with human T cell lymphotropic virus type I infection. *Rheum Clin North Am.* 1997; 81:261-76.
- McGill NK, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Piguet V. HTLV-1-associated infective dermatitis: updates on the pathogenesis. *Exp Dermatol.* 2012; 21: 815-21.
- McKee AS, Pearce EJ. CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. *J Immunol.* 2004; 173: 1224-31.
- McKhann G 2nd, Gibbs CJ Jr, Mora CA, Rodgers-Johnson PE, Liberski PP, Gdula WJ, et al. Isolation and characterization of HTLV-1 from symptomatic family members with

tropical spastic paraparesis (HTLV-1 encephalomyeloneuropathy). *J Infect Dis.* 1989; 160: 371-9.

McRury J, De Messias IT, Walzer PD, Huitger T, Genta RM. Specific IgE responses in human strongyloidiasis. *Clin Exp Immunol.* 1986;65: 631-8.

Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araújo MI, Cruz AA, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 947-51.

Meijer A, Zakay-Rones Z, Morag A. Post-influenzal psychiatric disorder in adolescents. *Acta Psychiatr Scand.* 1988; 78: 176-81.

Meireles A, Moreira Júnior ED, Moreno-Carvalho OA, Badaro R, Melo A. HTLV-I associated myelopathy in Salvador (northeastern Brazil). *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50: 189-90.

Mello MA, da Conceição AF, Sousa SM, Alcântara LC, Marin LJ, Regina da Silva Raiol M, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virology*. 2014; 11: 28.

Melo A, Gomes I, Mattos K. [HTLV-1 associated myelopathies in the city of Salvador, Bahia]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994; 52: 320-5.

Melo A, Gomes I, Mattos K. HTLV-I-associated myelopathy: a systemic disease *Arq Neuropsiquiatr.* 1994; 52: 443-4.

Melo A, Gomes I, Mattos K. Mielopatias por HTLV-I na cidade de Salvador, Bahia. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994; 52: 320-5.

Melo A, Moura L, Meireles A, Costa G. Danazol: A new perspective in the treatment of HTLV-I associated myelopathy (preliminary report). *Arq Neuropsiquiatr.* 1992; 50: 402-3.

Melo A, Moura L, Rios S, Machado M, Costa G. Magnetic resonance imaging in HTLV-I associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr.* 1993; 51: 329-32.

Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975; 1: 277-99.

Mendes SMD, Baptista AF, Sá KN, Andrade DCA, Otero GG, Cavalcanti JZ, et al. Pain is highly prevalent in individuals with tropical spastic paraparesis. *Health Care*. 2013; 47-53.

Menezes SM, Decanine D, Brassat D, Khouri R, Schnitman SV, Kruschewsky R, et al. CD80+ and CD86+ B cells as biomarkers and possible therapeutic targets in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 18.

Menna-Barreto M, Bianchini O, Rabolini G, Doval A. Mielopatia associada ao HTLV-I (Paraparesia espástica tropical). Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de Infectologia*. Atheneu, São Paulo. 1997; 415-21.

Menna-Barreto M, Doval A, Rabolini G, Bianchini O. HTLV-I associated myelopathy in Porto Alegre (Southern Brazil). *Arq Neuropsiquiatr*. 1995; 53: 771-6.

Merle H, Cabre P, Olindo S, Merle S, Smadja D. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol*. 2002; 134: 190-5.

Merle H, Donnio A, Gonin C, Jean-Charles A, Panelatti G, Plumelle Y. Retinal vasculitis caused by adult T-cell leukemia/lymphoma. *Jpn J ophthalmol*. 2005; 49: 41-5.

Merle H, Smadja D, Le Hoang P, Bera A, Cabre P, Landau M, Vernant JC. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection – a clinical study of 93 cases. *Jpn J Ophthalmol*. 1996; 40: 260-70.

Mesnard JM, Barbeau B, Devaux C. HBZ, a new important player in the mystery of adult T-cell leukemia. *Blood*. 2006; 108: 3979-82.

Mesnard JM, Devaux C. Multiple control levels of cell proliferation by human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein. *Virology*. 1999; 257: 277-84.

Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN. Continuously infused intratecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil*. 1999; 78: 247-54.

Milagres AC, Jorgeb ML, Marchioria PE, Segurado AA. Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1- Associated Myelopathy in São Paulo, Brazil. *Neuroepidemiology*. 2002; 21: 153-8.

Milagres FA, Duarte MI, Viso AT, Segurado AC. Hepatitis C virus and human T-lymphotropic virus coinfection: epidemiological, clinical, laboratory and histopathological features. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42: 363-8.

Milagres SP, Sanches JA Jr, Milagres AC, Valente NY. Histopathological and immunohistochemical assessment of acquired ichthyosis in patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 776-81.

Miley WJ, Suryanarayana K, Manns A, Kubota R, Jacobson S, Lifson JD, Waters D. Real-time polymerase chain reaction assay for cell-associated HTLV type I DNA viral load. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000; 16: 665-75.

Miller RG. Role of fatigue in limiting physical activities in humans with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002; 81: S99-107.

Ministério da saúde, Brasil. *Boletim Epidemiológico*, 2013.

Ministério da saúde, Brasil. *Boletim Epidemiológico*. 2005.

Ministério da Saúde. *Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV*. Brasília, 2013.

Ministério da Saúde. *Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV*. Brasília: Editora MS, 2004. <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BFB156CC1-F83A-4EB9-91A4-FB674A5808EC%7D/0613%202003%20Manejo%20Clinico%20HTLVa.pdf> .(Acessado em 24 de março de 2006).

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. *Guia do manejo clínico do paciente com HTLV*. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

Ministerio da Saude/ [HTTP://www.redebrasilatual.com.br/temas/saude/2012/03/tuberculose-casos-novos-Brasil](http://www.redebrasilatual.com.br/temas/saude/2012/03/tuberculose-casos-novos-Brasil), 2012.

Mir A, Benahmed D, Igual R, Borrás R, O'Connor JE, Moreno MJ, et al. Eosinophil-selective mediators in human strongyloidiasis. *Parasite Immunol.* 2006; 28: 397-400.

Misawa T, Kamimura M, Kinoshita T, Itoh H, Yuzawa Y, Kitahara J. Neurogenic bladder in patients with cervical compressive myelopathy. *J Spinal Disord Tech.* 2005; 18: 315-20.

Misra AK, Mishra SK, Eigen AC, Tourtellotte WW. Successful immunosuppressive therapy for HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 1994; 122: 155-6.

Misulis KE. Descrição Geral dos potenciais evocados. In: Misulis, KE. Potencial evocado de Spehlmann: potenciais visual, auditivo e somatossensitivo evocados no diagnóstico clínico. 2 ed. Revinter, Rio de Janeiro. 2003. p. 5-10.

Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91: 1124-7.

Miura T, Yamashita M, Zaninovic V, Cartier L, Takehisa J, Igarashi T, et al. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type I and II of Amerindians in Colombia and Chile. *J Mol Evol.* 1997; 44: 76-82.

Miyamoto K, Kamiya T, Minowada J, Tomita N, Kitajima K. Transformation of CD8+ T-cells producing a strong cytopathic effect on CD4+ T-cells through syncytium formation by HTLV-II. *Jpn J Cancer Res.* 1991; 82:1178-83.

Miyanaga M, Shimizu K, Kawaguchi T, Miyata K, Mochizuki M. A clinical survey of uveitis in HTLV-1 endemic region. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009; 17: 335-41

Miyoshi I, Kobayashi M, Yoshimoto S, Fujishita M, Taguchi H, Kubonishi I, et al. ATLVI in Japanese patient with AIDS. *The Lancet* 1983, 322: 275.

Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, Akagi T, Ohtsuki Y, Shiraishi Y, et al. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature.* 1981; 294:770-1.

Mizuguchi M, Asao H, Hara T, Higuchi M, Fujii M, Nakamura M. Transcriptional activation of the interleukin-21 gene and its receptor gene by human T-cell leukemia virus type 1 Tax in human T-cells. *J Biol Chem.* 2009; 284: 25501-11.

Mizuno K, Tsuji T, Kimura A, Liu M, Masakado Y, Chino N. Twenty-seven years of complication-free life with clean intermittent self-catheterization in a patient with spinal cord injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004; 85: 1705-7.

Mochizuki M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, et al. HTLV-I uveitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 50-6.

Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Tajima K, Yoshimura K, Nakashima S, et al. Uveitis associated with HTLV-I: seroepidemiological, clinical and virologic studies. *J Infect Dis.* 1992; 166: 943-4.

Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Takatsuki K, Yoshimura K, Shirao M, et al. HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res.* 1992; 83: 236-9.

Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, et al. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol.* 1992; 114: 123-9.

Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, Tajima K. HTLV-I and uveitis. *Lancet.* 1992; 339: 1110.

Mochizuki M. Regional immunity of the eye. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 292-9.

Mochizuki M., Nakamura H., Kawakami A. et al. Relationship between Sjogren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: Follow-up study of 83 patients. *J Lab Clin Med.* 2000; 135: 139-44.

Mochizuki M; Ono A; Ikeda E; Hikita N; Watanabe T; Yamaguchi K; Yoshimura K; Sagawa K; ITO K. HTLV-I Uveitis. *J Acq Imm Def Synd and Hum Retrov.* 1996; 13: S50-S56.

Mochizuki M; Yamaguchi K; Takatsuki K; Watanabe T; Mori S; Tajima K. – HTLV-I and uveitis [letter]. *Lancet*. 1992; 339: 1110.

Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001; 65: 131-50.

Montanheiro PA, Oliveira AC, Posada-Vergara MP, Milagres AC, Tauil C, Marchiori PE, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38: 1643-7.

Montanheiro PA, Penalva de Oliveira AC, Smid J, Fukumori LM, Olah I, da S Duarte AJ, et al. The elevated interferon gamma production is an important immunological marker in HAM/TSP pathogenesis. *Scand J Immunol*. 2009; 70: 403-7.

Montano SM, Zunt JR, Rodriguez L, Quispe I, Rodriguez C, Altamirano J, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and early neurologic development: a pilot study of 48 children. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1079-82.

Monteiro DL, Taquette SR, Sodré Barmpas DB, Rodrigues NC, Teixeira SA, Villela LH, et al. Prevalence of HTLV-1/2 in pregnant women living in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8: 3146.

Montes M, Sanchez C, Verdonck K, Lake JE, Gonzalez E, Lopez G, et al. Regulatory T cell expansion in HTLV-1 and strongyloidiasis co-infection is associated with reduced IL-5 responses to *Strongyloides stercoralis* antigen. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009; 3: 456.

Montgomery RD, Cruickshank EK, Robertson WB, McMenemy WH. Clinical and pathological observation on Jamaican neuropathy: a report of 206 cases. *Brain* 1964; 87: 425-62.

Mora C, Osame M, Jacobson L. Human T-lymphotropic Virus Type I-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Therapeutic Approach. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2003;5:443-55.

Moraes Jr HV, Pinto CMS, Santos CCC, Branco RL, Fiszman R. Uveíte e HTLV-I. Anais do XXVIII Congresso Brasileiro de Oftalmologia. Salvador, 05 – 08 setembro de 1995. Tema livre 20. Pg. 90.

Moraes Jr HV, Soares RMG. Ocular manifestations observed in HTLV-I seropositive patients in Rio de Janeiro. *Arq Bras Oftalmol* 1999; 63.

Moreira ED Jr, Ribeiro TT, Swanson P, Sampaio Filho C, Melo A, Brites C, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993; 6: 959-63.

Moreira Júnior ED, Harrington Júnior W, Ribeiro TT, Melo A, Brites C, Badaró R, et al. HTLV-II and a new endemic area for HTLV-I in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992; 25: 141-3.

Moreira M, Ramos A, Netto EM, Brites C. Characteristics of co-infections by HCV and HBV among Brazilian patients infected by HIV-1 and/or HTLV-1. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17: 661-6.

Moreno-Carvalho OA, Nascimento-Carvalho CM, Galvão-Castro B. HTLV-I associated tropical spastic paraparesis. Cerebral spinal fluid evolutive aspects in 128 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995; 53: 604-7.

Moreno-Carvalho OA, Santos JI, Di Credico G, Galvão-Castro B. Evidence of preferential female prevalence of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Bahia-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50: 183-8.

Morgan DJ, Caskey MF, Abbehusen C, Oliveira-Filho J, Araujo C, Porto AF, et al. Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23: 1499-504.

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

Morimoto HK, Caterino-De-Araujo A, Morimoto AA, Reiche EM, Ueda LT, Matsuo T, et al. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS referral

center health units in Londrina and other communities in Paraná, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005; 21: 256-62.

Moritoyo H, Arimura K, Arimura Y, Tokimura Y, Rosales R, Osame M. Study of lower limb somatosensory evoked potentials in 96 cases of HTLV-I-associated myelopathy/ropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci*. 1996; 138: 78-81.

Moriuchi H, Moriuchi M, Fauci AS. Factors secreted by human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-infected cells can enhance or inhibit replication of HIV-1 in HTLV-I uninfected cells: implication for in vivo coinfection with HTLV-I and HIV-1. *J Exp Med*. 1998. 187: 1689-97.

Morozov A, Shiyanov P, Barr E, Leiden JM, Raychaudhuri P. Accumulation of human papillomavirus type 16 E7 protein bypasses G1 arrest induced by serum deprivation and by the cell cycle inhibitor p21. *J. Virol*. 1997; 71: 3451-7.

Morrison MF, Petitto JM, Ten Have T, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL, et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 789-96.

Morton TA, Kelen GD. Hepatitis C. *Ann Emerg Med*. 1998; 31: 381-90.

Mosley AJ, Asquith B, Bangham CR. Cell-mediated immune response to human T-lymphotropic virus type I. *Viral Immunol*. 2005; 18: 293-305.

Mota A, Nunes C, Melo A, Romeo M, Boa-Sorte N, Dourado I, Alcântara LC, Galvão-Castro B. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil - Associated risk factors and trend towards declining prevalence *Rev. bras. hematol. hemoter*. 2006; 28: 120-6.

Motokawa S, Hasunuma T, Tajima K, Krieg AM, Ito S, Iwasaki K, et al. High prevalence of arthropathy in HTLV-1 carriers on a Japanese island. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55: 193-5.

Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, et al. Sjögren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med*. 1980; 92: 212-6.

Moxoto I, Boa-Sorte N, Nunes C, Mota A, Dumas A, Dourado I, et al. Sociodemographic, epidemiological and behavioral profile of women infected with HTLV-1 in Salvador, Bahia, an endemic area for HTLV. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40: 37-41.

Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana N. Findings from Miyazaki Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13: 2-7.

Mueller NE, Blattner WA. Retroviruses:HTLV. In *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, edn 4. (ed. Evans A s, Kaslow R.), pp. 785-813. Plenum Medical Press, New York, 1997.

Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control.* 1991; 2: 37-52.

Mula Anton AM, Menasalvas Ruiz AI, Piñero JA, Alfayate Miguélez S. HTLV-1 infection. An underdiagnosed entity in paediatrics? *An Pediatr (Barc).* 2011; 75: 421-2.

Mulloy JC, Kislyakova T, Cereseto A, Casareto L, LoMonico A, Fullen J, et al. Human T-cell lymphotropic/leukemia virus type 1 Tax abrogates p53-induced cell cycle arrest and apoptosis through its CREB/ATF functional domain. *J. Virol.* 1998; 72: 8852-60.

Muniz LA, Rodrigues Jr W, Jesus AR, Braga S, Porto A, Bacellar A, Carvalho EM. Juvenile HAM/TSP of subacute evolution: Case Report and literature Review. *Ciência e Saúde.* 2002; 2: 59-65.

Murai K, Tachibana N, Shioiri S, Shishime E, Okayama A, Ishizaki J, et al. Suppression of delayed-type hypersensitivity to PPD and PHA in elderly HTLV-I carriers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990; 3: 1006-9.

Murata K, Yamada Y, Kamihira S, Atogami S, Tsukasaki K, Momita S, et al. Frequency of eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer.* 1992; 69: 966-71.

Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127: 1069-72.

- Murphy EL, Biswas HH. Human T-cell lymphotropic virus types I and II. In: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Elsevier; 7th ed. 2010; 2:2303-35.
- Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Waters D, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *Ann Intern Med.* 1989; 111: 555-60.
- Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 1114-24.
- Murphy EL, Glynn SA, Fridey J, Sacher RA, Smith JW, Wright DJ, et al. Increased prevalence of infectious diseases and other adverse outcomes in human T lymphotropic virus types I- and II-infected blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) Study Group. *J Infect Dis.* 1997; 176: 1468-75.
- Murphy EL, Glynn SA, Fridey J, Smith JW, Sacher RA, Nass CC, et al. Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of human T-lymphotropic virus type II – and I – infected blood donors. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1485-91.
- Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer.* 1989; 43: 250-3.
- Murphy EL, Mahieux R, de The G, Tekaiia F, Ameti D, Horton J & Gessain A. Molecular epidemiology of HTLV-II among United States blood donors and intravenous drug users: an age-cohort effect for HTLV-II RFLP type aO. *Virology.* 1998; 242: 425-34.
- Murphy EL, Wang B, Sacher RA, Fridey J, Smith JW, Nass CC, et al. Respiratory and urinary tract infections, arthritis, and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10: 109-16.
- Murphy EL, Wilks R, Hanchard B, Cranston B, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica. *Int. J Epidemiol.* 1996; 25: 1083-9.

Nagafuji K, Harada M, Teshima T, Eto T, Takamatsu Y, Okamura T et al. Hematopoietic progenitor cells from patients with adult T-cell leukemia-lymphoma are not infected with human T-cell leukemia virus type 1. *Blood*.1993; 82: 2823-8.

Nagai M, Brennan MB, Sakai JA, Mora CA, Jacobson S. CD8(+) T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood*. 2001; 98: 1858-61.

Nagai M, Jacobson S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Curr Opin Neurol*. 2001; 14: 381-6.

Nagai M, Kubota R, Greten TF, Schneck JP, Leist TP, Jacobson S. Increased activated human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) tax 11-19-specific memory and effector CD8+ cells in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with HTLV-1 provirus load. *J Infect Dis*. 2001; 183: 197-205.

Nagai M, Osame M. Human T-cell lymphotropic virus type-I and neurological diseases. *J Neurovirol* 2003; 9: 228-35.

Nagai M, Osame M. Pathogenesis and treatment of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy. *Exp Rev Neurotherap*. 2002; 2: 89-97.

Nagai M, Osame M. Pathogenesis and treatment of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy. *Expert Rev Neurother*. 2002; 2: 891-9.

Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, et al. Analysis of HTLV-1 proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol*. 1998; 4: 586-93.

Nagai M, Yamano Y, Brennan MB, Mora CA, Jacobson S. Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I Tax-specific CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. *Ann Neurol*. 2001; 50: 807-12.

Nagasato K, Nakamura T, Ichinose K, Nishiura Y, Ohishi K, Shibayama K, et al. Heparin treatment in patients with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy: a preliminary study. *J Neurol Sci* 1993; 115: 161-8.

Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet*. 1984; 1: 633.

Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, Nakasone T, Nakasone K, Oshiro Y, Kohakura M, Hinuma Y, Seike M, Yoshida M et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer*. 1987; 40: 145-8.

Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, et al. HTLV-1 associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; 1: 50-61.

Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, Kawabata M, Higuchi I, Kubota H, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; 2: 345-55.

Nakamura H, Kawakami A, Tominaga M, Hida A, Yamasaki S, Migita K, et al. Relationship between Sjögren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: follow-up study of 83 patients. *J Lab Clin Med*. 2000; 135: 139-44.

Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, et al. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 1096-106.

Nakamura S, Nagano I, Yoshioka M, Shimazaki S, Onodera J, Kogure K. Detection of tumor necrosis factor-alpha-positive cells in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol*. 1993; 42: 127-30.

Nakamura T. Immunopathogenesis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Med*. 2000; 32: 600-7.

Nakao K, Ohba N, Isashiki M, Isashiki Y, Unoki K, Osame M. Pigmentary retinal degeneration in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 383-91.

Nakao K, Ohba N, Matsumoto M. Noninfectious anterior uveitis in patients infected with human T-cell lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 472-81.

Nakao K, Ohba N. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated retinal vasculitis in children. *Retina*. 2003; 23: 197-201.

Nakao K; Ohba N; Isashiki M; Isashiki Y; Unoki K; Osame M. – Pigmentary retinal degeneration in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 383-91.

Nakao KM; Ohba N; Matsumoto M. – Noninfectious anterior uveitis in patients infected with human T-cell lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 472-81.

Namen-Lopes MSS, Martins ML, Drumond PC, Lobato RR, Interdisciplinary HTLV Research Group (GIPH), Carneiro-Proietti, AB. Lookback study of HTLV-1 and 2 seropositive donors and their recipients in Belo Horizonte, Brazil. *Transfusion Medicine*. 2009; 19, 180-8.

Narukawa N, Shiizaki K, Kitabata Y, Abe T, Kobata H, Akizawa T. Plasma exchange for the treatment of human T-cell lymphotropic virus type 1 associated myelopathy. *Ther Apher*. 2001; 5: 491-3.

Nascimento MC, Primo J, Bittencourt A, Siqueira I, de Fátima Oliveira M, Meyer R, et al. Infective dermatitis has similar immunological features to human T lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 455-62.

Nascimento OJM, Araújo AQC, Freitas MRG, Escada TM, Andrada-Serpa MJ. Peripheral nerve involvement in HTLV-I-associated myelopathy (abstract 67). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 10: 230.

Nascimento OJM, Freitas MRG, Araújo AQC, Escada T, Nevares T, Leite AC, Andrada-Serpa MJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in HTLV-I-infected patients. *Neurology*. 1998; 50: P03.130.

Ndhlovu LC, Synder-Cappione JE, Carvalho KI, Leal FE, Loo CP, Bruno FR, et al. Lower numbers of circulating Natural Killer T (NK T) cells in individuals with human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) associated neurological disease. *Clin Exp Immunol*. 2009; 158: 294-9.

Neel JV, Biggar RJ, Sukernik RI. Virologic and genetic studies related Amerind origins to the indigenous people of the Mongolia/Manchuria/southeastern Siberia region. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91:10737-41.

Nelligan JA, Loftis JM, Matthews AM, Zucker BL, Linke AM, Hauser P. Depression comorbidity and antidepressant use in veterans with chronic hepatitis C: results from a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 810-6.

Netto EC, Brittes C. Characteristics of Chronic Pain and Its Impact on Quality of Life of Patients with HTLV-1-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Clin J Pain*. 2011; 27: 131-5.

Neva FA, Filho JO, Gam AA, Thompson R, Freitas V, Melo A, et al. 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*. 1998; 178: 1856-9.

Neves ES, Araújo AQC, Leite ACCB, Benchimol E, Lenzi MER, Andrada-Serpa MJ. Espectro clínico da infecção pelo HTLV-I. *Arq Bras Med*. 1996; 70: 137-41.

Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S, Gam A, Neva FA. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a carrier of HTLV-I virus with evidence of selective immunosuppression. *Am J Med*. 1992; 92: 202-8.

Nicot C, Dundr M, Johnson JM, Fullen JR, Alonzo N, Fukumoto R, et al. HTLV-1-encoded p30II is a post-transcriptional negative regulator of viral replication. *Nat Med*. 2004; 10: 197-201.

Nicot C, Harrod RL, Ciminale V, Franchini G. Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 nonstructural genes and their functions. *Oncogene*. 2005; 24: 6026-34.

Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol*. 2005; 78: 232-9.

Nishimura M, McFarlin DE, Jacobson S. Sequence comparisons of HTLV-I from HAM/TSP patients and their asymptomatic spouses. *Neurology* 1993; 43: 2621-4.

Nishimura M, Mingioli E, MacFarlin DE, Jacobson S. Demonstration of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) from an HTLV-I seronegative south Indian patient with chronic, progressive spastic paraparesis. *Ann Neurol.* 1993; 34: 867-70.

Nishioka K, Sumida T, Hasunuma T. Human T lymphotropic virus type I in arthropathy and autoimmune disorders. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1410-8.

Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, Nakamura H, Ida H, Aramaki T, et al. Disulfide-mediated apoptosis of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Antivir Ther.* 2009; 14: 533-42.

Nitta T, Kanai M, Sugihara e, Tanaka M, Sun B, Nagasawa T et al. Centrossoma amplification in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type I Tax – induced human T cells. *Cancer Sci.* 2006; 836-41.

Nitti VW. *Practical urodynamics.* Philadelphia : W.B. Saunders. 1998; 295 p.

Nnoaham KE, Kumbang J. WITHDRAWN Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 7: CD003222.

Nobre V, Guedes AC, Martins ML, Barbosa-Stancioli EF, Serufo JC, Proietti FA, 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.* 2006; 43: 1257-63.

Nobre V, Guedes AC, Proietti FA, Martins ML, Nassif G, Serufo JC, et al. Increased prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 in patients attending a Brazilian dermatology clinic. *Intervirology.* 2007; 50: 316-8.

Nobre V, Guedes AC, Proietti FA, Stancioli E, Martins ML, Serufo JC, et al. [Dermatologic lesions in patients infected with the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38: 43-52.

Nomura K, Utsunomiya A, Furushou H, Tara M, Hazeki M, Tokunaga M, et al. A family predisposition to adult T-cell leukemia. *J Clin Exp Hematop.* 2006; 46: 67-71.

Norris PJ, Hirschhorn DF, Devita DA, et al. 2010. *Virulence*, vol. 1, no. 1, pp. 19–28.

O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Kleinman SH, Vamvakas EC. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. *Transfusion*. 2007; 47:316-25.

O'Sullivan SB et al. *Physical reahabilitation: assessment and treatment*. 4.ed Philadelphia: FA Davis. 2001.

Ochi K, Ohashi T, Nishino H. Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. *Laryngoscope*.2001;111: 522-7.

O'Doherty MJ, Van de Pette JE, Nunan TO, Croft DN. Recurrent *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with T-cell lymphoma-leukaemia. *Lancet*. 1984; 1: 858.

Ogata A, Nagashima K, Tashiro K, Miyakama A, Mikuni C. MRI-pathological correlate of brain lesions in a necropsy case of HTLV-1 associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56: 194-6.

Oh U, Jacobson S. Treatment of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: toward rational targeted therapy. *Neurol Clin*. 2008; 26: 781-97.

Oh U, McCormick MJ, Datta D, Turner RV, Bobb K, Monie DD, Sliskovic DR, Tanaka Y, Zhang J, Meshulam J, Jacobson S. Inhibition of immune activation by a novel nuclear factor-kappa B inhibitor in HTLV-I-associated neurologic disease. *Blood*. 2011; 117: 3363-9.

Oh U, Yamano Y, Mora CA, Ohayon J, Bagnato F, Butman JA, et al. Interferon-beta1a therapy in human T-lymphotropic virus type-I-associated neurologic disease. *Ann Neurol*. 2005; 57: 526-34.

Ohba N, Matsumoto M, Sameshima M, Kabayama Y, Nakao K, Unoki K, et al. Ocular manifestations in patients infected with human T-cell lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 1-12.

Ohba N, Nakao K, Isashiki Y, Kaminagayoshi T, Sonoda S, Yashiki S, et al. Clinical features of HTLV-1 associated uveitis determined in multicenter collaborative study. Study Group for HTLV-1 Associated Ocular Diseases. *Jpn J Ophthalmol*. 1994; 38: 168-74.

Ohbo K, Sugamura K, Sekizawa T, Kogure K. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid of HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology*. 1991; 41: 594-5.

Ohkura S, Yamashita M, Cartier L, Tanabe DG, Hayami M, Sonoda S, et al. Identification and phylogenetic characterization of a human T-cell leukaemia virus type I isolate from a native inhabitant (Rapa Nui) of Easter Island. *J Gen Virol*. 1999; 80: 1995-2001.

Ohnita K, Isomoto H, Mizuta Y, Maeda T, Haraguchi M, Miyazaki M, et al. Helicobacter pylori infection in patients with gastric involvement by adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer*. 2002; 94: 1507-16.

Ohshima K, Suzumiya J, Kato A, Tashiro K, Kikuchi M. Clonal HTLV-I-infected CD4+ T-lymphocytes and non-clonal non-HTLV-I-infected giant cells in incipient ATLL with Hodgkin-like histologic features. *Int J Cancer*. 1997; 72: 592-8.

Ohshima K. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. *Cancer Sci*. 2007; 98: 772-8.

Ohshima K; JAFFE ES; KIKUCHI M. Adult- T cell leukemia/lymphoma. In: SWERDLOW, S. H. et al (Ed.). *World Health Organization Classification Tumours*. Lyon: International Agency for Research cancer (IARC). 2008; p. 281-4.

Ohtani T, Deguchi M, Aiba S. Erythema multiforme-like lesions associated with lesional infiltration of tumor cells occurring with adult T-cell lymphoma/leukemia. *Int J Dermatol*. 2008; 47: 390-2.

Ohyama Y, Nakamura S, Hara H, Shinohara M, Sasaki M, Ikebe-Hiroki A, et al. Accumulation of human T lymphotropic virus type I-associated Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1972-8.

Okada J, Imafuku S, Tsujita J, Moroi Y, Urabe K, Furue M. Case of adult T-cell leukemia/lymphoma manifesting marked purpura. *J Dermatol*. 2007; 34: 782-5.

Okajima R, Oliveira AC, Smid J, Casseb J, Sanches JA Jr. High prevalence of skin disorders among HTLV-1 infected individuals independent of clinical status. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7: e2546.

Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol.* 2007; 86: 118-25.

Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2005; 105: 4143-5.

Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients *Vox Sang.* 1984; 46: 245-53.

Olbrich Neto J, Meira DA. Soroprevalence of HTLV-I/II, HIV, siphylis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu - São Paulo - Brazil: risk factors for HTLV-I/II infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37: 28-32.

Olindo S, Belrose G, Gillet N, Rodriguez S, Boxus M, Verlaeten O, et al. Safety of long-term treatment of HAM/TSP patients with valproic acid. *Blood.* 2011; 118: 6306-9.

Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, et al. Natural History of Human T-Lymphotropic Virus 1–Associated Myelopathy. A 14-Year Follow-up Study. *Arch Neurol.* 2006; 63: 1560-6.

Olindo S, Lézin A, Cabre P, Merle H, Saint-Vil M, Edimorana Kaptue M, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci.* 2005; 237: 53-9.

Olindo SL, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, et al. Naturally History Human T-lymphotropic virus 1- associated myelopathy. *Arch Neurol.* 2006; 63: 1560-6.

Oliveira ELL, Bezerra BP, Blois CAN, Machado DP, Sardinha ISC. Depressão em pacientes com HIV/AIDS. *Rev para. med,* 23(3):jul.-set., 2009.

Oliveira HA, de Melo HA. Mielopatia Associada ao HTLV-I/Paraparesia Espástica Tropical: relato dos primeiros casos em Sergipe. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 116-9.

Oliveira JT, Carneiro-Proietti AB, Lima-Martins MV, Martins ML, Proietti FA. Erectile Insufficiency as First Symptom of HTLV I/II Associated Myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56: 123-5.

Oliveira Mde F, Brites C, Ferraz N, Magalhaes P, Almeida F, Bittencourt AL. Infective dermatitis associated with the human T cell lymphotropic virus type I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 90-6.

Oliveira MF, Bittencourt AL, Brites C, Carrijo H, Almeida FO. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis(HAM/TSP) in a seven-year-old boy associated with infective dermatitis. *J Neurol Sci* 2004; 222: 35-8.

Oliveira MF, Bittencourt AL, Primo J, Vieira, MG, Fatal, P. Hematologic findings in infectious dermatitis associated with HTLV-1. In Abstracts Book of the 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses. International Society of Human Retrovirology, Salvador. 2009; p. 80.

Oliveira MF, Brites C, Ferraz N, Magalhães P, Almeida F, Bittencourt AL: Infective dermatitis associated with the human t-cell lymphotropic virus type I HTLV-1 in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:90-6.

Oliveira P, Castro NM, Carvalho EM. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 191-6.

Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, Tanajura D, Brandão JC, Porto AF, Carvalho EM. Prevalence of erectile dysfunction in HTLV-1-infected patients and its association with overactive bladder. *Urology.* 2010; 75: 1100-3.

Oliveira PD, Magalhães M, Argolo JM, Bittencourt AL, Farre L. Double integration band of HTLV-1 in a young patient with infective dermatitis who developed an acute form of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Clinical Virology.* 2013; 56: 163-166.

Oliveira SR, Avelino MM. Soroprevalência do vírus linfotrópico – T humano entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28: 467-72.

Olsen A, van Lieshout L, Marti H, Polderman T, Polman K, Steinmann P, et al. Strongyloidiasis--the most neglected of the neglected tropical diseases? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; 103: 967-72.

Oltra E, García-Escudero M, Mena-Durán AV, Monsalve V, Cerdá-Olmedo G. Lack of evidence for retroviral infections formerly related to chronic fatigue in Spanish fibromyalgia patients. *Virology.* 2013; 10: 332.

Olumide YM, Dada AJ, Sogbanmu IB, Aruna GA. 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.* 1997; 36: 741-4.

OMS – Adolescent Health. http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/ Acessado em 03/06/2015.

O'Neal SE, Guimaraes LH, Machado PR, Alcantara L, Morgan DJ, Passos S, et al. Influence of helminth infections on the clinical course of and immune response to *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis* 2007; 195: 142-8.

Ono A, Ikeda E, Mochizuki M, Matsuoka M, Yamaguchi K, Sawada T, et al. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Graves' disease and disease activities. *Jpn J Cancer Res.* 1998; 89: 608-14.

Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, Miyata N, Watanabe T. Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type-1 uveitis. Accumulation of the human T-cell leukemia virus type-1-infected cells and constitutive expression of viral and interleukin-6 messenger ribonucleic acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38 676-89.

Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, Miyata N, Watanabe T. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79: 270-6.

Orellana N, Mayo A, Otsuki K, Paulo AC. HTLV in Pre-Columbian Mummies in Bolivia [Abstract]. 14th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related

Retroviruses. 2009 July 1-4; Salvador, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25: 1267.

Organização mundial da saúde: http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/.

Orland JR, Engstrom J, Fridey J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology* 2003; 61: 1588-94.

Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM) treatment trials, retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev* 1990; 3: 271-84.

Osame M, Igata A, Usuku K, Rosales RL, Matsumoto M.. Mother-to-child transmission in HTLV-1-associated myelopathy. *Lancet*. 1987; 1: 106.

Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S, et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol* 1990; 28: 50-6.

Osame M, Matsumoto M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemialike cells. *Ann Neurol*. 1987; 21: 117-22.

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

Osame M. Evening seminar. 1999; p1-23.

Osame M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). *J Neurovirol*. 2002; 8: 359-64.

Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner, W. *Human retrovirology: HTLV*. New York.1990; Raven, p.191-197.

Osame M. The past, the present and the future of HAM/TSP research. IX International Conference on Human Retrovirology: HTLV. Kagoshima, Japan, 1999.

- Osame M, Izumo S, Igata A, Matsumoto M, Matsumoto T, Sonoda S, et al. Blood transfusion and Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I associated myelopathy. *Lancet*. 1986; 2: 104-5.
- Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K et al. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, First Edition Paper. Prepublished Online. Feb 16, 2006.
- Ozden S, Cochet M, Mikol J, Teixeira A, Gessain A, Pique C. 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. *J Virol*. 2004; 78: 10320-7.
- Ozden S, Cocoy L, Gonzalez-Dunia D. HTLV-I transgenic models: an overview. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13: 154-61.
- Ozden S, Gessain A, Gout O, Mikol J. Sporadic inclusion body myositis in a patient with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 510-4.
- Pádua E, Rodés B, Pérez-Piñar T, Silva AF, Jiménez V, Ferreira F, Toro C. Molecular characterization of human T cell leukemia virus type 1 subtypes in a group of infected individuals diagnosed in Portugal and Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27: 317-22.
- Page-Shafer K, Delorenze GN, Satariano WA, Wilkenstein W Jr. Comorbidity and survival in HIV-infected men in San Francisco Men's Health Survey. *Ann Epidemiol*. 1996; 6: 420-30.
- Pais-Correa AM, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati V, Lasserre R, Gessain A, et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med*. 2009; 16: 83-9.
- Paiva A, Casseb J. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47: 265-74.

Palmer S.; Kriegsman, K.H.; Palmer, J. B. Spinal cord injury: a guide for living. Baltimore: Johns Hopkins University, 2000. 290 p.

Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, Reed J, Lenardo MJ. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2007; 8: 1353-62.

Pang D, Syed S, Fine P, Jones PB. No association between prenatal viral infection and depression in later life - a long-term cohort study of 6152 subjects. *Can J Psychiatry.* 2009; 54: 565-70.

Pannek J, Göcking K, Bersch U. Long-term effects of repeated intradetrusor botulinum neurotoxin A injections on detrusor function in patients with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int.* 2009; 104: 1246-50.

Pardi D, Switzer WM, Hadlock KG, Kaplan JE, Lal RB, Folks TM. Complete nucleotide sequence of an Amerindian human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) isolate: identification of a variant HTLV-II subtype b from Guayami Indian. *J Virol.* 1993; 67: 4659-64.

Parker CE, Daenke S, Nightingale S, Bangham CR. Activated, HTLV-1 specific cytotoxic T-lymphocytes are found in healthy seropositives as well as patients with tropical spastic paraparesis. *Virology.* 1992; 188: 628-36.

Parker CE, Daenke SD, Nightingale S, Bangham CR. Activated HTLV-1 specific cytotoxic T cells are found in healthy seropositives as well as patients with tropical spastic paraparesis. *Virology.* 1992; 188: 628-36.

Passos VMA, Calazans FF, Carneiro-Proietti ABF. Counseling blood donors seropositive for HTLV- and II in a developing country. *Cad Saude Publ.* 1998; 14: 109-18.

Patel BN, Kobashi KC. Practical use of the new American Urological Association adult urodynamics guidelines. *Curr Urol Rep.* 2013; 14: 240-6.

Patey O, Gessain A, Breuil J, Courillon-Mallet A, Daniel MT, Miclea JM, et al. Seven years of recurrent severe strongyloidiasis in an HTLV-I-infected man who developed adult T-cell leukaemia. *Aids.* Jun 1992; 6: 575-9.

Patrick L. Green and, Irvin S. Y. Chen Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 In: Fields Virology editors-in-chief, David M. Knipe, Peter M. Howley ; associate editors, Diane E. Griffin. Fourth Edition LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS , USA chapter 58,2001.

Patterson TL, Shaw WS, Semple SJ, Cherner M, McCutchan JA, Atkinson JH, et al. Relationship of psychosocial factors to HIV disease progression. *Ann Behav Med.* 1996; 18: 30-9.

Pawson R, Multi GL, Pagliuca A. Management of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* 1998, 100: 453-8. Review.

Pedral-Sampaio DB, Martins Netto E, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, Harrington W Jr. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz J Infect Dis.* 1997; 1: 31-5.

Pedroso C, Netto EM, Weyll N, Brites C. Coinfection by HIV-1 and human lymphotropic virus type 1 in Brazilian children is strongly associated with a shorter survival time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57: 208-11.

Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, Eron JJ Jr. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44: 159-66.

Penzak SR, Reddy YS, Grimsley SR. Depression in patients with HIV infection. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000; 57: 376-86.

Pérez CL, Villarroel BJ, Reyes JA, Benavides MA, Muñoz OC. Exfoliative erythroderma and infective dermatitis in an infant infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV I). *Rev Chilena Infectol.* 2007; 24: 142-8.

Pergami A, Gala C, Burgess A, Durbano F, Zanello D, Riccio M, et al. The psychosocial impact of HIV infection in women. *J Psychosom Res.* 1993; 37: 687-96.

Perron H, Lazarini F, Ruprecht K, Péchoux-Longin C, Seilhean D, Sazdovitch V, et.al. Human endogenous retrovirus (HERV)-W ENV and GAG proteins: physiological

expression in human brain and pathophysiological modulation in multiple sclerosis lesions. *J Neurovirol.* 2005; 11: 23-33.

Perry J, Garrett M, Gronley JK, Mulroy SJ. Classification of walking handicap in the stroke population. *Stroke.* 1995; 26: 982-9

Perry S, Fishman B, Jacobsberg L, Frances A. Relationships over 1 year between lymphocyte subsets and psychosocial variables among adults with infection by human immunodeficiency virus. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49: 396-401.

Phelps KR. Strongyloides hyperinfection in patients coinfecting with HTLV-I and *S. stercoralis*. *Am J Med.* 1993; 94: 447-9.

Pimenta CA, Teixeira MJ. Proposal to adapt the McGill Pain Questionnaire into Portuguese. *Rev Esc Enferm USP.* 1996; 30: 473-83.

Pimenta FC, Kashima Haddad S, de Medeiros Filho JG, Costa MJ, Diniz MF, Fernandes MP, et al. Prevalence ratio of HTLV-1 in nursing mothers from the state of Paraíba, Northeastern Brazil. *J Hum Lact.* 2008; 24: 289-92.

Pinheiro SR, Lana-Peixoto MA, Proietti AB, Oréfica F, Lima-Martins MV, Proietti FA. HTLV-I associated uveitis, myelopathy, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1995; 53: 777-81.

Pinheiro SR, Martins-Filho OA, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Proietti FA, Namen-Lopes S, et al. Immunologic markers, uveitis, and keratoconjunctivitis sicca associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142: 811-15.

Pinheiro SRAA, Oréfica F. Manifestações oculares no paciente infectado pelo HTLV. In: Proietti ABFC (ed). *HTLV-I/II*. Belo Horizonte. Fundação Hemominas. 1996; 45-9.

Pinheiro SRAA, Proietti ABFC, Martins MVCL, Proietti FA, Oréfica F. Soroprevalência de HTLV-I/II em 53 pacientes com uveíte de causa indeterminada do Ambulatório de uveítes do Hospital São Geraldo (UFMG) – resultados preliminares. *Anais do III Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil*. Recife. Setembro de 1994.

Pique C, Jones KS. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. *Front Microbiol.* 2012; 3: 378.

Plumelle Y, Edouard A. [Strongyloides stercoralis in T-cell leukemia/lymphoma in adults and acquired immunodeficiency syndrome]. *Rev Med Interne.* 1996;17: 125-9.

Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, Bucher BJ, Thomas L, Brebion 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.* 1997; 107: 81-7.

Poetker SK, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Caskey MF, Carvalho EM, et al. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J. Clin. Virol.* 2011; 51 54-8.

Poiesz B, Dube D, Dube S, Love J, Papsidero L, Uner A, et al. HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma in a patient with HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2000; 342: 930-6.

Poiesz BJ, Poiesz MJ, Choi D. The human T-cell Lymphoma/leukemia viruses. *Cancer Invest.* 2003;21, 253-77.

Poiesz BJ, Dube S, Choi D, Esteban E, Ferrer J, Leon-Ponte M, et al. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-II infection. *Transfusion.* 2000; 40: 924-30.

Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 1980; 77: 7415-9.

Poiesz BJ, Ruscetti FW, Mier JW, Woods AM, Gallo RC. T-cell lines established from human T-lymphocytic neoplasias by direct response to T-cell growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980; 77: 6818-9.

Polizzotto MN, Wood EM, Ingham H, Keller AJ. Reducing the risk of transfusion-transmissible viral infection through blood donor selection: the Australian experience 2000 through 2006. *Transfusion.* 2008; 48: 55-63.

Poltera AA, Katsimbura N. Granulomatous hepatitis due to *Strongyloides stercoralis*. *J Pathol.* 1974; 113: 241-6.

Pombo de Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, et al. Genetic mutation and early onset of T Cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-1. *Leuk Res* 2002; 26: 155-61.

Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Carvalho SMF. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL): características clínico-patológicas e apresentação no Brasil. In: Carneiro-Proietti ABF, ed. HTLV-I / HTLV-II Cadernos Hemominas vol XI. 3ª ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2000. p 76-107.

Pombo-de-Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, Chiatton C, Borducchi D, De Carvalho SM, et al. Geographic diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil. *Int J Cancer.* 1999; 83: 291-8.

Pombo-de-Oliveira MS, Carvalho SM, Borducchi D, Dobbin J, Salvador J, Correa RB, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. *Leuk Lymphoma.* 2001; 42: 135-44.

Pombo-de-Oliveira MS, Matutes E, Fanadas 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.

Pombo-de-Oliveira MS, Matutes E, Schultz T, Carvalho SM, Noronha H, Reaves JD, et al. T-cell malignancies in Brazil. Clinico-pathological and molecular studies of HTLV-I positive and negative cases. *Int J Cancer.* 1995; 60: 823-7.

Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, Lisboa W, Thompson R, Alcântara L, et al. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol.* 2001; 23: 503-7.

Porto AF, Oliveira Filho J, Neva FA, Orge G, Alcântara L, Gam A, et al. Influence of human T-cell lymphocytotropic virus type 1 infection on serologic and skin tests for strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65: 610-3.

Porto AF, Santos SB, Alcantara L, Guerreiro JB, Passos J, Gonzalez T, et al. HTLV-1 modifies the clinical and immunological response to schistosomiasis. *Clin Exp Immunol.* 2004; 137: 424-9.

Porto AF, Santos SB, Muniz AL, Basilio V, Rodrigues W Jr, Neva FA, et al. Helminthic infection down-regulates type 1 immune responses in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) carriers and is more prevalent in HTLV-1 carriers than in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis.* 2005; 191: 612-8.

Porto MA, Alcantara LM, Leal M, Castro N, Carvalho EM. Atypical clinical presentation of strongyloidiasis in a patient co-infected with human T cell lymphotropic virus type I. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 124-5.

Porto MA, Muniz A, Oliveira Júnior J, Carvalho EM, et al. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35: 641-9.

Pouliquen JF, Hardy L, Lavergne A, Kafiludine E, Kazanji M. High seroprevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in blood donors in Guyana and molecular and phylogenetic analysis of new strains in the Guyana shelf (Guyana, Suriname, and French Guiana). *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 2020-6.

Prabhu RK, Swaminathan N, Harvey LA. Passive movements for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013; 12: CD009331.

Prado WA. Neurofisiologia e Neuroquímica da Dor Aguda e Crônica. In: Andrade Filho ACC (ed). *Dor: Diagnóstico e Tratamento.* 1st edn. Roca 2001, p 1-5.

Primo J, Siqueira I, Nascimento MC, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, et al. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Braz J Med Biol Res.* 2009; 42: 761-4.

Primo JR, Brites C, Oliveira Mde F, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt AL. Infective dermatitis and human T cell lymphotropic virus type 1-associated

myelopathy/tropical spastic paraparesis in childhood and adolescence. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 535-41.

Proietti ABFC et al. HTLV-I/II. Belo Horizonte: Fundação Hemominas, 2006;13:

Proietti ABFC. HTLV I/II. 3. ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, 2000.

Proietti ABFC. HTLV. 5 ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas, 2010.

Proietti FA, Caiaffa WT, Carneiro-Proietti ABF, Gonçalves VF, Eller R, Guimarães, MDC. Estudo soro-epidemiológico. In: Caiaffa, WT. Projeto AJUDE Brasil: Avaliação epidemiológica dos usuários de drogas injetáveis dos projetos de redução de danos (PRD) apoiados pela CN-DST/AIDS. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. (Brasília, Ministério da Saúde, 2001.137 - 150.)

Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005; 24:6058-68.

Proietti FA, Lima-Martins MV, Passos VM, Brener S, Carneiro-Proietti AB. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brazil [letter]. *Vox Sang* 1994; 67: 77.

Prommer E. Ketamine and HTLV-1 myelopathy: NMDA blockade and immunomodulation? *J Pain Symptom Manage.* 2006; 31: 386-8.

Puccioni-Sohler M, Chimelli L, Merçon M, Gonçalves RR, Pimenta G, Bianco C, et al. Pathological and virological assessment of acute HTLV-I-associated myelopathy complicated with encephalopathy and systemic inflammation. *J Neurol Sci.* 2003; 207: 87-93.

Puccioni-Sohler M, Gasparetto E, Cabral-Castro MJ, Slatter C, Vidal CM, Cortes RD, et al. HAM/TSP: association between white matter lesions on magnetic resonance imaging, clinical and cerebrospinal fluid findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012; 70: 246-51.

- Puccioni-Sohler M, Kitze B, Felgenhauer K. HTLV-I associated myelopathy in patients from Brazil and Iran: neurological manifestations and cerebrospinal fluid findings. *Arq Neuropsiquiatr.* 1995; 53: 213-7.
- Puccioni-Sohler M, Papais-Alvarenga R, de Souza PM, de Franca SC, Gonçalves RR, Jacobson S. Parkinsonism in the course of HTLV-I-associated myelopathy. *Mov Disord.* 2005; 20: 613-5.
- Puccioni-Sohler M, Rios M, Bianco C, Zhu SW, Oliveira C, Novis SA, Pombo-de-Oliveira MS. An inverse correlation of HTLV-I viral load in CSF and intrathecal synthesis of HTLV-I antibodies in TSP/HAM. *Neurology.* 1999; 53: 1335-9.
- Puccioni-Sohler M, Rios M, Carvalho SM, Gonçalves RR, Oliveira C, Correa RB, Novis S, de Oliveira MS, Bianco C. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. *Neurology.* 2001; 57: 725-7.
- Putzke JD, Richards JS, Hicken BL, DeVivo MJ. Interference due to pain following spinal cord injury: important predictors and impact on quality of life. *Pain* 2002; 100: 231-42.
- Quintas S, Moreno T, Lobo-Antunes N, Levy-Gomes A. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy in infancy. A case report and review of the literature. *Rev Neurol.* 2004; 39: 1133-6.
- Quispe N.C.S., Feria, E.B., Santos-Fortuna, E., Caterino-de-Araújo, A. Confirming the presence of HTLV-1 Infection and the absence of HTLV-2 in Blood Donors from Arequipa, Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009; 51: 25-9.
- Rabkin JG. HIV and depression: 2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2008. 5: 163-71.
- Rafatpanah H, Pravica V, Faridhosseini R, Tabatabaei A, Ollier W, Poulton K, et al. Association between HLA-DRB1*01 and HLA-Cw*08 and outcome following HTLV-I infection. *Iran J Immunol* 2007; 4: 94-100.
- Rafatpanah H, Rezaee A, Etemadi MM, Hosseini RF, Khorram B, Afsahr L, et al. The impact of interferon-alpha treatment on clinical and immunovirological aspects of HTLV-1-associated myelopathy in northeast of Iran. *J Neuroimmunol.* 2012; 250: 87-93.

- Ramón L, Martínez R, Vidaud JC. [Motor neuron syndrome associated to the HTLV-1 retrovirus]. *Rev Neurol*. 2004; 39: 997-8.
- Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Pinheiro CA, Castro-Lima H, Galvão-Castro B. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42: 633-7.
- Ratner L, Grant C, Zimmerman B, Fritz J, Weil G, Denes A, et al. Effect of treatment of Strongyloides infection on HTLV-1 expression in a patient with adult T-cell leukemia. *Am J Hematol*. 2007; 82: 929-31.
- Ratner L, Poiesz BJ. Leukemias associated with human T-cell lymphotropic virus type I in a non-endemic region. *Medicine (Baltimore)*. 1988; 67: 401-22.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1338-45.
- Rauch DA, Harding JC, Ratner L. IL-15 deficient tax mice reveal a role for IL-1 α in tumor immunity. *PLoS One*. 2014; 9: 85028.
- Raza SM, Pyatt JR. Nocturnal hypertension and autonomic dysfunction due to human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Int J Cardiol*. 2006; 107: 424-6.
- Rego FF, Alcantara LC, Moura Neto JP, Miranda AC, Pereira O de S, Gonçalves Mde S, Galvão-Castro B. HTLV type 1 molecular study in Brazilian villages with African characteristics giving support to the post-Columbian introduction hypothesis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24: 673-7.
- Rehabilitation Institute of Chicago. *Spinal cord injury: medical management and rehabilitation*. Maryland: Aspen. 1994. 236 p.
- Reich DE, Goldstein DB. Genetic evidence for a Paleolithic human population expansion in Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 8119-23.

Reid RL, Lindholm PF, Mireskandari A, Dittmer J, Brady JN. Stabilization of wild-type p53 in human T-lymphocytes transformed by HTLV-I. *Oncogene*. 1993; 8: 3029-36.

Reitz MS Jr, Gallo RC. HTLV and HIV. In: Kurth R, Bannert N, editors. *Retroviruses: molecular biology, genomics and pathogenesis*. Norfolk, UK: Caster Academic Press; 2010. p. 417-43.

Rengifo-Pinedo L. et al. Sarna noruega con linfoma cutáneo en paciente HTLV-1 positivo. *Dermatologia Peruana*, Lima, v. 17, n. 1, p. 49-52, ene./abr. 2007.

Renner JD, Laurino JP, Menna-Barreto M, Schmitt VM. Molecular evidence of HTLV-II subtype B among an urban population living in South Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006; 22: 301-6.

Rezende SA, Lambertucci JR, Goes AM. Role of immune complexes from patients with different clinical forms of schistosomiasis in the modulation of in vitro granuloma research. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997; 92: 683-7.

Rhew D. C. et al. Infections in patients with chronic adult T-cell leukemia/lymphoma: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 1014-6.

Ribas JG, Melo GC, Catalan-Soares BC et al. HTLV-1 familiar infection: vertical transmission in three generations. P11 in *The 11th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related viruses*. San Francisco, CA, June 2003.

Ribas JG, Melo GC. [Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35: 377-84.

Ribeiro de Jesus A, Luna T, Pacheco de Almeida R, Machado PR, Carvalho EM. Pentoxifylline down modulate in vitro T cell responses and attenuate pathology in *Leishmania* and HTLV-1 infections. *Int Immunopharmacol*. 2008; 8: 1344-53.

Ribeiro LC, Gonçalves CC, Slater CM, Carvalho SM, Puccioni-Sohler M. Standardisation of Western blotting to detect HTLV-1 antibodies synthesised in the central nervous system of HAM/TSP patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108; 730-4.

Ribeiro MA. Distribuição geográfica do HTLV-1/2 em mães de recém-nascidos submetidos à triagem neonatal em Minas Gerais, Brasil. 2009.134f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/ECJS-7SUNHK>

Ribeiro MA, Martins ML, Teixeira C, Ladeira R, Oliveira Mde F, Januário JN, et al. Blocking Vertical Transmission of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 through breastfeeding interruption. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 1139-43.

Ribeiro MA, Proietti FA, Martins ML, Januário JN, Ladeira RV, Oliveira Mde F, et al. Geographic distribution of human T-lymphotropic virus types 1 and 2 among mothers of newborns tested during neonatal screening, Minas Gerais, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2010; 27: 330-7.

Riberto M. et al. Validação da versão brasileira da medida de independência funcional. *Acta Fisiátrica.* 2004; 11: 72-6.

Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, Rudge P, Dalgleish AG. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J. Virol.* 1990; 64: 5682-7.

Rihet P, Demeure CE, Dessein AJ, Bourgois A. Strong serum inhibition of specific IgE correlated to competing IgG4, revealed by a new methodology in subjects from a *S. mansoni* endemic area. *Eur J Immunol.* 1992; 22: 2063-70.

Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect.* 2005; 50: 375-81.

Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, Gam AA, Vogel P, Terry SI, Cooper ES. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. *J Infect Dis.* 1994; 169: 692-6.

Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, Castro N, Muniz AL, Salgado K, et al. The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* Mar 2007;7:15.

Rocha, Aristides A; Cesar, Chester LG. Saúde pública: bases conceituais. São Paulo: Atheneu, 2008.

Rodgers PE The clinical features and etiology if the neuropathic syndrome in Jamaica. West Indian Med J.1965; 14: 36-47.

Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OS, Zaninovic V, Sarin PS, Graham DS. HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. Lancet.1985; 2: 1247-8.

Rodgers-Johnson PE, Ono SG, Asher DM, Gibbs CJ Jr. Tropical spastic paraparesis and HTLV-I myelopathy: clinical features and pathogenesis. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis. 1990; 68: 117-30.

Rodríguez W, Misad O, García J, Castro De La Matta, Vallejos C, Casanova L. et al. Síndrome leucemia/linfoma T del adulto (ATL) en el Perú. Acta Cancerológica. 1994; 3: 7-20.

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

Romanelli LC, Caramelli, Martins ML, Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG, et al. Incidence of human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a long-term prospective cohort study of initially asymptomatic individuals in Brazil. AIDS Res Hum Retroviruses. 2013; 29: 1199-202.

Romanelli LC, Carmelli P, Proietti AB. [Human T cell lymphotropic virus (HTLV-1): when to suspect infection?].Rev Assoc Med Bras 2010; 56: 340-7.

Romero IA, Prevost MC, Perret E, Adamson P, Greenwood J, Couraud PO, Ozden S. Interactions between brain endothelial cells and human T-cell leukemia virus type 1-infected lymphocytes: mechanisms of viral entry into the central nervous system. J Virol. 2000; 74: 6021-30.

Rosenblatt JD, Cann AJ, Slamon DJ, Smalberg IS, Shah NP, Fujii J, Wachsman W, Chen IS. HTLV-II transactivation is regulated by the overlapping tax/rex nonstructural genes. Science. 1988; 240: 916-9.

Rosenblum WI, Brew BJ, Hahn B, Shaw G, Haase A, Maroushek S, Price RW. Human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol.* 1992; 23: 513-9.

Rossi CL, Takahashi EE, Partel CD, Teodoro LG, da Silva LJ. Total serum IgE and parasite-specific IgG and IgA antibodies in human strongyloidiasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1993; 35: 361-5.

Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004; 6: 144-54.

Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, et al. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J. Infect Dis.* 2005; 191: 1490-7.

Rudolph DL, Khabbaz RF, Folks TM, Lal RB. Detection of human T-lymphotropic virus type I/II env antibodies by immunoassays using recombinant fusion proteins. *Diag Microbiol Infect Dis.* 1993; 17: 35-9.

Rueda R, Blanck A. HTLV-1 associated cutaneous manifestations. In: Zaminovic V (ed). *HTLV – truths and questions.* Cali: Feriva. 1996; p 212-222.

Ruggero K, Corradin A, Zanovello P, Amadori A, Bronte V, Ciminale V, et al. Role of microRNAs in HTLV-1 infection and transformation. *Mol Aspects Med.* 2010; 31: 367-82.

Sabin EA, Kopf MA, Pearce EJ. *Schistosoma mansoni* egg-induced early IL-4 production is dependent upon IL-5 and eosinophils. *J Exp Med.* 1996; 184: 1871-8.

Sabino EC, Zrein M, Taborda CP, Otani MM, Ribeiro-Dos-Santos G, Sáez-Alquezar A. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 1324-8.

Sabouri AH, Saito M, Lloyd AL, Vine AM, Witkover AW, Furukawa Y, Izumo S, Arimura K, Marshall SE, Usuku K, Bangham CR, Osame M. Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis.* 2004; 190: 1279-85.

Sabouri AH, Saito M, Usuku K, Bajestan SN, Mahmoudi M, Foroughipour M, et al. Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1-infected individuals. *J Gen Virol* 2005; 86: 773-81.

Sabouri AH, Usuku K, Hayashi D, Izumo S, Ohara Y, Osame M, et al. Impaired function of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD8+ T cells in HTLV-1-associated neurologic disease. *Blood*. 2008; 112: 2411-20.

Saeidi M, Sasannejad P, Foroughipour M, Shahami S, Shoeibi A. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Acta Neurol Belg*. 2011; 111: 41-4.

Sagawa K, Mochizuki M, Masuoka K, Katagiri K, Katayama T, Maeda T, et al. Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis. Detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J Clin Invest*. 1995; 95: 852-8.

Sahai A, Cortes E, Seth J, Khan MS, Panicker J, Kelleher C, Kessler TM, Fowler CJ, Dasgupta P. Neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury: evaluation and management. *Curr Urol Rep*. 2011; 12: 404-12.

Said G, Goulon-Groeu C, Lacroix C, Fève A, Descamps H, Fouchard M. Inflammatory lesions of peripheral nerve in a patient with human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. *Ann Neurol* 1988; 24: 275-7.

Saito M, Eiraku N, Usuku K, Nobuhara Y, Matsumoto W, Kodama D, et al. A polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in HTLV-1 infected individuals. *J Neurol Sci*. 2005; 232: 29-35.

Saito M, Kondo A, Kato K, Gotoh M. Bladder dysfunction due to human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Br Urol Int*. 1991; 68: 365-8.

Saito M, Matsuzaki T, Satou Y, Yasunaga J, Saito K, Arimura K, et al. In vivo expression of the HBZ gene of HTLV-I correlates with proviral load, inflammatory markers and

disease severity in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology*. 2009; 6: 19.

Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T-cell phenotype after interferon- α therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2004; 189: 29-40.

Saito M. Immunogenetics and the Pathological Mechanisms of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1- (HTLV-1-)Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010; 2010: 478461.

Sakai JA, Nagai M, Brennan MB, Mora CA, Jacobson S. In vitro spontaneous lymphoproliferation in patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease: predominant expansion of CD8+ T cells. *Blood*. 2001; 98: 1506-11.

Sakata H, Iwakiri R, Koyama T, Yoshida T, Okamoto K, Miyazaki K, et al. Human T-Cell Lymphotropic Virus-Associated Primary Gastric Lymphoma. *Dig Dis Sci*. 2001; 46: 1381-6.

Sakata H, Fujimoto K, Iwakiri R, Mizuguchi M, Koyama T, Sakai T, et al. Gastric lesions in 76 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma: Endoscopic evaluation. *Cancer*. 1998; 78: 396-402.

Salcedo-Cifuentes M, Domínguez MC, García-Vallejo F. [Genome epidemiology and tropical spastic paraparesis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1]. *Rev. Panam. Salud Publica*. 2011; 30: 422-30.

Salemi M, Cattaneo E, Casoli C, Bertazzoni U. Identification of IIa and IIb molecular subtypes of human T-cell lymphotropic virus type II among Italian injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 8: 516-20.

Salemi M, Lewis M, Egan JF, Hall WW, Desmyter J, Vandamme AM. Different population dynamics of human T cell lymphotropic virus type II in intravenous drug users compared with endemically infected tribes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96: 13253-8.

Salemi M, Vandamme AM, Gradozzi C, Van Laethem K, Cattaneo E, Taylor G, et al. Evolutionary rate and genetic heterogeneity of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) using isolates from European injecting drug users. *J Mol Evol.* 1998; 46: 602-11.

Salemi M, Vandamme AM, Guano F, Gradozzi C, Cattaneo E, Casoli C, et al. Complete nucleotide sequence of the Italian human T-cell lymphotropic virus type I isolate Gu and phylogenetic identification of a possible origin of South European epidemics. *J Gen Virol.* 1996; 77: 1193-201.

Salemi ME, Cattaneo C, Casoli C, U Bertazzoni. Identification of IIa and IIb molecular subtypes of human T-cell lymphotropic virus type II among Italian injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 8: 516-20.

Salemi M, Van Dooren S, Audenaert E, Delaporte E, Goubau P, Desmyter J, et al. Two new human T-lymphotropic virus type I phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti pygmy and a Gabonese, have closes relatives among African STLV-I strains. *Virology.* 1998; 246: 277-87.

Salles F, Bacellar A, Amorim M, Orge G, Sundberg M, Lima M, et al. Treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis* coinfecting patients is associated with increased TNF α and decreased soluble IL2 receptor levels. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013; 107: 526-9.

Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AM, Otani MM, Chamone DF. [The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil]. *Rev Panam Salud Publica.* 2003; 13: 111-6.

Salomón M, Maquera L, Solar M, Bravo F. Publicación de um caso. Dermatitis infectiva associada a HTLV-1 em adultos. *Folia Dermatol Peruana* 2001;12; 41-3.

Sampaio AS, Rivitti EA. *Dermatologia.* São Paulo:Artes Médicas; 2001.

Sanches JA Jr, Moricz CZM, Neto CF. Processos linfoproliferativos da pele. Parte 2 – Linfomas cutâneos de células T e de células NK. *An Bras Dermatol.* 2006;81:7-25.

Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for HTLV-I infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis.* 2003; 7: 132-7.

Santos AC. Análise da transmissão vertical do HTLV-1, nas gestantes soropositivas acompanhadas no Centro Integrativo Multidisciplinar de HTLV da EBMS. Salvador/Bahia. Monografia. [Trabalho de conclusão de curso] - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2014.

Santos EL, Tamegão-Lopes B, Machado LF, Ishak Mde O, Ishak R, Lemos JA, et al. Molecular characterization of HTLV-1/2 among blood donors in Belém, State of Pará: first description of HTLV-2b subtype in the Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42: 271-6.

Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhaes E, Melo A, et al. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis.* 2004; 4: 7.

Santos SB, Porto AF, Muniz AL, Jesus AR, Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of human T cell leukemia virus type-I and *Schistosoma mansoni* co-infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99: 121-6.

Santos Tde J, Costa CM, Goubau P, Vandamme AM, Desmyter J, Van Doren S, et al. Western blot seroindeterminate individuals for HTLV-1/2 in Fortaleza (Brazil): a serological and molecular diagnostic and epidemiological approach. *Braz J Infect Dis.* 2003; 7: 202-9.

Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2005; 2: 30.

Sarkodie F, Adarkwa M, Adu-Sarkodie Y, Candotti D, Acheampong JW, Allain JP. Screening for viral markers in volunteer and replacement blood donors in West Africa. *Vox Sang.* 2001; 80: 142-7.

Sasaki K, Morooka I, Inomata H, Kashio N, Akamine T, Osame M. Retinal vasculitis in human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73: 812-5.

Sato K., Maruyama I., Maruyama Y, Kitajima I, Nakajima Y, Higaki M, et al. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I: clinical and immunopathologic features. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 714-21.

Sato Y, Shiroma Y, Kiyuna S, Toma H, Kobayashi J. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-1 infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88: 59.

Satoh M, Futami A, Takahira K, Kodaira M, Tanaka T, Kuriki K, et al. Severe strongyloidiasis complicated by meningitis and hydrocephalus in an HTLV-1 carrier with increased proviral load. *J Infect Chemother.* 2003; 9: 355-7.

Satoh M, Kiyuna S, Shiroma Y, Toma H, Kokaze A, Sato Y. Predictive markers for development of strongyloidiasis in patients infected with both *Strongyloides stercoralis* and HTLV-1. *Clin Exp Immunol.* 2003; 133: 391-6.

Satoh M, Toma H, Sato Y, Takara M, Shiroma Y, Kiyuna S, 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.* 2002; 127: 354-9.

Satoh M, Toma H, Sugahara K, Etoh K, Shiroma Y, Kiyuna S, 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.* 2002; 21: 2466-75.

Satou Y, Matsuoka M. Virological and immunological mechanisms in the pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1. *Rev Med Virol.* 2013; 23: 269-80.

Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals. *Retrovirology.* 2012; 9: 46.

Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 720-5.

Saulino M. Spinal cord injury pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014, 25: 397-410.

Sawa H, Nagashima T, Nagashima K, Shinohara T, Chuma T, Mano Y, et al. Clinicopathological and virological analyses of familial human T-lymphotropic virus type I--associated polyneuropathy. *J Neurovirol*. 2005; 11: 199-207.

Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, et al. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression. *JAMA*. 1994; 271: 353-7.

Schechter M, Moulton LH, Harrison LH. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 15: 308-11.

Schestatsky P, Félix-Torres V, Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for patients with chronic pain. *Pain Med*. 2011; 12: 1544-50.

Schlecht-Louf G, Renard M, Mangeney M, Letzelter C, Richaud A, Ducos B, et al. Retroviral infection in vivo requires an immune escape virulence factor encrypted in the envelope protein of oncoretroviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 3782-7.

Schreiber GB, Murphy EL, Horton JA, Wright DJ, Garfein R, Chien HC, et al. Risk factors for Human T-cell Lymphotropic Virus Types I and II (HTLV-I/II) in Blood Donors: The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 14: 263-71.

Schuster R, Bornovalova M, Hunt E. The influence of depression on the progression of HIV: direct and indirect effects. *Behav Modif*. 2012; 36: 123-45.

Schwartz J, Gonzalez J, Rosenberg R, Fujihara K, Cottrill CM, Klainer AS, et al. Cutaneous T-cell lymphoma, tropical spastic paraparesis, cerebral vasculitis, and protein S deficiency in a patient with HTLV-I. *South Med J*. 1996; 89: 999-1000.

Schwertner DS, Ries LG, Santos GM, Gioda FR, Motta AF, Mazo GZ. Avaliação postural das curvaturas da coluna na região cervical e torácica de idosos. *Ter. Man.* 2011; 733-8.

Sebastian D, Nayiager S, York DY, Mody GM. Lack of association of Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection and rheumatoid arthritis in an endemic area. *Clin Rheumatol.* 2003; 22: 30-2.

Seed CR, Margaritis AR, Bolton WV, Kiely P, Parker S, Piscitelli L, et al. Improved efficiency of national HIV, HCV, and HTLV antibody testing algorithms based on sequential screening immunoassays. *Transfusion.* 2003; 43: 226-34.

Seegulam ME, Ratner L. Integrase inhibitors effective against human T-cell leukemia virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 2011-7.

Segurado AA, Domingues RB, Muniz MR, Fink MC, Marchiori PE, Scaff M, et al. Molecular detection and isolation of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) from patients with HAM/TSP in São Paulo, Brazil. *Clin Diagn Virol.* 1998; 9: 17-23.

Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983; 80: 3618-22.

Seiki M, Hikikoshi A, Taniguchi T, Yoshida M. Expression of the pX gene of HTLV-1: general splicing mechanism in the HTLV family. *Science.* 1985; 228: 1532-4.

Seiki M, Hattori S, Yoshida M. Human adult T-cell leukemia virus: molecular cloning of the provirus DNA and the unique terminal structure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982; 79: 6899-902.

Semmes OJ, Burton M, Epperly CD. HTLV-1 Tax and loss of genetic integrity. In *Molecular Pathogenesis of HTLV-1.* (ed. Semmes, O. J. & Hammarskjöld, M-L.), pp. 49-55. ABI Professional Publications, Arlington, USA, 1999.

Semmes OJ, Majone F, Cantemir C, Turchetto L, Hjelle B, Jeang KT. HTLV-1 and HTLV-II Tax: differences in induction of micronuclei in cells and transcriptional activation of viral LTRs. *Virology.* 1996; 217: 373-9.

Sena CCLV. Vírus Linfotrófico de Células T Humana tipo 1 (HTLV-1) e sua associação com a Ceratoconjuntivite Seca no Município de Salvador/ Bahia. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2014. n°.pág.149. Tese, Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana, EBMSP, 2014.

Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJ, Ventura AM, Moraes-Pinto MI, Succi RC. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the State of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45: 453-6.

Seto A, Isono T, Ogawa K. Infection of inbred rabbits with cell free HTLV-1. *Leuk Res.*1991; 15:105-10.

Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T, Kerdel FA, Byrnes JJ. Adult T-cell leukemia/lymphoma associated with noninfectious epithelioid granuloma in the skin: a clinicopathologic study. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 591-5.

Setoyama M. Prurigo as a clinical prodrome to adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol.*2002; 138: 137-40.

Setoyama M, Yamamoto S, Kanzaki T. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Presenting with Digital Gangrene. *Dermatology.* 1997; 195: 150-2.

Shahnaz S, Reich D, Arévalo-Valencia D, Kucinska S, Tulczynska J, Fleischman J. HTLV-1-associated adult T cell leukemia lymphoma presenting as granulomatous pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) and hypercalcemia. *J Gen Intern Med.* 2007; 22: 420-3.

Sheehy N, Lillis L, Watters K, Lewis M, Gautier V, Hall W. Functional analysis of human T lymphotropic virus type 2 Tax proteins. *Retrovirology.* 2006; 3: 20.

Sheremata WA, Benedict D, Squilacote DC, Sazant A, DeFreitas E. High-dose zidovudine induction in HTLV-I-associated myelopathy: safety and possible efficacy. *Neurology.*1993; 43: 2125-9.

Sherman M, Driver HS, Devins G, Shapiro C. Assessment of quality of life in patients with chronic hepatitis C using a range of subjective fatigue assessment tools. *Hepatology.* 1999; 30: 204.

Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, Yanagihara R, Poiesz BJ. Evolutionary insights on the origin of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-I) derived from sequence analysis of a new HTLV-I variant from Papua New Guinea. *J Virol.* 1992; 66: 2556-63.

Sherr L, Clucas C, Harding R, Sibley E, Catalan J. HIV and depression - a systematic review of interventions. *Psychol Health Med.* 2011. 16: 493-527.

Shibayama K, Nakamura T, Nagasato K, Shirabe S, Tsujihata M, Nagataki S. Interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy. Studies of clinical and immunological aspects. *J Neurol Sci.* 1991; 106: 186-92.

Shikiya K, Zaha O, Niimura S, Uehara T, Ohshiro J, Kinjo F, Saito A, Asato R. Clinical study on ivermectin against 125 strongyloidiasis patients. *Kansenshogaku Zasshi.* 1994; 68: 13-20.

Shimamoto Y. Clinical indications of multiple integrations of human T-cell lymphotropic virus type I proviral DNA in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1997, 27: 43-51.

Shimizu H, Shiga Y, Fujihara K, Ohnuma A, Itoyama Y. Clinical and physiological significance of abnormally prolonged central motor conduction time in HAMrTSP. *J Neurol Sci.* 2001; 185: 39-42.

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 Hematol.* 1991; 79: 428-37.

Shindo N, Alcantara LC, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, et al. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002; 18: 71-7.

Shirabe S, Nakamura T, Tsujino A, Nishiura Y, Furuya T, Goto H, et al. Successful application of pentoxifylline in the treatment of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 1997; 151: 97-101.

Shirao M, Yoshimura K, Mochizuki M, Araki S, Miyata N, Yamaguchi K, et al. Uveitis in human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) carriers-1. A seroepidemiological study. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1993; 97: 726-32.

Shirono K, Hattori T, Takatsuki K. Prognostic usefulness of Ki-67 antigen expression in adult T-cell leukaemia. *Lancet*. 1989, 8670: 1044.

Shmagel KV, Saidakova EV, Korolevskaya LB, Shmagel NG, Chereshev VA, Anthony DD, et al. Influence of hepatitis C virus coinfection on CD4+ T cells of HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS*. 2014, 28: 2381-8.

Shoeibi A, Etemadi M, Moghaddam Ahmadi A, Amini M, Boostani R. "HTLV-I Infection" Twenty-Year Research in Neurology Department of Mashhad University of Medical Sciences. *Iran J of Basic Med Sci*. 2013; 16: 202-7.

Shoeibi A, Rafatpanah H, Azarpazhooh A, Mokhber N, Hedayati-Moghaddam MR, Amiri A, Amiri A, et al. Clinical features of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in northeast Iran. *Acta Neurol Belg*. 2013; 113: 427-33.

Shuh M, Hill SA, Derse D. Defective and wild-type human T-cell leukemia virus type I proviruses: characterization of gene products and trans-interactions between proviruses. *Virology*. 1999; 262:442-51.

Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2001; 39: 63-73.

Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2006; 44: 67-77.

Silva EA, Otsuki K, Leite AC, Alamy AH, Sá-Carvalho D, Vicente AC. HTLV-II infection associated with a chronic neurodegenerative disease: clinical and molecular analysis. *J Med Virol*. 2002; 66: 253-7.

Silva MT, Araújo A. Spinal cord swelling in human T-lymphotropic virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: magnetic resonance indication for early anti-inflammatory treatment? *Arch Neurol*. 2004; 61: 1134-5.

Silva MT, Harab RC, Leite AC, Schor D, Araújo A, Andrada-Serpa MJ. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load in asymptomatic carriers, HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, and other neurological abnormalities associated with HTLV-1 infection. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 689-92.

Silva MT, Leite AC, Alamy AH, Chimelli L, Andrada-Serpa MJ, Araújo AQ. ALS syndrome in HTLV-I infection. *Neurology* 2005; 65: 1332-3.

Silva MT, Mattos P, Alfano A, Araújo AQ. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and health controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 1085-9.

Silva MTT. Complexo neurológico do HTLV-I: caracterização clínica e carga proviral nas diversas manifestações neurológicas associadas ao vírus. Tese de doutorado. Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2006.

Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant.* 1997; 11: 406-11.

Sinha-Datta U, Horikawa I, Michishita E, Datta A, Sigler-Nicot JC, Brown M, et al. Transcriptional activation of hTERT through the NF- κ B pathway in HTLV-I-transformed cells. *Blood.* 2004; 104: 2523-31.

Slattery JP, Franchini G, Gessain A. Genomic evolution, patterns of global dissemination, and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. *Genome Res.* 1999; 9: 525-40.

Smith D, Lucas S, Jacewicz M. Multiple cerebral hemorrhages in HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology* 1993; 43: 412-4.

Smith MR, Greene WC. Characterization of a novel nuclear localization signal in the HTLV-I tax transactivator protein. *Virology.* 1992; 187: 316-20.

Soares BC, Proietti AB, Proietti FA, Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group. HTLV-I/II and blood donors: determinants associated with seropositivity in a low risk population. *Rev Saude Publica.* 2003; 37: 470-6.

Soares BC, Proietti ABCF. Orientando o doador de sangue com sorologia alterada para HTLV I/II. In: Proietti ABFC. HTLV I/II. 3. ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, 2000. p. 147-52.

Sobesky M, Couppie P, Pradinaud R, Godard MC, Alvarez F, Benoît B, Carme B, et al. Coinfection with HIV and HTLV-I and survival in AIDS stage. French Guiana Study. GECVIG (Clinical HIV Study Group in Guiana). Presse Med. 2000; 29: 413-6.

Sobue R, Yamauchim T, Miyamura K, Sao H, Tahara T, Yoshikawa H, et al. Treatment of adult T cell leukemia with mega-dose cyclophosphamide and total body irradiation followed by allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1987; 2: 441-4.

Sodroski JG, Rosen CA, Haseltine WA. Trans-acting transcriptional activation of the long terminal repeat of human T lymphotropic viruses in infected cells. Science. 1984; 225: 381-5.

Sonoda J, Koriyama C, Yamamoto S, Kozako T, Li HC, Lema C, et al. HTLV-1 provirus load in peripheral blood lymphocytes of HTLV-1 carriers is diminished by green tea drinking. Cancer Sci. 2004; 95: 596-601.

Sonoda, S. (1990). Human Retrovirology: HTLV. Blattner, W. (Ed.). Raven Press: New York.

Sossai BB, Nunes FR, Freitas MA, Haanwinckel RZ. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV. Brasília, 2013.

Sousa C, F Grassi, J Clarencio, G Bernardo, WJ Harrington, C Brites. Co-infection by HIV and HTLV-IIs associated with a decreased frequency of naïve CD4+ and CD8+ naïve lymphocytes. 12th. Intl. Conference on Human retroviruses: HTLV and related viruses. Montego Bay, Jamaica, June 22-25 (Abst. P63).

Sousa FA, Silva JA. Mensurando dor. Rev DOR: Pesquisa, clínica e terapêutica 2005; 6: 680-7.

Souto G, Borges IC, Goes BT, de Mendonça ME, Gonçalves RG, Garcia LB, et al. Effects of tDCS-induced motor cortex modulation on pain in HTLV-1: a blind randomized clinical trial. *Clin J Pain*. 2014; 30: 809-15.

Sowa JM. Human T-lymphotropic virus I, myelopathy, polymyositis and synovitis: an expanding rheumatic spectrum. *J Rheumatol*.1992; 19: 316-8.

Spina-França A, Livramento JA, Machado LR, Gomes HR, Vianna LS, Castro LH, et al. HTLV-1 antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* .1990; 48: 441-7.

Starling AL, Labanca L, Felipe L, Cheloni, AB, Gonçalves DU. Dizziness, tinnitus and hearing loss related to HTLV-1 infection. 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related viroses, Brazil, 2009.

Steinfort DP, Brady S, Weisinger HS, Einsiedel L. Bronchiectasis in Central Australia: a young face to an old disease. *Respir Med*. 2008; 102: 574-8.

Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6: 411-25

Stephen P. Goff. The Retroviruses and Their Replication. In: *Fields Virology* editors-in-chief, David M. Knipe, Peter M. Howley ; associate editor, Diane E. Griffin. Fourth Edition Lippincott Williams & Wilkins , USA, Chapter 57, 2001.

Stienlauf S, Yahalom V, Schwartz E, Shinar E, Segal G, Sidi Y. Epidemiology of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection in Blood Donors, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 1116-8.

Stober D, Schwartz J, McDaniel S, et al. Depression and HIV disease: prevalence, correlates and treatment. *Psychiatr Ann*. 1997; 27: 372-7.

Strachan H. On a form of multiple neuritis prevalent in the West Indies. *Practitioner* 1888; 59: 477.

Streho M, Delair E, Abad S, Sablé-Fourtassou R, Blanche P, Monnet D, et al. [Uveitis associated with thyroiditis in HTLV-1 carriers]. *Rev Med Interne*. 2005; 26: 894-6.

Stumpf BP, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA, Rocha FL, 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*. 2008; 38: 345-55.

Stumpf BP, Rocha FL, Proietti ABFC, Interdisciplinary HTLV Research Group. Infecções virais e depressão. *J Bras Psiqu*. 2006; 55: 132-41.

Suga R, Tobimatsu S, Kira J, Kato M. Motor and somatosensory evoked potential findings in HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci*. 1999; 167: 102-6.

Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, Uyama E, Tanaka F, Ando M, et al. T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet*. 1987; 2: 1220.

Sugimoto M. Interstitial pneumonia in patients with human T-cell lymphotropic virus type-1 infection. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1993; 31: 36-41.

Suite M, Jack N, Basdeo-Maharaj K, Edwards J, White F, Blattner W, Bartholomew C. Infective Dermatitis In Trinidad and Tobago. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994; 10: 447.

Sumida T, Yohana F, Maeda T, Kita Y, Iwamoto I, Koike T, et al. Expression of sequences homologous to HTLV-I tax gene in the labial salivary glands of Japanese patients with Sjögren Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 545-50.

Sundberg MA, Costa D, Orge G, Castro NM, Muniz A, Glesby MJ, et al. Helminthic infection and the risk of neurologic disease progression in HTLV-1. *J Clin Virol*. 2012; 53: 251-5.

Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009; 41: 1100-4.

Suzuki M, Dezzutti CS, Okayama A, Tachibana N, Tsubouchi H, Mueller N, et al. Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type 1-infected individuals. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999; 6: 713-7.

Suzumiya J, Sumiyoshi A, Kuroki Y, Inoue S. Crusted (Norwegian) scabies with adult T-cell leukemia. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 903-4.

Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol.* 1966; 78: 93-100.

Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 1: 2-7.

Switzer WM, Owen SM, Pieniazek DA, Nerurkar VR, Duenas-Barajas E, Heneine W, et al. Molecular analysis of human T-cell lymphotropic virus type II from Wayuu Indians of Colombia demonstrates two subtypes of HTLV-IIb. *Virus Genes.* 1995; 10: 153-62.

Switzer WM, Pieniazek D, Swanson P, Samdal HH, Soriano V, Khabbaz RF, et al. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. *J Virol.* 1995; 69: 621-32.

Switzer WM, Salemi M, Qari SH, Jia H, Gray RR, Katzourakis A, et al. Ancient, independent evolution and distinct molecular features of the novel human T-lymphotropic virus type 4. *Retrovirology.* 2009; 6: 9.

Tachi N, Watanabe T, Wakai S, Sato T, Chiba S. Acute disseminated encephalomyelitis following HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 1992; 110: 234-5

Taghaddosi M, Rezaee SA, Rafatpanah H, Rajaei T, Farid Hosseini R, Narges V. Association between HLA Class I Alleles and Proviral Load in HTLV-I Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraperesis (HAM/TSP) Patients in Iranian Population. *Iran J Basic Med Sci.* 2013; 16: 264-7.

Tajima K, Hinuma Y. Epidemiology of HTLV-1/II in Japan and the world. In: Yoshida M (ed). *Gann Monograph on Cancer Research.* Japan Science Societies Press, Tokyo. 1992; p. 129.

Tajima K, Kuroishi T. Estimation of rate of incidence of ATL among ATL V (HTLV-1) carriers in Kyshu, Japan. *Jpn J Clin Oncol Jun.* 1985; 15: 423-30.

Tajima K, Tominaga S, Suchi T, Kawagoe T, Komoda H, Hinuma Y, et al. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-

associated antigen: possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gan.* 1982; 73: 893-901.

Takahashi T, Takase H, Urano T, Sugita S, Miyata K, Miyata N, et al. Clinical features of human T-lymphotropic virus type 1 uveitis: a long-term follow-up. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000; 8: 235-41.

Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology.* 2005; 2: 16.

Takatsuki K, Yamaguchi K, Kawano F, Hattori T, Nishimura H, Tsuda H, et al. Clinical diversity in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Cancer Res.* 1985, 45: 4644-5.

Takatsuki K, Yamaguchi K, Kawano F, Nishimura H, Seiki M, Yoshida M. Clinical aspects of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1985; 115: 89-97.

Takayanagui OM & Castro-Costa CM. Mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia tropical espástica (HAM/TSP). In: Proietti ABC (ed.). *Cadernos Hemominas - HTLV.* 4ª ed. Belo Horizonte, Fundação Hemominas, 2006, v. XIII, p. 115-139.

Takayanagui OM, Bíscharo TA, Covas DT, Machado AA, Sato T, Odashima N, Rios SP, Moura LS, Jardim E. HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) in Ribeirão Preto-SP, Brazil; diagnosis confirmed by polymerase chain reaction. *International Symposium on Etiology and Pathogenesis of Infectious Diseases.* Institut Pasteur - Dakar, Senegal, Apr 1995; 10-13.

Takayanagui OM, Cantos JL, Jardim E. Tropical spastic paraparesis in Brazil. *Lancet* 1991; 337: 309.

Takayanagui OM, Moura LS, Marques SR, Dutra de Oliveira ALCR, Barreira AA, Marques Jr W. Sympathetic skin response in HTLV-I-associated myelopathy (abstract 71). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995; 10: 231.

Takayanagui OM, Odashima NS, Milagres ACP, Corrêa RB, Andrade Filho AS, Ferraz AC, Gabbai AA, Castro-Costa CM, Freitas MRG, Nascimento OJM, Almeida SM. Estudo multicêntrico de HAM/TSP no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56 (supl 1): 31.

Takayanagui OM. Manifestações clínicas da infecção pelo HTLV-I. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1994; 27 (supl IV): 474-7.

Takeda S, Maeda M, Morikawa S, Taniguchi Y, Yasunaga J, Nosaka K, et al. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer.* 2004;109: 559-67.

Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, Osame M, Izumo S. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. Neurovirol.* 2003; 9: 29-35.

Takenouchi N, Yao K, Jacobson S. Immunopathogenesis of HTLV-I associated neurologic disease: molecular, histopathologic, and immunologic approaches. *Front Biosci* 2004; 9: 2527-39.

Tamegão-Lopes BP, Rezende PR, Maradei-Pereira LM, de Lemos JA. Carga proviral do HTLV-1 e HTLV-2: um método simples através da PCR quantitativa em tempo real. *Ver Soc Bras Med Trop.* 2006; 39: 548-52.

Taniguchi A, Takenaka Y, Noda Y, Ueno Y, Shichikawa K, Sato K, et al. Adult T cell leukemia presenting with proliferative synovitis. *Arthritis Rheum.* 1988: 1076-7.

Taniguchi Y, Nosaka K, Yasunaga J, Maeda M, Mueller N, Okayama A, et al. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. *Retrovirology.* 2005; 2: 64.

Tarhini M, Kooshyar MM, Farzadnia M, Maleki M, Kchour G, Tabatabaee A, et al. Adult T cell leukemia-lymphoma with testicular involvement. *Ann Hematol.* 2009; 88: 591-2.

Taruschio G, Santarini F, Sica G, Dragoni C, Migliorini S, Andreone CC, et al. Psychiatric disorders in hepatitis C virus related chronic liver disease. *Gastroenterol* 1996; 110: A1.342.

Tavares IR, Franzoi AC, Araujo AQ. Low-back pain following HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Tema livre apresentado no X

Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil ocorrido em 26-28 de junho de 2008 no Rio de Janeiro (RJ-Brasil). *Braz J Infect Dis* 2008; 12(1).

Tavares IR, Franzoi AC, Araújo AQ. Low-back pain in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: nociceptive or neuropathic? *Spinal Cord*. 2010; 48: 134-7.

Tavares IR. Lombalgia e paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH). [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências da Saúde; 2009.

Taylor GP. The epidemiology of Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13 Suppl 1: 8-14.

Taylor GP, Bodéus M, Courtois F, Pauli G, Del Mistro A, Machuca A, et al. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38: 104-9.

Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, Green H, Barfield A, Mosley A, et al. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology*. 2006; 3: 63.

Taylor GP, Hall SE, Navarrete S, Michie CA, Davis R, Witkover AD, et al. Effect of lamivudine on human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) DNA copy number, T-cell phenotype, and anti-tax cytotoxic T-cell frequency in patients with HTLV-1-associated myelopathy. *J. Virol*. 1999; 73: 10289-95.

Taylor GP, Matsuoka M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene*. 2005; 24: 6047-57.

Taylor GP. Pathogenesis and treatment of HTLV-1 associated myelopathy. *Sex Transm Infect*. 1998; 74: 316-22.

Teixeira MJ. Fisiopatologia da Dor Neuropática. In: Andrade Filho ACC (ed). *Dor: Diagnóstico e Tratamento*. 1st edn. Roca 2001; p 7-42.

Teixeira MJ. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (homepage na Internet). São Paulo (Brasil): Informações gerais sobre dor, introdução; acesso em março de 2008. Disponível em www.dor.org.br

Telesnitsky A. Retroviruses: Molecular Biology, Genomics and Pathogenesis. *Future Virol.* 2010; 5: 539-43.

Temin HM, Baltimore D. RNA-directed DNA synthesis and RNA tumor viruses. *Adv Virus Res.* 1972; 17: 129-86.

Temin TM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 1970; 226: 1211-3.

Terada K., Katamine S., Eguchi K. Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet.* 1994; 344: 1116-9.

Terashima A, Gotuzzo E, Alvarez H, Infante R, Tello R, Watts D, et al. Strongyloides Stercoralis: Clinical Severe Forms Associated to HTLV-1 Infection. *Rev Gastroenterol Peru.* 1999; 19: 35-40

Teshima T, Akashi K, Shibuya T, Taniguchi S, Okamura T, Harada M, et al. Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer.* 1990; 65: 327-32.

Thé G, Kazanji M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13 Suppl 1: 191-8.

Thébault S, Basbous J, Hivin P, Devaux C, Mesnard JM. HBZ interacts with JunD and stimulates its transcriptional activity. *FEBS Lett.* 2004; 562: 165-70.

Thio CL, Thomas DL. Interleukin-28b: a key piece of the hepatitis C virus recovery puzzle. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1240-3

Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion.* 2002; 42: 780-91.

Tohyama J, Kawahara H, Inagaki M, Ohno K, Takeshita K, Egi T. Clinical and neuroradiologic findings of congenital hydrocephalus in infant born to mother with HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology* 1992; 42:1406-8.

Tomaru U, Ikeda H, Ohya O, Abe M, Kasai T, Yamasita I, et al. Human T lymphocyte virus type I-induced myelopathy in rats: implication of local activation of the pX and tumor necrosis factor-alpha genes in pathogenesis. *J Infect Dis* 1996; 174: 318-23.

Toro C, Blanco F, García-Gascó P, Sheldon J, Benito JM, Rallón NI, et al. Human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in an HIV-positive patient coinfecting with human T lymphotropic virus type 2 following initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 118-20.

Tortevoye P, Tuppin P, Carles G, Peneau C, Gessain A. Comparative trends of seroprevalence and seroincidence rates of human T cell lymphotropic virus type I and human immunodeficiency virus 1 in pregnant women of various ethnic groups sharing the same environment in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73:560-5.

Tosswill JH, Taylor GP, Clewley JP, Weber JN. Quantification of proviral DNA load in human T-cell leukemia virus type I infections. *J. Virol. Methods*.1998; 75: 21-6.

Toulza F, Heaps A, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR. High frequency of CD4+FoxP3+ cells in HTLV-1 infection: inverse correlation with HTLV-1-specific CTL response. *Blood* 2008; 111: 5047-53.

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research. *Neurology*. 2008; 70: 1630-5.

Trenchi A, Gastaldello R, Balangero M, Irizar M, Cudolá A, Gallego S. Retrospective study of the prevalence of human T-cell lymphotropic virus-type 1/2, HIV, and HBV in pregnant women in Argentina. *J Med Virol*. 2007; 79: 1974-8.

Treviño A, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Parra P, Eiros JM, et al. Trends in the prevalence and distribution of HTLV-1 and HTLV-2 infections in Spain. *Virol J*. 2012; 9: 71.

Treviño A, Aguilera A, Caballero E, Toro C, Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, et al. Seroprevalence of HTLV-1/2 infection among native and immigrant pregnant women in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009; 25: 551-4.

Treviño A, Alcantara LC Jr, Benito R, Caballero E, Aguilera A, Ramos JM, et al. Molecular epidemiology and clinical features of human T cell lymphotropic virus type 1 infection in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014; 30: 856-62.

Treviño A, Vicario JL, Lopez M, Parra P, Benito R, Ortiz de Lejarazu R, et al. Association between HLA alleles and HAM/TSP in individuals infected with HTLV-1. *J Neurol* 2013; 260: 2551-5.

Tschachler E, Bohnlein E, Felzmann S, Reitz MS Jr. Human T-lymphotropic virus type I tax regulates the expression of the human lymphotoxin gene. *Blood* 1993; 81: 95-100.

Tschachler E, Franchini G. Infective dermatitis: a pabulum for human T-lymphotropic virus type I leukemogenesis? *Arch Dermatol*.1998; 134: 487-8.

Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M, Hata T, Murata K, Maeda T et al. Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood*. 1997; 89: 948-56.

Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer*.1994; 57: 293.

Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2008; 27: 453-9.

Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, et al. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol*.2003; 77: 164-70.

Tsukasaki K, Maeda T, Arimura K, Taguchi J, Fukushima T, Miyazaki Y, et al. Poor outcome of autologous stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 87-9.

Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 5458-64.

Turk DC, Melzack R. *Handbook of Pain Assessment.* New York: The Guilford Press, 1992.

Turner JA, Cardenas DD. Chronic pain problems in individuals with spinal cord injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 1999; 4: 186-94.

Uchimaru K, Nakamura Y, Tojo A, Watanabe T, Yamaguchi K. Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area. *Int J Hematol.* 2008; 88 565-70.

Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50: 481-92.

Ullrich PM, Jensen MP, Loeser JD, Cardenas DD. Pain intensity, pain interference and characteristics of spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008; 46: 451-5.

Umehara F, Izumo S, Nakagawa A, Ronquillo AT, Takahashi K, Matsumuro K, Sato E, Osame M. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 1993; 52: 424-30.

Umehara F, Nagatomo S, Yoshishige K, Saito M, Furukawa Y, Usuku K, et al. Chronic progressive cervical myelopathy with HTLV-I infection: Variant form of HAM/TSP? *Neurology.* 2004;63: 1276-80.

Umehara F, Nose H, Saito M, Fukuda M, Ogino M, Toyota T, et al. Abnormalities of spinal magnetic resonance images implicate clinical variability in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neurovirol.* 2007; 13: 260-7.

Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients

with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 788-92.

Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, et al. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. *Mod Rheumatol*. 2013; 4.

Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoeye P, Murphy E, Lepère J-F, Buigues R-P, et al. Mother-to-child transmission of HTLV-1: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Resumos da IX International Conference on Human Retrovirology, Kagoshima, Japão*. 1999; 82, 832-6.

Ureta-Vidal A, Pique C, Garcia Z, Dehée A, Tortevoeye P, Désiré N, et al. Human T-cell leukemia virus Type I (HTLV-I) infection induces greater expansions of CD8 T lymphocytes in persons with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis than in asymptomatic carriers. *J Infect Dis*. 2001; 183: 857-64.

Usuku K, Sonoda S, Osame M, Yashiki S, Takahashi K, Matsumoto M, et al. HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy: comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol*. 1988; 23: 143-50.

Utsunomiya T, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Yano H, Komatsu H, et al. Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: A blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor. *Leuk Res*. 2007; 31: 915-20.

Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy*. 2006; 4: 8.

Valle AC, Galhardo MC, Leite AC, Araújo AQ, Cuzzi-Maya T, Maceira JP, et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a Brazilian adolescent: Case Report. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2001; 43: 283-6.

Vallejo A, Capote FJ, Guisado F, Leal M, Calderón E. Cosmopolitan HTLV-Ia subtype among Spanish native patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003; 19: 609-11.

Vallejo A, Dubón JM, García-Sáiz A. Presence of human T-cell lymphotropic virus types I and II infections in Honduras. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 12: 529-30.

Vallinoto AC, Ishak MO, Azevedo VN, Vicente AC, Otsuki K, Hall WW, et al. Molecular epidemiology of human T-lymphotropic virus type II infection in Amerindian and urban populations of the Amazon region of Brazil. *Hum Biol.* 2002; 74: 633-44.

Vallinoto AC, Muto NA, Pontes GS, Machado LF, Azevedo VN, dos Santos SE, et al. Serological and molecular evidence of HTLV-I infection among Japanese immigrants living in the Amazon region of Brazil. *Jpn J Infect Dis.* 2004; 57: 156-9.

Vallinoto ACR, Santos DEM, Azevedo VN, Ishak MOG, Cavalcante F, Hall W, Ishak R. HTLV-I infection and neurological disease in Belém, Pará, Brazil. VIII International Conference on Human Retrovirology: HTLV, Rio de Janeiro. Abstracts. 1997; ED62.

Van Dooren S, Gotuzzo E, Salemi M, Watts D, Audenaert E, Duwe S, et al. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus [type I] [corrected] in Latin America. *J Gen Virol* 1998; 79: 2695-708.

Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) subtypes. *Mol Biol Evol.* 2001; 18: 661-71.

Van Hedel HJ; EMSCI Study Group. Gait speed in relation to categories of functional ambulation after spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009; 23: 343-50.

Van Tienen C, de Silva TI, Alcantara LC, Onyango CO, Jarju S, Gonçalves N, et al. Molecular epidemiology of endemic human T-lymphotropic virus type 1 in a rural community in Guinea-Bissau. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6: e1690.

Vandamme AM, Bertazzoni U, Salemi M. Evolutionary strategies of human T-cell lymphotropic virus type II. *Gene.* 2000; 261: 171-80.

Vandamme AM, Hall WW, Lewis MJ, Goubau P, Salemi M. Origins of HTLV-1 in South America. *Nat Med* 2000; 6: 232-3.

Vandamme AM, Liu HF, Goubau P, Desmyter J. Primate T-lymphotropic virus type I LTR sequence variation and its phylogenetic analysis: compatibility with an African origin of PTLV-I. *Virology*. 1994; 202: 212-23.

Vandamme AM, Liu HF, Van Brussel M, De Meurichy W, Desmyter J, Gouban P. The presence of a divergent T-lymphotropic virus in a wild-caught pigmy chimpanzee (*Pan paniscus*) supports an African origin for the human T-lymphotropic/simian t-lymphotropic group of viruses. *J Gen Virol*. 1996; 77: 1089-99.

Vandamme AM, Salemi M, Van Brussel M, Liu HF, Van Laethem K, Van Ranst M, et al. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *J Virol*. 1998; 72: 4327-40.

Vandamme AM, Salemi M, Desmyter J. The simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. *Trends in Microbiol*. 1998; 6: 477-83.

Vanderah TW. Pathophysiology of Pain. *Med Clin North Am*. 2007; 91: 1-12.

Van-Prooyen N, Gold H, Andersen V, Schwartz O, Jones K, Ruscetti F, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 20738-43.

Vaz BP, Corrêa R, McArthur JC, Harrison LH, Schechter M. Manifestações neurológicas associadas com co-infecção HTLV-I/HIV-1: achados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: O-047.

Verdonck K, Gonzalez E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H, et al. HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11: 1066-72.

Verdonck K, Gonzalez E, Van Doreen S, Vandamme AM, Vanham G, Gottuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 266-81.

Vernant JC, Buisson G, Magdeleine J, De Thore J, Jouannelle A, Neisson-Vernant C, et al. T-lymphocyte alveolitis, tropical spastic paresis and Sjögren's syndrome. *Lancet*. 1988; 1: 177.

Vernant JC, Smadja D, Deforge-Lasseur C, Cabre P, Buisson G, Neisson-Vernant C, et al. Vasculitis and neurologic manifestations related to HTLV-1. *Presse Med.* 1994; 23: 1421-5.

Veronesi R, Focaccia R. *Retrovíroses humanas: doenças associadas ao HTLV: etiologia, patogenia, patologia clínica, tratamento, prevenção.* 1ª. Ed, São Paulo: Atheneu, 2000; 102

Viana GM, Nascimento Mdo D, de Oliveira RA, Dos Santos AC, Galvão Cde S, da Silva MA. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014; 36: 50-3.

Vicente AC, Gudo ES, Iñiguez AM, Otsuki K, Bhatt N, Abreu CM, et al. Genetic characterization of human T-cell lymphotropic virus type 1 in Mozambique: transcontinental lineages drive the HTLV-1 endemic. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5: 1038.

Vickers IE., Brathwaite, AR, Levy M, Figueroa JP. Seroprevalence of sexually transmitted infections among accepted and deferred blood donors in Jamaica. *West Indian Med J.* 2006; 55: 89-94.

Vidal AU, Gessain A, Yoshida M, Tekaiia F, Garin B, Guillermain B, et al. Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. *J Gen Virol.* 1994; 75: 3655-66.

Vieira VLF, Barros MR. Mielopatia associada ao HTLV-I: relato de dez casos no Espírito Santo. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994; 52: 41.

Vilmer E, le Deist F, Fischer A, Griscelli C, Nezelof C, de Prost Y, et al. Smouldering T lymphoma related to HTLV-1 in a Sicilian child. *Lancet.* 1985; 2: 1301.

Vine AM, Heaps AG, Kaftantzi L, Mosley A, Asquith B, Witkover A, et al. The role of CTLs in persistent viral infection: cytolytic gene expression in CD8+ lymphocytes distinguishes between individuals with a high or low proviral load of human T cell lymphotropic virus type 1. *J. Immunol.* 2004; 173: 5121-9.

Vogetseder W. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet.* 1995; 345: 72.

Waclawik AJ, Fadic R, Lotz BP, Beinlich BR, Lewandoski PJ, Sanjak M, et al. CD8 and CD4 T-cell-mediated polymyositis complicating the HTLV-1 associated myelopathy; quantitative evaluation of corticosteroid treatment. *Acta Neurol Scand.* 1996; 94: 115-9.

Waldman TA, White JD, Goldman CK, Top L, Grant A, Bamford R, et al. The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of Human T cell lymphotropic virus 1 induced adult T cell leukemia lymphoma. *Blood.* 1993; 82: 1701-12.

Wallace JD, Linker-Israeli M, Hellegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: an hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 743-9.

Wallace MS; Peter S.S. Pain medicine and management. The MC Graw Hill Companies. New York 1ed. 2005.

Walsh P. C. (Ed.). *Campbell's urology.* 8. ed. Philadelphia: Saunders, 2002. v. 4.

Walshe MM. Infective dermatitis in Jamaican children. *Br J Dermatol.* 1967; 79: 229-36.

Wang TG, Ye J, Lairmore MD, Green PL. In vitro cellular tropism of human T cell leukemia virus type 2. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000; 16: 1661-8.

Wang B, Schreiber GB, Glynn SA, Nass CC, Smith JW, Higgins MJ. Prevalence of transfusion-transmissible viral infections in first-time US blood donors by donation site. *Transfusion.* 2003; 43:705-12.

Watanabe A, Kawajiri M, Ikezoe K, Osoegawa M, Murai H, Ochi H, et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis accompanied with psoriasis. *J Neurol Sci.* 2004; 221: 95-7.

Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int. J. Hematol.* 2011; 94: 430-4.

Watanabe T. HTLV-I-associated diseases. *Int J Hematol* 1997; 66: 257-78.

Waters A, Oliveira AL, Coughlan S, de Venecia C, Schor D, Leite AC, et al. Multiplex real-time PCR for the detection and quantitation of HTLV-1 and HTLV-2 proviral load: addressing the issue of indeterminate HTLV results. *Journal Clin Virol.* 2011; 52: 38-44.

Wattel E, Mariotti M, Agis F, Gordien E, Le Coeur FF, Prin L, et al. Quantification of HTLV-1 proviral copy number in peripheral blood of symptomless carriers from the French West Indies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992; 5: 943-6.

Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal Expansion of Human T-Cell Leukemia Virus Type I- Infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol*. 1995; 69: 2863-8.

Wattel E, Cavrois M, Gessain A, Wain-Hobson S, et al. Clonal expansion of infected cells: a way of life for HTLV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13: 92-9.

Webb K, Hlela C, Scott C, le Roux DM, Zampoli M, Ayuk A, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 in a child with bronchiectasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 690-3.

Wegampola MS, Colebatch JG. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology*. 2005; 64: 1682-8.

Weiner WJ, Goetz CG. *Neurologia para o não-especialista*. 4. ed. São Paulo: Santos Ed. 2003; p.501.

Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, Worthmann H, Pflugrad H, Berding G, et al. Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis*. 2009; 24: 197-210.

Wegampola MS, Colebatch JG. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology*. 2005; 64: 1682-8.

Welles SL, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Ishihara S, Murai K, et al. Decreased reactivity to PPD among HTLV-1 carriers in relation to virus and hematologic status. *Int J Cancer*. 1994; 56: 337-40.

Wessely S, Pariente C. Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychol Med*. 2002; 32: 1-10.

White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry*. 1998; 173: 475-81.

White PD. Do viruses cause depressive illness? *Gen Hosp Psychiatry*. 1999;21:18-20.

WHO. Global Tuberculosis Control 2011. Geneva: World Health Organization. 2011 (WHO/HTM/TB/2010.17).

Wilks RJ, Hanchard B, Morgan O, Williams E, Cranston B, Smith ML, et al. Patterns of HTLV-1 infection among family members of patients with adult T-cell leukemia\ lymphoma and HTLV-1 associated myelopathy /tropical spastic paraparesis. *Int J Cancer*. 1996; 65:272-3.

Wilks RJ, La Grenade L, Hanchard B, Campbell M, Murphy J, Cranston B, et al. Sibling adult T-cell leukemia/lymphoma and clustering of human T-cell lymphotropic virus type I infection in a Jamaican family. *Cancer* 1993; 72: 2700-4.

Willenze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. Who-Eortc classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 3768-85.

Williams CK, Alexander SS, Bodner A, Levine A, Saxinger C, Gallo RC, et al. Frequency of adult T-cell leukaemia / lymphoma and HTLV-1 in Ibadan Nigéria. *Br J Cancer*. 1993; 67: 783-6.

Willy RJ, Salas CM, Macalino GE, Rich JD. Long-term non-progression of HIV-1 in a patient coinfectd with HTLV-II. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999; 35: 269-70.

Wiseman OJ, Brady CM, Hussain IF, Dasgupta P, Watt H, Fowler CJ, et al. The ultrastructure of bladder lamina propria nerves in healthy subjects and patients with detrusor hyperreflexia. *J Urol*. 2002; 168: 2040-5.

Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters.. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 7994-9.

World Health Organization. Report of the scientific group on HTLV-I and associated diseases, Kagoshima, Japan, December 1988: Virus diseases. Human T lymphotropic virus type I, HTLV-I. *Wkly Epidem Rec*. 1989; 49: 382-3.

Wu E, Dickson DW, Jacobson S, Raine CS. Neuroaxonal dystrophy in HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis: neuropathologic and neuroimmunologic correlations. *Acta Neuropathol.*1993; 86: 224-35.

Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 1995; 80: 695-705.

Wucherpfennig KW. Infectious triggers for inflammatory neurological diseases. *Nat Med.* 2002; 8: 455-7.

Wynn TA, Eltoun I, Oswald IP, Cheever AW, Sher A. Endogenous interleukin 12 (IL-12) regulates granuloma formation induced by eggs of *Schistosoma mansoni* and exogenous IL-12 both inhibits and prophylactically immunizes against egg pathology. *J Exp Med.* 1994; 179: 1551-61.

Xu X, Heidenreich O, Nerenberg M. HAM/TSP and ATL: persistent paradoxes and new hypotheses. *J Neurovirol.* 1996; 2: 60-9.

Yakova M, Lezin A, Dantin F, Lagathu G, Olindo S, Jean-Baptiste G, et al. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Retrovirology.*2005; 2: 4.

Yamada Y. Tomonaga M, Fukuda H, Hanada S, Utsunomiya A, Tara M, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol.* 2001; 113: 375-82.

Yamaguchi K, Matutes E, Catovsky D, Galton DA, Nakada K, Takatsuki K. *Strongyloides stercoralis* as candidate co-factor for HTLV-I-induced leukaemogenesis. *Lancet.* 1987; 2: 94-5.

Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T, Yoshimura K, Shirao M, Araki S, et al. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis after Graves' disease. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78: 163-6.

Yamaguchi K, Watanabe T. HTLV-I and adult T-cell leukemia in Japan. *Int J Hematol.* 2002; 76: 240-5.

Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet*. 1994; 343: 213-6.

Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, Tutiya T, Kawano R, Suefuji H, et al. Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/ lymphoma. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 76-81.

Yamamoto B, Li M, Kesic M, Younis I, Lairmore MD, Green PL. Human T-cell leukemia virus type 2 post-transcriptional control protein p28 is required for viral infectivity and persistence in vivo. *Retrovirology*. 2008; 5: 38.

Yamamoto F, Yamashita S, Yamamura A, Watanabe M, Kimura E, Yamashita T, et al. Abnormal spinal MRI findings in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111: 624-8.

Yamamoto JH, Hirata CE, Sampaio MW, Souza EC, Nukui Y, Segurato AAC, Olivalves E. Alterações oculares em portadores assintomáticos de HTLV-I. XII Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e I congresso Panamericano de Prevenção da Cegueira. *Arq. Bras. Oftal*. 1996;59: 379.

Yamamoto JH, Segurado AAC, Cliquet MG, Leacer PED, Chamone DAF, Moralez MOS, Bassit L, Saaéz-Alquézar A, Hirata CE, Olivalves E, Kalil J, Caldeira JAF. HTLV-I and uveitis. A seroepidemiological study in a brazilian population. *Anais do III Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil*. Recife. Setembro de 1994.

Yamamoto JH, Segurado AA, Hirata CE, Sampaio MW, Souza EC, Nukui Y, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in São paulo, Brazil. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 513-7.

Yamano Y, Chen CJ, Takenouchi N, Yao K, Tomaru U, Li HC, et al. Increased expression of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) Tax11-19 peptide-human histocompatibility leukocyte antigen A*201 complexes in CD4+CD25+ T-cells detected by peptide-specific, major histocompatibility complexrestricted antibodies in patients with HTLV-I-associated neurologic disease. *J Exp Med* 2004; 199: 1367-77.

Yamano Y, Nagai M, Brennan M, Mora CA, Soldan SS, Tomaru U, et al. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-

specific CD8(+) T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood*. 2002; 99: 88-94.

Yamano Y, Takenouchi N, Li HC, Tomaru U, Yao K, Grant CW, et al. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1361-8.

Yamasaki K, Kira J, Koyanagi Y, Kawano Y, Miyano-Kurosaki N, Nakamura M, et al. Long term, high dose interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. *J Neurol Sci*. 1997; 147: 135-44.

Yamashita M, Kitze B, Miura T, Weber, Fujiyoshi T, Takehisa J, et al. The phylogenetic relationship of HTLV type I from non-Mashhadi Iranians to that from Mashhadi Jews. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995; 11: 1533-5.

Yanagihara R, Jenkins CL, Ajdukiewicz AB, Lal RB. Serological discrimination of HTLV I and II infection in Melanesia (letter). *Lancet*. 1991; 337: 617-8.

Yang L, Kotomura N, Ho YK, Zhi H, Bixler S, Schell MJ, et al. Complex cell cycle abnormalities caused by human T-lymphotropic virus type 1 Tax. *J. Virol*. 2011; 85: 3001-9.

Yao J, Wigdahl B. Human T cell lymphotropic virus type I genomic expression and impact on intracellular signaling pathways during neurodegenerative disease and leukemia. *Front Biosci*. 2000; 5: 138-68.

Yao K, Hisada M, Maloney E, Yamano Y, Hanchard B, Wilks R, et al. Human T Lymphotropic Virus Types I and II Western Blot Seroindeterminate Status and Its Association with Exposure to Prototype HTLV-I. *J Infect Dis*. 2006; 193: 427-37.

Yasuda N. Considerations on HAM/TSP. Rediscovering Tumaco. *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51: 137-46.

Yasunaga J, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. *Cancer Control*. 2007; 14: 133-40.

- Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int J Hematol.* 2011; 94: 435-42.
- Yazdanpanah MJ, Maleki M, Joneidi N, Khalighi AR, Azarpazhooh MR, Khajedaluee M, et al. Cutaneous manifestations in HTLV-I positive blood donors. *Iran J Basic Med Sci.* 2013; 16: 273-7.
- Ydy RR, Ferreira D, Souto FJ, Fontes CJ. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T- HTLV-1/2 entre puérperas de Cuiabá, Estado de Mato Grosso, 2006. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42: 28-32.
- Yin H, Kannian P, Dissinger N, Haines R, Niewiesk S, Green PL. Human T-cell leukemia virus type 2 antisense viral protein 2 is dispensable for in vitro immortalization but functions to repress early virus replication in vivo. *J. Virol.* 2012; 86: 8412-21.
- Yin W, Hasunuma T, Kobata T, Sumida T, Nishioka K. Synovial hyperplasia in HTLV-I associated arthropathy is induced by tumor necrosis factor-alpha produced by HTVL-I infected CD68+ cells. *J Rheumatol.* 2000; 27:874-81.
- Yokoo NAV, Gomes JAP, Sabinelli MAMF, Ciattoni CS, Da SILVA CPT. Alterações oftalmológicas em pacientes portadores de leucemia (linfoma de células T do adulto (ATL) e paraparesia tropical espástica / mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM). *Arq. Bras. Oftal.* 1997; 60: 425.
- Yoshida M, Satou Y, Yasunaga J, Fujisawa J, Matsuoka M. Transcriptional control of spliced and unspliced human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor (HBZ) gene. *J Virol.* 2008; 82: 9359-68.
- Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984; 81: 2534-7.
- Yoshida M. Molecular approach to human leukemia: Isolation and characterization of the first human retrovirus HTLV-1 and its impact on tumorigenesis in Adult T-cell Leukemia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010; 86: 117-30.

- Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19: 475-96.
- 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 U S A.* 1982; 79: 2031-5.
- Yoshida Y, Saiga T, Takahashi H, Hara A. Optic neuritis and human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: a case report. *Ophthalmologica.* 1998; 212: 73-6.
- Yoshida Y, Sakamoto Y, Yoshimine A, Maruyama Y, Ikegami N, Inose M, et al. Three cases of juvenile onset HTLV-1-associated myelopathy with pseudohypoparathyroidism. *J Neurol Sci.* 1993; 118: 145-9.
- Yoshimura K, Mochizuki M, Araki S, Miyata N, Yamaguchi K, Tajima K, et al. Clinical and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1993; 116: 156-63.
- Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol.* 2002; 168: 1897-913.
- Yoshinaga M, Yashiki S, Oki T, Fujiyoshi T, Nagata Y, Sonoda S. 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.* 1995; 86: 649-54.
- Yoshioka A, Hirose G, Ueda Y, Nishimura Y, Sakai K. Neuropathological studies of the spinal cord in early stage of HTLV-I-associated myelopathy (HAM). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56: 1004-7.
- Younis I, Green PL. The human T-cell leukemia virus Rex protein. *Front Biosci.* 2005; 10: 431-45.
- Younis I, Khair L, Dunder M, Lairmore MD, Franchini G, Green PL. Repression of human T-cell leukemia virus type 1 and type 2 replication by a viral mRNA-encoded posttranscriptional regulator. *J Virol.* 2004; 78: 11077-83.

Yu F, Itoyama Y, Fujihara K, Goto I. Natural killer (NK) cells in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis-decrease in NK cell subset populations and activity in HTLV-I seropositive individuals. *J Neuroimmunol.* 1991; 33: 121-8.

Yukawa E, Urano T, Nakahara M, Miyata K, Matsuura T, Taketani F, et al. Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with human T-lymphotropic virus type 1 uveitis. *Curr Eye Res.* 2006; 31: 37-42.

Zaccone P, Fehervari Z, Jones FM, Sidobre S, Kronenberg M, Dunne DW, et al. *Schistosoma mansoni* antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 1439-49.

Zaha O, Hirata T, Uchima N, Kinjo F, Saito A. Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody. *J Infect Chemother.* 2004; 10: 348-51.

Zaidi Z, Wahid Z, Cochinwala R, Soomro M, Qureishi A. Correlation of the density of yeast *Malassezia* with the clinical severity of seborrhoeic dermatitis. *J Pak Med Assoc.* 2002; 52: 504-6.

Zaninovic V. Tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1987; 2: 280.

Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology.* 2000; 31: 1207-11.

Zehender G, Colasante C, Santambrogio S, De Maddalena C, Massetto B, Cavalli B, et al. Increased risk of developing peripheral neuropathy in patients coinfecting with HIV-1 and HTLV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 31: 440-7.

Zella D, Cavicchini A, Salemi M, Casoli C, Lori F, Achilli G, et al. Molecular characterization of two isolates of human T cell leukaemia virus type II from Italian drug abusers and comparison of genome structure with other isolates. *J Gen Virol.* 1993; 74: 437-44.

Zhang H, Flynn C, Nelson KE, Chen W, Kawalski R, Vlahov D. HIV/HTLV-II Coinfection and CD4⁺ cell count controlling for plasma HIV viral load in injection drug users in Baltimore. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 18: 397-8.

Zhang W, Nisbet JW, Bartoe JT, Ding W, Lairmore MD. Human T lymphotropic virus type 1 p30 (II) functions as a transcription factor and differentially modulates CREB-responsive promoters. *J. Virol.* 2000; 74: 11270-7.

Zheng H, Wolfe ND, Sintasath DM, Tamoufe U, Lebreton M, Djoko CF, et al. Emergence of a novel and highly divergent HTLV-3 in a primate hunter in Cameroon. *Virology.* 2010; 401: 137-45.

Zihlmann KF, de Alvarenga AT, Casseb J. Living invisible: HTLV-1-infected persons and the lack of care in public health. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6: 1705.

Zorzi G, Mancuso R, Nardocci N, Farina L, Guerini FR, Ferrante P. Childhood-onset HAM/TSP with progressive cognitive impairment. *Neurol Sci.* 2010; 31: 209-12.

Zucker-Franklin D, Kosann MK, Pancake BA, Ramsay DL, Soter NA. Hypopigmented mycosis fungoides associated with human T cell lymphotropic virus type I tax in a pediatric patient. *Pediatrics.* 1999; 103: 1039-45.

Zucker-Franklin D. Non-HIV retroviral associations with rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2000; 2: 156-62.

Zucker-Franklin D, Pancake BA, Brown WH. Prevalence of HTLV-I Tax in a subset of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 161-9.

Zunt JR, La Rosa AM, Peinado J, Lama JR, Suarez L, Pun M, et al. Risk factors for HTLV-II infection in Peruvian men who have sex with men. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74: 922-5.

AUTORES CORRESPONDENTES

1. HTLV-1/2 - O vírus, sua multiplicação e estrutura genômica - Erna Geessien Kroon: kroone@icb.ufmg.br
2. Patogênese da infecção pelo HTLV - Marina Lobato Martins: marina.martins@hemominas.mg.gov.br
3. Diagnóstico laboratorial do HTLV - Ester Cerdeira Sabino: sabinoec@gmail.com
4. O sistema imune na infecção crônica pelo HTLV: Biomarcadores imunológicos de diagnóstico e monitoração de evolução e implicações no tratamento - Jordana G. A. Coelho-dos-Reis: jordana.reis@cpqrr.fiocruz.br
5. Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 - Fernando Augusto Proietti: fernandoaproietti@gmail.com
6. Epidemiologia molecular do HTLV no mundo - Simone Kashima Haddad e Luiz Carlos Junior Alcântara: skashima@hemocentro.fmrp.usp.br e lalcan@bahia.fiocruz.br
7. Transmissão vertical do HTLV - Mariana Amaranto de Souza Damásio: mariana.amaranto@gmail.com
8. HTLV-2 (Human T-lymphotropic virus 2): Epidemiologia, características biológicas e associações clínicas - Edel Figueiredo Barbosa-Stancioli: edelfb@icb.ufmg.br
9. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL) - Paula Loureiro e Maria Sueli Silva Namen Lopes: loureiro10@gmail.com
10. Manifestações neurológicas associadas ao vírus HTLV-1 - Luiz Cláudio Ferreira Romanelli: lcfromanelli@yahoo.com.br
11. Manifestações otoneurológicas associadas ao HTLV-1 - Denise Utsch: deniseg@medicina.ufmg.br
12. A bexiga neuropática na mielopatia associada ao HTLV - João Gabriel Ramos Ribas: ribas@sarah.br
13. Dor crônica na mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) - Elaine Coutinho Netto: elaine.netto@hotmail.com

14. Aspectos da reabilitação no paciente com mielopatia associada ao HTLV-1 - Gabriela Afonso Galante Maia: gabrielabhz@sarah.br
15. Manifestações oftalmológicas na infecção por HTLV-1 - Sonia Regina Almeida Alves Pinheiro: soniaregina.pinheiro@gmail.com
16. Manifestações dermatológicas na infecção pelo HTLV-1 - Marcelo Grossi Araújo: mgrossi@medicina.ufmg.br
17. A infecção pelo HTLV-1 na faixa infanto-juvenil - Achiléa Candida Lisboa Bittencourt: achilea@uol.com.br
18. Manifestações reumáticas associadas ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1) - Boris A. Cruz: borisafonsocruz@gmail.com
19. Depressão e Infecções Virais - Bárbara Perdigão Stumpf: bperdigao@hotmail.com
20. Co-infecção HIV-HTLV - Carlos Brites: crbrites@gmail.com
21. Infecções associadas ao HTLV-1 - Edgar M. Carvalho: imuno@ufba.br
22. Marcadores genéticos do hospedeiro e virais de valor prognóstico em pessoas vivendo com HTLV-1 - Jorge Casseb: jcasseb10@gmail.com
23. A importância da realização de um atendimento integrado e multidisciplinar às pessoas vivendo com HTLV - Bernardo Galvão-Castro: imuno@ufba.br
24. Do outro lado da mesa: vivendo com HTLV - a experiência da Vitamóre - Sandra do Valle: sandradovalle@vitamore.com.br
25. Aconselhamento e prevenção da infecção por HTLV - Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti: annaproietti@gmail.com
26. Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH) - 1997-2014 - Anísia da Soledade Dias Ferreira: anisia.dias@hemominas.mg.gov.br

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-60055-04-3

