

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

ANA FLÁVIA ENDRES NUNES

**DOENÇA NEUROLÓGICA PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULA T HUMANA – HTLV:**

**ACHADOS CLÍNICO-FUNCIONAIS E VIROLÓGICOS DE
PACIENTES DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

**BELÉM
2008**

ANA FLÁVIA ENDRES NUNES

**DOENÇA NEUROLÓGICA PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULA T HUMANA – HTLV:**

**ACHADOS CLÍNICO-FUNCIONAIS E VIROLÓGICOS DE
PACIENTES DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará.

Área de concentração: Doenças Tropicais.

Orientadora: Rita Catarina Medeiros Sousa

**BELÉM
2008**

Dados internacionais de catalogação na publicação (CIP),
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical

Endres-Nunes, Ana Flávia

Doença neurológica pelo vírus linfotrópico de célula T humana – HTLV: Achados clínico-funcionais e virológicos de pacientes do Núcleo de Medicina Tropical/ Ana Flávia Endres Nunes; orientadora Rita Catarina Medeiros Sousa. _ 2008.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Belém, 2008.

1. HTLV (Vírus) – Belém (PA). 2. Virologia – Belém (PA). 3. Paraparesia Espástica Tropical – Belém (PA). Título.

CDD 21. ed. G16.0194

ANA FLÁVIA ENDRES NUNES

**DOENÇA NEUROLÓGICA PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO
DE CÉLULA T HUMANA – HTLV:**

**ACHADOS CLÍNICO-FUNCIONAIS E VIROLÓGICOS DE
PACIENTES DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de
Mestre em Doenças Tropicais, Programa de Pós-
Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina
Tropical, Universidade Federal do Pará.
Área de concentração: Doenças Tropicais.

Data de aprovação: Belém, PA 26.06.2008

Conceito: Excelente – 9,9.

Banca Examinadora:

_____ – Orientadora

Rita Catarina Medeiros Sousa
Profa. Dra. do Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

Maisa Silva Sousa
Profa. Dra. Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

Luiz Carlos de Lima Silveira
Prof. Dr. Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

Marília Brasil Xavier
Profa. Dra. Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

O amor jamais acabará. As profecias desaparecerão, as línguas cessarão, a ciência desaparecerá. Com efeito, o nosso conhecimento é limitado, como também é limitado nosso profetizar. Agora nos vemos no espelho, confusamente, mas, então, veremos face a face. Agora, conheço apenas em parte, mas, então, conhecerei completamente como sou conhecido. Atualmente permanecem estas três: a fé, a esperança, o amor. Mas a maior todas elas é o AMOR.

Coríntios 13, 8-9, 12-13.

A Deus, pois sem Ele não existiríamos.

Ao meu marido Marcos que foi um companheiro em todas as horas.

Aos meus filhos Ana Carolina e João Pedro que não tiveram o meu tempo, que tanto necessitavam.

A minha família que está tão longe, mas perto do coração.

AGRADECIMENTOS

À Deus que está comigo em todas as horas.

Ao meu marido e filhos pelo amor.

À minha família pela força e ajuda, mesmo pela internet e telefonemas.

À minha orientadora Rita Medeiros pela paciência e ensinamentos.

Aos pacientes deste estudo, pela fibra, força e simpatia.

Às minhas amigas Edilene e Nazete que estiveram no início, meio e fim de tudo.

Aos colegas fisioterapeutas e as meninas do ambulatório de fisioterapia pelo apoio.

Às amigas Janaína e Renílce nas horas de desespero.

À Ana Clara que esteve sempre presente no estudo dos nossos pacientes.

Aos colegas Hideraldo Cabeça e Romero Assef pela ajuda no diagnóstico de nossos pacientes.

Às colegas Lucinda Souza e Bruna Tamegão Lopes, pela contribuição na contagem de linfócitos CD4 e quantificação da carga proviral.

À amiga Telma Vitorina pelas dicas e pelo companheirismo.

Aos colegas do laboratório de análises clínicas do HUIBB, pela paciência e ajuda nos exames.

À equipe da biblioteca do HUIBB e do NMT, especialmente Vera, Glória e Valdenira pela amizade.

À Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Hospital Universitário João de Barros Barreto, HEMOPA, por viabilizarem este estudo.

Ao Programa Nacional de DST/Aids e ao SUS/MS, pelo apoio financeiro.

Ao programa de mestrado do NMT pela oportunidade oferecida aos profissionais da fisioterapia.

Aos professores do programa do mestrado, pelos conhecimentos transmitidos.

Aos funcionários do NMT pela atenção.

Aos meus amigos Liliane e Marcos, Carla e Gilson, Telma e Vicente, Liza, Marília, Mirtes, Neide e Rubão pelos abraços, orações e torcida.

Aos amigos da URE-DIPE pela força e apoio.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para realização deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do HTLV-1.....	17
Figura 2	Organização genômica do HTLV-1.....	18
Figura 3	Mapa da prevalência mundial do HTLV-1.....	20
Figura 4	RNM de medula torácica em fase de progressão da doença.....	29
Figura 5	Distribuição dos linfócitos T CD4+/ mm ³ conforme os sintomáticos e assintomáticos.....	44
Figura 6	Distribuição da carga proviral em cópias/ mm ³ entre os sintomáticos.....	45
Figura 7	Distribuição da carga proviral em cópias/ mm ³ entre os assintomáticos.....	45
Figura 8	Carga proviral em cópias/ mm ³ entre os sintomáticos e os assintomáticos.....	46
Figura 9	Distribuição do anti-HTLV-1 no LCR entre os sintomáticos.....	47
Figura 10	Diagnóstico neurológico entre os sintomáticos.....	48
Figura 11	Distribuição percentual do OMDS conforme a PET/MAH.....	49
Figura 12	Distribuição da duração da doença em anos.....	50
Figura 13	Duração da doença e carga proviral.....	52
Figura 14	Escala de força muscular nos MMSS e MMII.....	53
Figura 15	Reflexos bicipital e tricipital entre os sintomáticos.....	53
Figura 16	Reflexos patelar e aquileu entre os sintomáticos.....	54
Figura 17	Reflexo cutâneo - plantar entre os sintomáticos.....	55
Figura 18	Tônus muscular entre os sintomáticos.....	56
Figura 19	Sintomas urinários entre os sintomáticos.....	57
Figura 20	Ressonância magnética entre os sintomáticos.....	57
Figura 21	Ressonância magnética alterada de pacientes com PET/MAH.....	58
Figura 22	Ressonância magnética e duração da doença em anos.....	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Principais manifestações clínicas na infecção pelo HTLV-1.....	22
Quadro 2	Complexo neurológico associado ao HTLV-1.....	25
Quadro 3	Critérios diagnósticos para PET/MAH pela OMS.....	26
Quadro 4	Níveis de averiguação para critérios diagnósticos da PET/MAH....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos grupos sintomático e assintomático.	42
Tabela 2	Carga proviral entre os grupos infectados pelo HTLV-1.....	46
Tabela 3	Escala de Incapacidade Motora de Osame (OMDS) entre os sintomáticos.....	48
Tabela 4	Carga proviral conforme o OMDS entre os sintomáticos.....	50
Tabela 5	Duração da doença em anos conforme o OMDS.....	51
Tabela 6	Sensibilidade tátil entre os sintomáticos.....	55
Tabela 7	Associação ente ressonância magnética e duração da doença em anos.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

CMSP	Células mononucleares do sangue periférico
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
CP	Carga proviral
DHL	Desidrogenase láctica
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido desoxirribonucléico)
EIE	Ensaio imuno-enzimático
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
gp	Glicoproteína
HEMOPA	Hemocentro do Estado do Pará
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> (Antígeno Leucocitário Humano)
HTLV	Vírus linfotrópico de células T humanas
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IFI	Imunofluorescência Indireta
IgG	Imunoglobulinas de classe G
IPEC	Instituto de Pesquisa Evandro chagas
IFN- γ	Interferon- γ
IL-2	Interleucina-2
IRM	Imagem de Ressonância Magnética
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LLTA	Leucemia/Linfoma de células T do adulto
LTC	Linfócito T citotóxico
LTR	Terminal de longa repetição nuceotídica
mm ³	Milímetros cúbicos
MIE	Membro inferior esquerdo
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
OMDS	Escala de Incapacidade Motora de Osame
OMS	Organização Mundial da Saúde

PET	Paraparesia Espástica Tropical
PET/MAH	Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PPF	Parasitoscopia das fezes
RIPA/PAGE	Radioimunoprecipitação em gel de poliacrilamida
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido ribonucléico)
RNA _m	<i>Ribonucleic Acid messenger</i> (Ácido ribonucléico mensageiro)
RT-PCR	<i>real time</i> PCR (PCR em tempo real)
SNC	Sistema nervoso central
STLV-3	Vírus linfotrópico de células de símios tipo 3
SUS	Sistema único de saúde
TENS	Eletroestimulação transcutânea
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral)
UDI	Usuários de drogas injetáveis
UFPA	Universidade Federal do Pará
WB	Western-Blotting

RESUMO

Os vírus linfotrópicos de células T humano do tipo 1 e 2 (HTLV-1 e 2) são retrovírus que causam o Leucemia / Linfoma de células T do adulto (LLTA) e a Paraparesia Espástica Tropical ou Mielopatia associada ao HTLV-1(PET/MAH). Outras manifestações neurológicas também têm sido atribuídas ao vírus, tais como distúrbios sensoriais e reflexos hiperativos. A prevalência da infecção pelo HTLV-1 no Brasil é alta (0,8% a 1,8%); os HTLV 1 e 2 são endêmicos na região Amazônica. A infecção pelo HTLV e suas doenças associadas ainda são pouco conhecidas dos profissionais de saúde. Trata-se de um estudo descritivo transversal, tipo caso-controle com uma amostra de 76 pacientes portadores do HTLV-1/2 assistidos no Núcleo de Medicina Tropical, em Belém-Pará. Foram submetidos a avaliações clínico-funcional (OMDS), neurológica, laboratoriais (contagem de linfócitos T CD4+, quantificação da carga proviral) e exame de imagem de ressonância magnética (RNM). Os pacientes com HTLV-1 com avaliação neurológica foram considerados casos (n=19) e os pacientes assintomáticos sem alteração neurológica foram os controles (n=40). O sexo feminino foi mais prevalente (66,1%), a média de idade foi de 50.7 anos. A distribuição média da contagem de linfócitos T CD4+ nos dois grupos esteve dentro da faixa da normalidade, a carga proviral mostrou-se mais elevada no grupo de casos, a pesquisa do anticorpo anti-HTLV-1 no LCR foi positiva em 93,3% dos casos. A avaliação neurológica revelou 16 (84.2%) pacientes com PET/MAH ($p < 0.0001$). Em 73.7% (14) dos casos, a duração da doença ficou entre 4 a 9 anos. A pesquisa da força muscular em flexão e extensão dos joelhos mostrou que 63.2% dos casos apresentavam grau 3 e 68.4% grau 4, respectivamente ($p < 0.0001$). Normorreflexia em MMSS, além de hiperreflexia no patelar e no Aquileu, em 78.9% e 73.7%, respectivamente. Sinal de Babinski bilateral foi visto em 73.7% dos casos e o sinal de Hoffman em 26.3%. Clônus bilateral esteve presente em 13 pacientes. Sensibilidade tátil alterada (31.6%), hipertonia de MMII (63.2%) e sintomas urinários foram observados em 89.5% dos casos. Das 17 RNM realizadas, 13 (76.47) tinham alteração de imagem em medula torácica. Não houve associações entre carga proviral, OMDS, duração da doença e RNM. A maioria dos casos de doença neurológica associada ao HTLV-1 era compatível com PET/MAH; a carga proviral elevada parece ser um marcador de desenvolvimento de doença.

PALAVRAS CHAVES: HTLV, PET/MAH, doença neurológica.

ABSTRACT

The Human T cells Lymphotropic Virus (HTLV-1 and HTLV-2) are retrovirus which cause the adult T cell lymphoma/leukemia (ATL) and tropical spastic paraparesis (TSP) or HTLV-associated myelopathy (HAM). Other neurologic presentations are finding include sensory disturbances and hyperactive reflexes. The prevalence of the HTLV-1 infection in Brazil is elevated (0, 8 - 1, 8%), the HTLV-1 and HTLV-2 are endemic in the Amazon region. The health care professional knows a little bit about the HTLV infection and the diseases related to these virus. This is a transversal description, case-control study with 76 patients' carriers of the HTLV-1 and 2 admitted in the Núcleo de Medicina Tropical at Belém-Pará. The patients were submitted to clinical, functional (OMDS), neurological, laboratorial (TCD4+ lymphocytes count, proviral load quantification) evaluations and nuclear magnetic resonance (NMR). The patients HTLV-1 with abnormal neurologic findings were the cases (n=19) and the patients asymptomatic with normal neurological evaluation were the cases-control (n=40). The female sex were 66.1%, the media age was 50.7 years. The distribution of the average TCD4+ lymphocytes count in the two groups was within the normal reference values; the proviral load was more elevated in the cases group. The search of antibody anti-HTLV-1 in the cerebrospinal fluid was positive in 93, 3% of the cases. The neurological evaluation showed 16 patients (84, 2%) with TSP/HAM ($p < 0.0001$). In fourteen cases (73, 7%) the length of the disease was between 4-9 years. The evaluation of mass muscle strength flexor and extension of the knees showed that 63.2% of the cases had 3 degree and 68.4% had 4 degree, respectively ($p < 0.0001$). The reflexes were normal MMSS, patellar reflex and Achilles tendon reflex were hyperactive in 78.9% and 73.7%, respectively. Babinski bilateral signal was detected in 73.7% of the cases and Hoffman signal in 26.3%. Bilateral clonus was present in 13 patients. Tactual sensibility was abnormal (31.6%), mass muscle strength of legs was stronger than normal (63.2%) and the cases had also urine symptoms (89.5%). In 17 NMR done, 13 (76.47%) had abnormal image in the thoracic bone marrow. There were not associations between proviral load, OMDS, duration of the disease and NMR findings. The most of the cases with neurological disease related to the HTLV-1 were consistent with TSP/HAM; the elevated proviral load seems to be a marker of the development of the disease.

Keywords: HTLV, TSP/HAM, neurological disease.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	REFERENCIAL TEORICO.....	17
2.1	OS VÍRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T HUMANAS.....	17
2.2	EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HTLV.....	19
2.3	TRANSMISSÃO.....	21
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	22
2.4.1	Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA).....	22
2.4.2	HTLV e o vírus da imunodeficiência humana (HIV).....	24
2.5	MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV....	24
2.5.1	Paraparesia espástica tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH).....	25
2.6	CARGA PROVIRAL ASSOCIADA A DOENÇA NEUROLÓGICA PELO HTLV-1.....	32
2.7	INCAPACIDADE	33
3.	JUSTIFICATIVA.....	34
4.	OBJETIVOS.....	35
4.1	OBJETIVO GERAL.....	35
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
5.	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	36
5.1	POPULAÇÃO ALVO.....	36
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	36
5.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	37
5.4	DADOS DA AMOSTRA.....	37
5.5	FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO.....	38
5.5	QUANTIFICAÇÃO DA CARGA PROVIRAL.....	39
5.6	CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+.....	39
5.7	ASPÉCTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA.....	39
5.8	MÉTODO ESTATÍSTICO.....	40
6.	RESULTADOS.....	42
7.	DISCUSSÃO.....	60

8.	CONCLUSÕES.....	65
	REFERÊNCIAS.....	66
	APÊNDICE	
	ANEXO	

1. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrófico de células T humanas do tipo - 1 (HTLV-1) foi descoberto em 1980 por Poiesz nos Estados Unidos da América (EUA), que isolou o HTLV-1 de linfócitos de um paciente com linfoma de células T, sendo o primeiro vírus associado definitivamente à neoplasia humana. Dois anos depois foi isolado o HTLV-2 (SEGURADO, 2005).

A infecção pelo HTLV está relacionada a várias patologias, embora a maior parte dos indivíduos infectados permaneça assintomática. As doenças mais conhecidas são: leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) e Paraparesia Espástica Tropical ou Mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH), podendo apresentar outras alterações neurológicas, oftalmológicas e dermatológicas (KANNAGI, 2004).

Tanto o HTLV-1 como HTLV-2 são endêmicos na região Amazônica (NAKAUCHI et al., 1990, 1992; ISHAK et al., 1995, 1998, 2002). As doenças neurológicas e hematológicas têm sido associadas predominantemente ao HTLV-1. Entretanto, casos esporádicos de mielopatia, clinicamente indistinguíveis de PET/MAH, em pacientes infectados exclusivamente por HTLV-2, já foram descritos (MACÊDO et al., 2004).

Estudo de coortes de pacientes infectados por HTLV-2 tem possibilitado verificar maior frequência de síndromes respiratórias, como pneumonias e bronquite aguda, além de infecções urinárias e dermatofitoses, quando comparadas a indivíduos soronegativos (HALL et al., 1996; MURPHY, 1996).

Em Belém-Pará, Ishak et al, em 2002 descreveram os três primeiros casos comprovados de PET/MAH com sorologia positiva para HTLV-1 e a partir desta pesquisa, foram realizadas outros trabalhos com pacientes que apresentavam quadro clínico compatível com a doença neurológica (MACEDO et al, 2004; SOUZA et al, 2006).

No Brasil, o primeiro relato de associação entre neuropatias e HTLV-1, foi em São Paulo por Castro e colaboradores em 1989. Esses autores encontraram soropositividade em 37,9% dos pacientes com mielopatia crônica de etiologia desconhecida e em 7,7% dos pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla. Desde então passaram a ser descritos em praticamente todas as regiões brasileiras.

A PET/MAH é uma mielopatia crônica progressiva, na qual há paraparesia espástica crural, usualmente de início insidioso, podendo ser súbito, associada ao grau variável de disfunção esfinteriana e sensitiva, com um quadro clínico muito diversificado. Deve-se lembrar que um único sintoma ou sinal pode ser evidência da fase inicial da PET/MAH (MENA-BARRETO, 2000).

A infecção pelo HTLV é desconhecida da maioria dos profissionais da área de saúde e, certamente, representa um problema de saúde de alta relevância para a região e para o Brasil. Essa situação requer estudos que venham possibilitar um conhecimento mais preciso sobre as características clínico-funcionais, virológicas e neurológicas relacionadas ao HTLV-1 e 2, a fim de estimular estratégias mais adequadas para o manejo clínico, tratamento, prevenção da infecção por estes vírus e da doença neurológica a eles associada.

O objetivo do trabalho foi descrever os achados clínico-funcionais dos pacientes atendidos no Núcleo de Medicina Tropical portadores de doenças neurológicas associadas ao HTLV-1/2, e estudar os aspectos virológicos de sua carga proviral e contagem de linfócitos CD4⁺, comparando-as com portadores assintomáticos do HTLV-1.

2. REFERENCIAL TEORICO

2.1 OS VÍRUS LINFOTRÓPICOS DE CÉLULAS T HUMANAS

Os HTLV (figura 1) são vírus pertencentes à família *Retroviridae*, subfamília *Oncovirinae* do tipo C, gênero *Deltaretrovirus*. Possuem forma esférica de 80 a 100 nm, com 30 a 35% de lipídios inseridos na membrana, 60% de proteínas e 2% de RNA. O envoltório externo bilipídico apresenta as glicoproteínas transmembrana gp21 e proteínas de superfície gp46, e recobre o nucleocapsídeo viral formado por proteínas gag (p19, p24 e p15). O nucleocapsídeo, por sua vez, envolve o genoma viral, o qual é constituído por duas fitas simples de RNA (VERDONCK et al., 2007).

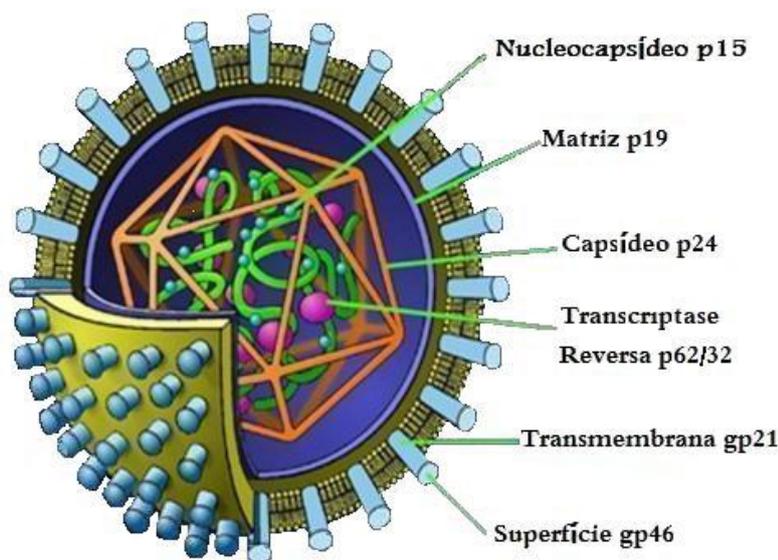


Figura 1: Estrutura do vírus HTLV-1.

Fonte: Adaptada de <http://researchnews.osu.edu/archive/HTLV-1>.

Embora interajam de forma diversa com os hospedeiros, os HTLV-1 e 2 têm morfologia, ciclo de replicação e organização genômica semelhantes.

O genoma viral é constituído dos genes *gag*, *env*, *pol*; além de genes codificadores para as proteínas regulatórias *Tax* e *Rex* (figura 2). Apresentam forma pouco usual de multiplicação. Após penetrarem na célula, liberam o RNA viral, o qual é transcrito

em DNA de fita dupla pela enzima transcriptase reversa viral. Este DNA migra para o núcleo, onde se integra ao genoma celular com o auxílio da integrase, formando o DNA proviral, iniciando a síntese do RNA viral pelos mecanismos de reprodução celular, sendo o molde, o provírus integrado (ARAUJO, 2005; SEGURADO, 2005).

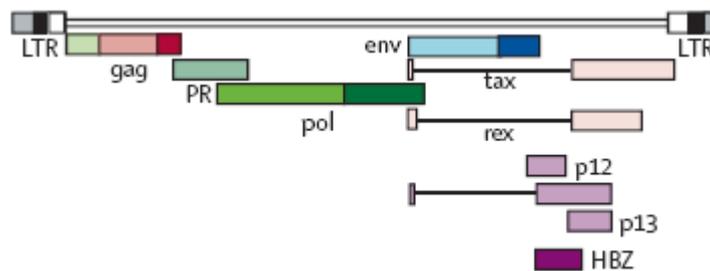


Figura 2: Organização Genômica do HTLV-1.

FONTE: VERDONCK et al., 2007.

O HTLV-1 e o HTLV 2 compartilham entre si 65% da sequência de nucleotídeos, mas distingue-se devido ao seu citotropismo preferencial. É provável que o HTLV-1 infecte diferentes tipos celulares, porém a infecção produtiva é mais observada em linfócitos T auxiliares (CD4+). O HTLV-2 é encontrado infectando linfócitos T CD8+ (SEGURADO, 2005; SANTOS, 2005).

A infecção por HTLV-1 inicia quando as partículas virais invadem as células-alvo que são os linfócitos T CD4+. A transmissão viral ocorre predominantemente de célula a célula, a partir de células infectadas, pois habitualmente não se encontram partículas virais livres em fluidos biológicos dos portadores da infecção (SEGURADO, 2000). A infecção pode apresentar-se de forma latente em várias células T, ficando indetectável ao sistema imune. Quando ocorre ativação dessas células, há aumento da possibilidade da infecção entre células, propagando a disseminação viral (GILLI e SAAD, 1997; DERSE, 2003).

De acordo com a análise filogenética da gp21 e da região LTR, que se apresenta como duas regiões idênticas localizadas nas extremidades 5' e 3' do genoma viral e contém sequências que atuam na integração e expressão viral, o HTLV-1 divide-se em seis subtipos, caracterizados segundo a origem geográfica: HTLV-1a (Subtipo Cosmopolita); HTLV-1b (Subtipo África Central); HTLV-1c (Subtipo Australo-Melanésio); HTLV-1d (Novo Subtipo

África Central); HTLV-1e (Gabão) e HTLV-1f (Congo) (VAN DOOREN et al., 2001; MONTANHEIRO, 2007).

O HTLV-2 divide-se em quatro subtipos: HTLV-2a, HTLV-2b, HTLV-2c e HTLV-2d (HALL et al, 1992; ISHAK et al, 1995; VANDAMME et al, 1998, ISHAK, 2003). A presença do HTLV-2c foi descrita em populações urbanas e indígenas brasileiras (ISHAK et al., 1995; VALLINOTO et al., 2002).

Recentemente foram descritos os HTLV-3 e o HTLV-4 na África Central, o HTLV-3 está relacionado geneticamente com vírus de símios STLV-3. O HTLV-4 não foi identificado como equivalente ao STLV, sendo diferente filogeneticamente dos HTLVs conhecidos (CALLATINI et al., 2005).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO PELO HTLV

A prevalência real do HTLV-1 ainda não está totalmente conhecida, mas estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas no mundo sejam portadoras do vírus. A maioria permanecerá assintomática e somente 1 a 5 % destas desenvolverão Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLTA) e/ou Paraparesia Espástica Tropical/ Mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH) (UCHIYAMA, 1997; EDLICH et al., 2000).

Os estudos para a determinação da taxa de soroprevalência são escassos na literatura e grande parte dos trabalhos publicados está relacionada à pacientes com LLTA, PET/MAH, doadores de sangue e usuários de drogas endovenosas (UDV) (CARDOSO, 2002). A soroprevalência aumenta com a idade, sendo duas vezes maior no sexo feminino (MALONEY et al., 1998).

A origem da infecção pelo HTLV-1 em humanos pode ter sido na África e chegou ao Japão pela tripulação africana dos navios portugueses no século XVI e XVII ou por sucessivas migrações em épocas remotas e às ilhas do Caribe pelo tráfico de escravos (YAMASHITA et al., 1996).

O HTLV-1 tem uma distribuição geográfica mundial e se evidencia um padrão epidemiológico chamado de comportamento de “*cluster*”, que é a tendência a agrupamento em áreas geográficas diferentes pelo mundo, existindo uma variação de prevalência por região (CATALAN-SOARES, 2001).

A prevalência mundial para o HTLV mostra vários países endêmicos para a infecção pelo HTLV-1, incluindo o Brasil (FIGURA 3).

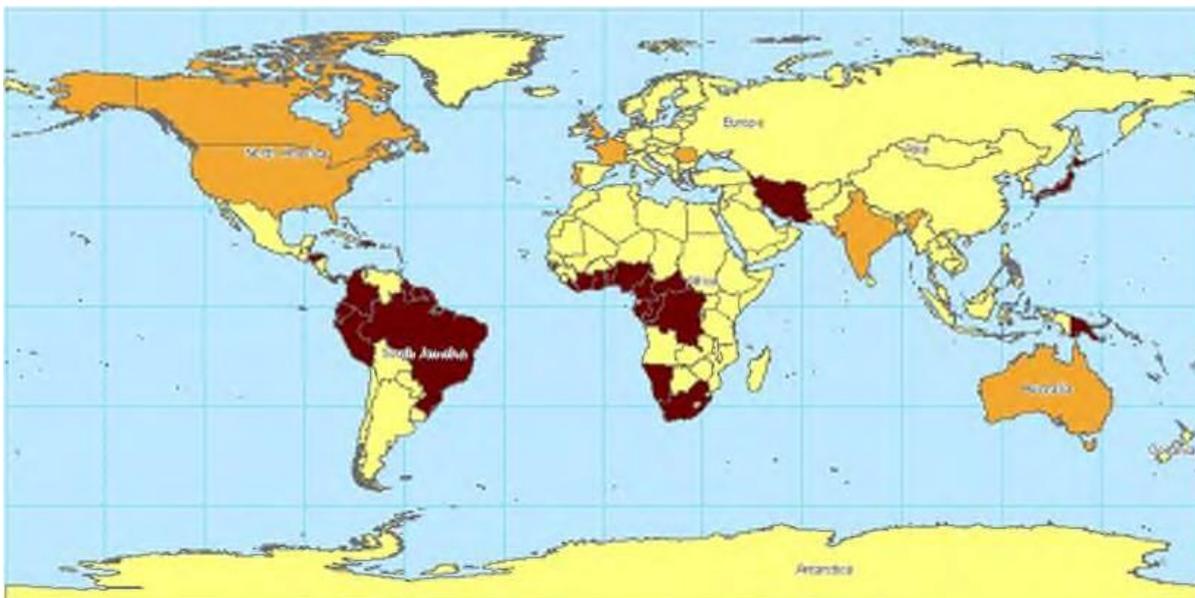


Figura 3: Prevalência Mundial do HTLV-1.

NOTA: Nas áreas marrons escuras a prevalência fica entre 1 a 5 % e nas áreas marrom claro menor que 1 %.

FONTE: PROIETTI et al., 2005.

A infecção é endêmica no sudeste do Japão com taxa de prevalência variando de 0 a 37%. É deste país que provem o maior número de dados sobre aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados ao HTLV-1 (MUELLER et al., 1996). Outras áreas endêmicas são Caribe, África sub-saariana, Oriente Médio, América do Sul (Colômbia e Brasil), Melanésia e Papua-Nova Guiné (ARAÚJO, SILVA, 2005).

Na América do Sul e Central foram identificados focos endêmicos de HTLV-1, no entanto a distribuição é variada, além de ocorrer concomitância da infecção pelo HTLV-2 em muitas dessas regiões. A soropositividade tem sido maior entre os que têm descendência africana, pessoas residentes em baixas altitudes e grupos ameríndios no Brasil, Peru e Chile, além de regiões da costa do Pacífico na Colômbia, onde se encontra área de alta taxa de doença neurológica associada ao HTLV-1 (VALLE et al., 2001).

Nos Estados Unidos da América e na Europa, a infecção é encontrada principalmente entre UDV, profissionais de sexo, pacientes transfundidos e imigrantes de áreas endêmicas (MURPHY et al., 1997; PROIETTI, CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

No Brasil, estudos realizados entre doadores de sangue demonstram que as taxas diferem de um local para o outro, variando 0,08% em Florianópolis a 1,8% em Salvador (GALVÃO-CASTRO et al., 1997, SANTOS, LIMA, 2005).

Entre janeiro de 1999 e dezembro de 2003, foram recebidos no Hemocentro do Estado do Pará (HEMOPA) 251.747 doadores, dos quais 7.775 (3,09%) tiveram sorologia positiva (ELISA) para HTLV. Observa-se, entretanto, que o percentual de positividade em ELISA para HTLV no referido hemocentro vem diminuindo nos últimos anos: era de 5% em 1999, passando para 3% em 2001, e no final de 2003, era de 2%. Os doadores com sorologia positiva para HTLV são rotineiramente encaminhados ao ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Neste, eram acompanhados cerca de 220 pacientes portadores do vírus, dos quais 66,52% eram do sexo masculino, 49% entre 20 e 49 anos de idade. Quatro (1,81%) destes pacientes evoluíram com linfoma cutâneo (HEMOPA/NMT - dados não publicados).

No ano de 2008 no ambulatório do NMT estavam cadastrados 542 pacientes com HTLV, 80% procedentes do HEMOPA. Destes, 388 pacientes realizaram PCR, 111 apresentaram PCR positivo para HTLV-1 e 38 para HTLV-2, 134 eram positivos sem tipo definido e 105 indetectável. Quanto ao sexo, 319 pacientes eram do sexo masculino e a média da faixa etária foi de 44 anos (NMT - dados não publicados).

2.3 TRANSMISSÃO

A transmissão do HTLV 1/2 ocorre através das vias: a) horizontal (contato sexual), sendo a transmissão do homem para mulher a mais eficaz; b) transfusional, especialmente por componentes celulares do sangue, com probabilidade de soroconversão de 40 a 60% no tempo médio de 51 dias; c) parenteral, por uso de drogas injetáveis e de seringas e agulhas contaminadas; d) transmissão vertical, de mãe infectada para o filho. Esta última constitui uma das principais vias de transmissão, o aleitamento materno contribuindo substancialmente para tal. O aleitamento superior a 6 meses está associado a uma probabilidade de transmissão de 10,5 a 39,6% e os principais fatores de risco materno são uma alta carga proviral, alto percentual de células mononucleares infectadas presentes no leite materno e altos títulos de anticorpos. A transmissão intra-uterina e perinatal ocorrem em

4 a 14% das crianças nascidas de mães infectadas (BERNEMAN et al., 1992; TALARMIN et al., 1999; BITENCURT, 2002; HISADA et al., 2002).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pelo HTLV-1 pode produzir doenças em vários órgãos e sistemas no organismo humano, implicando como causa direta ou fator contribuinte de outras doenças (QUADRO 1).

Sistema/Órgãos	Manifestações clínicas
Sangue	Leucemia/linfoma de células T do adulto
Sistema Nervoso	Mielopatia associada ao HTLV/ Paraparesia Espástica Tropical, vasculite, neuropatia periférica, doença do neurônio motor, encefalomielite, paquimeningite degeneração espinocerebelar, disautonomia
Músculos	Polimiosite
Olhos	Uveíte
Pulmões	Alveolite
Pele	Dermatite infecciosa, Foliculite decalvante Escabiose crostosa
Articulações	Artrite
Tireóide	Tireoidite, hipotireoidismo
Bexiga/próstata	Cistite, prostatite
Sistêmica	Síndrome de Sjögren, Doença de Behçet

Quadro 1 : Principais manifestações clínicas na infecção pelo HTLV-1.

FONTE: ARAÚJO, SILVA, 2005.

2.4.1 Leucemia / Linfoma de células T do Adulto (LLTA)

A LLTA é uma neoplasia associada ao HTLV-1 que ocorre quase exclusivamente em adultos. Na infância há relato de criança com história de erupções de pele recorrente, tumores subcutâneos e linfocitose em hemogramas que evoluem posteriormente com esta patologia (LIN et al., 1997).

A LLTA é uma neoplasia de células T CD4+ observada em pacientes infectados por HTLV-1. É mais freqüente em regiões onde o HTLV- 1 é endêmico (sul do Japão e bacia

do Caribe) (TAKATSUKI et al, 1996). A LLTA foi descrita no Brasil em 1990 e a partir desta data, vários estudos foram realizados na tentativa de se definir o padrão epidemiológico em nosso país (POMBO DE OLIVEIRA et al., 1990).

Embora as já conhecidas vias de transmissão do HTLV colaborem para a disseminação da infecção viral, só 2 a 5% das pessoas infectadas vão desenvolver LLTA. Há a hipótese que infecções intercorrentes por vírus, bactérias ou parasitas possam reduzir a imunocompetência, acelerando o desenvolvimento da neoplasia (BARBOSA et al., 1999).

Shimoyama e membros do Grupo de linfoma em 1991 propuseram os seguintes critérios diagnósticos para a classificação de quatro formas da doença:

Forma latente: 5% ou mais de linfócitos T anormais em sangue periférico, contagem de linfócitos normal, ausência de hipercalcemia, desidrogenase láctica (DHL) até 1,5 vezes o valor máximo normal, ausência de adenomegalia. Lesões cutâneas e pulmonares podem estar presentes. Em pacientes com menos de 5% de linfócitos T anormais em sangue periférico deve haver, pelo menos, lesão pulmonar ou cutânea confirmada por exame histopatológico;

Forma crônica: linfocitose absoluta com linfocitose T, inclusive atípica e tipo células *Flower*, maior que 3500 mm³, DHL até duas vezes o valor normal, ausência de hipercalcemia, sem acometimento ósseo, de sistema nervoso central e trato gastrointestinal, além da ausência de ascite ou de derrame pleural. Linfadenomegalia e envolvimento de fígado, baço, pele e pulmão pode estar presente;

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

Forma aguda: corresponde à forma mais agressiva com linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e lesões cutâneas, geralmente com leucemias, massas tumorais e com características que excluem os outros subtipos, apresentando infiltração de trato gastrointestinal e sistema nervoso central. Quanto aos achados laboratoriais, hipercalcemia e leucocitose são observadas. A desidrogenase láctica (DHL) encontra-se elevada na maioria dos pacientes e juntamente com a hipercalcemia constituem indicadores de agressividade da doença. A hiperbilirrubinemia pode ser observada nos casos de infiltração hepática; a hipergamaglobulinemia é rara. Dentre outros marcadores de atividade da doença destacam-se os níveis séricos de beta 2, microglobulina e receptor de cadeia alfa de interleucina-2, que é expresso em quantidade elevada nas membranas das células da LLTA (UCHIYAMA, 1997; TAKATSUKI, 2005)

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

2.4.2 HTLV e o Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

As características entre o HIV e o HTLV são comuns, começando pelo modo de transmissão. Ambos infectam predominantemente linfócitos T CD4+ (*in vivo*), atingem o sistema nervoso e possuem um longo período de latência e genes reguladores que controlam sua replicação. Entretanto, enquanto o HIV é citotóxico, agressivamente replicador e geneticamente instável, o HTLV induz à proliferação celular, sendo pouco replicador e geneticamente estável (ARAÚJO, 2005).

A co-infecção HIV-HTLV é freqüente em algumas regiões brasileiras, atingindo 15-20% entre usuários de drogas intravenosas na Bahia. Como o HTLV infecta a mesma célula alvo do HIV (linfócitos CD4), causando linfoproliferação, observa-se que indivíduos co-infectados tendem a apresentar número de linfócitos T CD4 elevados, sem que signifique necessariamente imunocompetência (HALL et al. 1996). Na literatura, relata-se ainda entre os co-infectados maior mortalidade, maior incidência de mielopatia, assim como a associação com formas graves de escabiose, e maior risco de infecção por *Strongiloide stercoralis* (HAYASHI, 1997).

Na região norte do Brasil, foram realizados estudos sobre a co-infecção HIV-HTLV com pacientes atendidos em uma instituição de referência em doenças infecto-parasitárias em conjunto com laboratório de virologia da UFPA, mostrando a maior prevalência do HTLV-2 do que o HTLV-1 na co-infecção com o HIV, diferentemente de outros estudos no Brasil (VALLINOTO et al., 1998; LAURENTINO et al., 2005).

2.5 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS AO HTLV

Várias manifestações neurológicas têm sido descritas em indivíduos infectados pelo HTLV-1, sendo a mais comum a Paraparesia espástica tropical/Mielopatia associada ao

HTLV-1 (PET/MAH), embora exista um grande número de casos em que se observa a associação de muitas delas, não somente a mielopatia propriamente dita. Devido a estes achados, surgiu o termo complexo neurológico associado ao HTLV-1 (CARNEIRO-PROEITTI et al., 2002). O Quadro 2 mostra outras patologias neurológicas, além da PET/MAH.

Síndrome	Quadro clínico
Miopatia	Fraqueza muscular proximal, mialgias, reflexos profundos e sensibilidades normais
Doença do neurônio motor	Fraquez muscular, amiotrofias, síndrome piramidal, miofasciculações, sensibilidade normal
Neuropatia periférica	Fraqueza muscular distal, hipoestesia em luvas e/ou em meias, hipo ou arreflexia profunda
Disautonomia	Hipotensão ortostática, disfunção esfíncteriana
Ataxia cerebelar	Tremor de ação, dismetria, assinergia de tronco, Nistagmo
Disfunção cognitiva	Alentecimento psicomotor, distúrbios de memória, hipoatenção, distúrbio visuo-motor

Quadro 2: Complexo neurológico associado ao HTLV-1

Fonte: Adaptado de CASTRO-COSTA et al., 2005.

2.5.1 Paraparesia Espástica Tropical/ Mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH)

Gessain et al., em 1985, comprovaram a estreita relação de retrovírus com significativo percentual de PET na Martinica e, na mesma época, Rodgers-Johnson encontraram anticorpos anti-HTLV-1 no soro e líquido de pacientes jamaicanos e colombianos com PET/MAH. Em 1989, Castro-Costa e colaboradores descreveram, em São Paulo, os primeiros casos de PET/MAH associados à presença do HTLV-1.

A PET/MAH é uma doença crônica, de início lento e progressivo na maioria dos casos, podendo ser súbito em menor frequência. Apresenta-se clinicamente como uma paresia espástica, preferencialmente em membros inferiores e com liberação piramidal. Acomete indivíduos na faixa etária entre 30 a 50 anos, sendo infrequente antes dos 20 ou após os 70 anos. Existe uma leve predominância da doença no sexo feminino sobre o masculino. O período de incubação entre a infecção e o início da mielopatia é menor nos

pacientes infectados por via transfusional, comparado com a transmissão sexual e vertical (TORO et al., 2003; MENA-BARRETO, 2004).

Pouco se conhece sobre o HTLV-2 e a doença neurológica, embora alguns casos tenham sido publicados, a capacidade de esse vírus causar doença permanece duvidosa (PETERS et al., 1999; ARAÚJO, HALL, 2004).

Segundo o comitê de *experts* da Organização Mundial da Saúde (OMS), os critérios clínicos para diagnóstico da paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1, estão no quadro 3 (OSAME et al., 1996, ARAÚJO, SILVA, 2006):

I - Critérios clínicos

O quadro clínico típico da paraparesia espástica tropical nem sempre está presente quando o paciente se apresenta pela primeira vez ao examinador. Um único sinal clínico (ou sintoma) pode ser uma evidência precoce de PET/MAH.

A. Incidência de idade e sexo:

Na maioria das vezes é esporádica e em adulto; ocasionalmente pode ser observada na infância ou na adolescência; predominância no sexo feminino.

B. Início

Normalmente insidioso, mas pode ser súbito.

C. Principais manifestações clínicas

1. Paraparesia espástica crônica de lenta progressão, às vezes com estabilidade após progressão inicial.
2. Fraqueza de membros inferiores (MMII), com predomínio proximal;
3. Disfunção vesical, com aparecimento precoce, constipação tardiamente, disfunção erétil e diminuição da libido;
4. Distúrbios sensitivos como dormência, formigamento, sensação de queimação e dores (parestesias e disestesias), mais proeminentes do que os sinais físicos objetivos;
5. Lombalgia ou lombociatalgias, é comum;
6. Hipopalestesia ou apalestesia, com a noção da posição segmentar geralmente preservada;
7. Reflexos tendinosos profundos exaltados nos MMII, com presença de clônus e Sinal de Babinski;
8. Hiperreflexia de membros superiores, sinais de Hoffmann e Tromner com freqüência positivos e paresia geralmente ausente;
9. Reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes.

II – Critérios laboratoriais

- A - Presença de anticorpos ou antígenos no sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR).
- B - LCR pode mostrar leve pleocitose linfocítica.
- C - Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou LCR.
- D - Aumento leve a moderado de proteína pode estar presente no LCR.
- E - Quando possível, o isolamento viral a partir do LCR ou sangue.

Quadro 3: Critérios diagnósticos para paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 pela OMS.

FONTE: Adaptado de ARAÚJO, SILVA, 2006.

Recentemente, em 2006, houve uma reavaliação dos critérios diagnósticos por neurologistas e estudiosos de vários países sobre o vírus e propuseram um modelo modificado para diagnosticar a PET/MAH, incluindo níveis de averiguação como existe para outras doenças neurológicas crônicas (CASTRO-COSTA et al., 2006) (QUADRO 4).

Definitivo

- 1- Paraparesia espástica progressiva não remissiva com suficientemente marcha prejudicada percebida pelo paciente. Sinais e sintomas sensoriais podem ou não estar presentes. Quando presentes permanecem sutis e sem um nível sensorio definido. Sinais e sintomas esfinteriano urinário e anal podem ou não estar presente.
- 2- Presença de anticorpos contra o HTLV-1 em soro e líquido cefalorraquidiano (LCR) confirmado por Western Blot e/ou um PCR positivo para HTLV-1 em sangue e/ou LCR.
- 3- Exclusão de outras doenças que lembrem PET/MAH. *

Provável

- 1- Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia em membros inferiores ou sinal de Babinski isoladamente com ou sem sinais e sintomas sensorios sutis, ou bexiga neurogênica somente confirmada por teste urodinâmico.
- 2- Presença de anticorpos contra o HTLV-1 em soro e/ou LCR confirmado por Western Blot e/ou um PCR positivo para HTLV-1 em sangue e/ou LCR.
- 3- Exclusão de outras doenças que lembrem PET/MAH. *

Possível

- 1- Apresentação clínica completa ou incompleta.
- 2- Presença de anticorpos do HTLV-1 em soro e/ou LCR confirmado por Western Blot e/ou um PCR positivo para HTLV-1 em sangue e/ou LCR.
- 3- Doenças que lembram PET/MAH sem serem excluídas. *

Quadro 4: Níveis de averiguação para critérios diagnósticos da PET/MAH

*Para minimizar o diagnóstico errôneo com doenças que lembrem PET/MAH, as seguintes condições podem ser excluídas por avaliação clínica e laboratorial apropriada: meningite carcinomatosa; paraparesia espástica familiar; mielite transversa; esclerose lateral primária; síndromes paraneoplásicas; siringomielia; doença de Lyme; deficiência de folato e vitamina B 12; doença de Behçet; neurosífilis; neurotuberculose; sarcoidose; mielopatia vacuolar do HIV; doença vascular do colágeno; mielopatia autoimune; síndrome de Sjögren; mielopatia tóxica; esclerose lateral amiotrófica; mielopatia fungal; fistula arteriovenosa espinhal; mielopatia

hepática; mielopatia parasítica (larva migra visceral de *Toxocara canis* e *Ascaris suum*); compressão da medula espinhal (tumor espinhal, espondilose cervical, tumor cerebral parasagital etc); mielopatias regionais endêmicas com similares manifestações clínicas (incluindo schistosomose e neurocisticercoses).

FONTE: CASTRO-COSTA et al., 2006.

❖ Patologia da PET/MAH

Na PET/MAH encontra-se atrofia medular torácica de moderada a grave e espessamento das meninges (figura 4), mas nenhuma alteração no encéfalo. As características histopatológicas revelam um processo inflamatório crônico progressivo, marcadamente com exsudação parenquimatosa de linfócitos e monócitos nas substâncias cinzenta e branca da medula, permanente após três anos do início dos sintomas, resultando em profunda degeneração da substância branca acompanhadas por reações tissulares gliomesenquimais (SILVA, ARAÚJO, 2004).

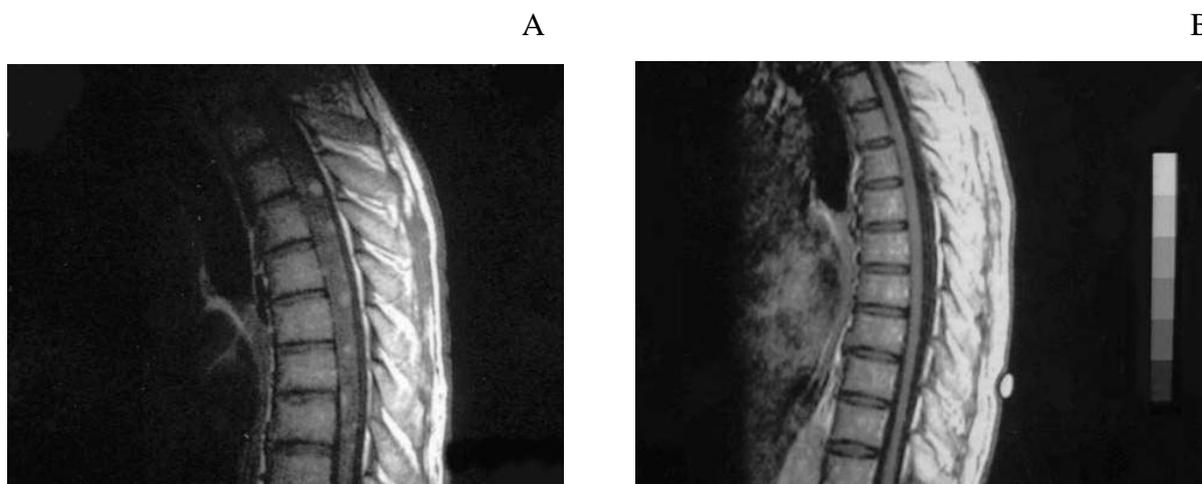


Figura 4: RNM de medula torácica em fase de progressão da doença.
(A) Medula edemaciada. (B) Atrofia medular, após cinco meses.

FONTE: SILVA, ARAÚJO, 2004.

As colunas laterais da medula estão sempre severamente lesadas e as posteriores, principalmente o trato grácil, é também lesado com frequência (GRINDSTAFF, 2005). Nos nervos periféricos ocorre um infiltrado linfocítico perivascular ao redor do epineuro e menos intenso no endoneuro, correspondendo a uma neuropatia periférica com sinais de desmielinização e degeneração axonal nos casos de longo curso (MENA-BARRETO, 2004).

❖ Patogênese da PET/MAH

Os mecanismos possíveis para a infecção pelo HTLV-1 que contribuem para a patogênese da PET/MAH, ainda não são totalmente conhecidos. Foi proposto que a doença pelo HTLV-1 pode resultar da expressão de uma única seqüência chamada pX dentro do genoma proviral. O pX codifica um ativador transcricional viral conhecido como proteína *Tax*, a qual induz uma variedade de genes celulares do hospedeiro, incluindo IL-2 e seus receptores *in vivo*. Esta regulação alterada de genes celulares pelo elemento transativado pX pode iniciar um processo de ativação e proliferação de células T, com acontecimentos subsequentes o que leva a danos inflamatórios no sistema nervoso, ocasionando PET/MAH, ou transformação maligna (LLTA) (CASSEB, 2000).

O HTLV-1 tem como célula alvo preferencial os linfócitos T, sendo o fenótipo destas predominantemente CD4⁺ CD45R0⁺. Células da glia, dendríticas e endoteliais também podem ser infectadas, porém somente comprovado *in vitro* (ARAÚJO, 2005). As células T transformadas pelo HTLV induzem e secretam uma grande variedade de citocinas e a resposta dos linfócitos T citotóxicos (LTC) CD8⁺ contra *tax*, que é o principal antígeno viral, podem ter um papel fundamental na patogenia da infecção do HTLV-1 (BANGHAM, 2000).

Vários autores relatam a existência de algumas hipóteses para explicar a neuropatogenia da PET/MAH (OSAME et al., 2002; MENA-BARRETO, 2004; ARAÚJO, SILVA, 2006):

- Teoria da toxicidade direta – células gliais infectadas expressariam antígenos virais em sua superfície. Células T citotóxicas CD8⁺ específica contra o HTLV-1 atravessariam a barreira hematoencefálica e destruiriam tais células.
- Teoria de auto-imunidade – linfócitos T CD4⁺ auxiliares, no Sistema Nervoso Central (SNC), reconheceriam um antígeno da célula glial semelhantes a um antígeno viral, desencadeando assim uma reação auto-imune com conseqüente morte celular.
- Teoria do dano circunstante – linfócitos T CD4⁺ infectados e linfócitos T citotóxicos CD8⁺ específicos anti-*tax*, migrariam para SNC e assim interagiriam

neste local, resultando na liberação de citocinas e, por conseguinte, causando lesão glial circunstante.

❖ Diagnóstico da PET/MAH

O diagnóstico da PET/MAH baseia-se na presença de sinais e sintomas de mielopatia associada à comprovação sorológica de anticorpos circulantes específicos contra HTLV-1, no sangue e/ou no líquido cefalorraquidiano (LCR).

No diagnóstico laboratorial encontra-se discreta pleocitose de predomínio linfomonocitário, aumento de proteínas de leve a moderada intensidade, presença de linfócitos de morfologia alterada (núcleo polilobulado), conhecidos como células *Flowers*, no sangue e/ou LCR, aumento do percentual de linfócitos T CD4+ no sangue (MENA-BARRETO, 2004).

No exame de ressonância magnética (RNM) de coluna dorsal ou torácica, na fase aguda ou subaguda da PET/MAH encontra-se edema de meninges e captação aumentada de contraste, e na fase crônica lesões na substância branca cerebral e atrofia na medula torácica (SILVA, ARAÚJO, 2004).

Os métodos para o diagnóstico da infecção são a detecção de anticorpos anti-HTLV-1/2 no soro e/ou no LCR, através: ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e Aglutinação de partículas de látex ou de gelatina. Estes são testes sensíveis à detecção de IgG, as quais são direcionadas contra produtos do gene *gag* (p15, p19, p24 e p53). Imunofluorescência indireta (IFI), Radioimunoprecipitação em gel de poli-acrilamida (RIPA/PAGE), *Western blot* ou *Imunoblot* (WB), são técnicas confirmatórias e que diferenciam o HTLV-1 do HTLV-2, adicionando-se proteínas produto do gene *env* (gp21 e gp46) e recombinantes, e também utilizados pelo número elevado de reações falso-positivas. Também podem ser realizada cultura para detecção de antígenos virais e reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR) para detecção do genoma proviral. Este último apresenta maior sensibilidade e especificidade que os métodos anteriores, pois não depende da presença de anticorpos (CATALAN-SOARES et al., 2001; SANTOS, LIMA, 2005; SEGURADO, 2005).

Sintomas do Trato urinário: Urgência – é o desejo, repentino, dificilmente inadiável, de urinar. Urge-incontinência é a perda involuntária de urinar acompanhada ou precedida imediatamente de urgência urinária, pode ocorrer em diferentes formas, como

pequenas perdas entre as micções ou esvaziamento completo da bexiga. Retenção urinária se dá quando existe bexiga neurogênica (ABRAMS et al., 2002).

❖ Diagnóstico Diferencial

As principais patologias que podem ser confundidas com PET/MAH são a forma medular da esclerose múltipla, a mielopatia vacuolar do HIV, as paraparesias espásticas familiares, a esclerose lateral primária, as compressivo-degenerativas (espondilose ou discopatia), as neoplásicas (tumores extra - ou intramedulares), as vasculopatias (malformações arteriovenosas ou infartos isquêmicos), por causas nutricionais (deficiência da vitamina B12 e E, latirismo e intoxicação crônica por radicais cianídricos), as doenças neurodegenerativas (esclerose lateral amiotrófica, siringomielia), por causas infecciosas virais (HIV, VZV, HSV-1, HSV-2, CMV), bacterianas (sífilis, tuberculoma, borreliose), fúngicas (criptococoma, paracoccidiodomicose), parasíticas (estrongiloidíase, esquistossomose, cisticercose, toxoplasmose) e a paraparesia espástica tropical HTLV-negativa (MENA-BARRETO et al., 2004).

❖ Tratamento

A doença neurológica pelo HTLV não possui tratamento específico na literatura comprovadamente eficaz, mas existe o tratamento geral e sintomático do quadro clínico. Na paresia, indica-se a fisioterapia com intuito de melhorar a força, mantendo a musculatura ativa, evitando assim atrofias e contraturas. O tratamento fisioterapêutico é realizado através do fortalecimento dos membros superiores e do tronco, treinamento de equilíbrio estático e dinâmico, melhora da amplitude articular, manobras de relaxamento muscular e treino de marcha. Nas lombalgias e lombociatalgias utiliza-se Eletroestimulação transcutânea (TENS). Na utilização de órteses e em cadeirantes, a terapia ocupacional também será indicada (CASTRO-COSTA et al., 2005).

Segundo a rotina do Centro de referência em Neuroinfecções e HTLV do IPEC-Fiocruz para melhorar a mobilidade na espasticidade são recomendados fármacos como baclofeno, tizanidina e diazepam. No tratamento sintomático das dores neuropáticas de origem medular, neurais periféricas ou radiculares estão indicadas drogas como amitriptilina,

nortriptilina, imipramina, gabapentina, carbamazepina e hidantoína (ARAÚJO, SILVA, 2005).

Nos pacientes com bexiga neurogênica deve ser feita avaliação urológica e estudo urodinâmico, devendo ser utilizado como tratamento medicamentoso a imipramina ou oxibutinina e, para profilaxia da infecção urinária, o uso de nitrofurantoína ou norfloxacina. Nos casos mais avançados recomenda-se a cateterização vesical intermitente, para manter um volume residual adequado (RIBAS, MELO, 2002). Também necessitam de acompanhamento nutricional devido constipação intestinal, com dietas ricas em fibras e elevada hidratação.

Na literatura não há consenso sobre comprovada eficácia no tratamento específico para o vírus. Porém segundo alguns autores, utilizam-se o tratamento imunomodulador através de metilprednisolona, prednisona, gamaglogulina e Interferon alfa (ARAÚJO, SILVA, 2005).

2.6 CARGA PROVIRAL ASSOCIADA À DOENÇA NEUROLÓGICA PELO HTLV-1

Alguns trabalhos mostram que a carga proviral (CP) em células mononucleares do sangue periférico é alta em pacientes com PET/MAH, quando comparada a portadores assintomáticos de HTLV-1. Como a carga proviral elevada pode estar associada com o desenvolvimento da doença, sua medida poderia servir como um marcador da progressão da doença neurológica em portadores do vírus (OLINDO et al., 2005).

Assim a carga proviral fornece informações prognósticas sobre o indivíduo, podendo ainda ser utilizada para monitorar a resposta aos diversos tratamentos, sendo parte integrante de manejos clínicos de pacientes infectados pelo vírus (ESTES, 2003).

A CP do HTLV1 é usualmente alta, comparada com outras infecções de retrovírus. Um portador saudável de HTLV-1 carrega o provirus em torno de 0.1-1% de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) enquanto que nas doenças inflamatórias crônicas, como a PET/MAH, pode variar até 30% de CMSP, permanecendo estável por anos em muitos indivíduos. Em um estudo no Japão foi mostrado que a prevalência de PET/MAH eleva muito quando a CP excede 1% das CMSP (BANGHAM, 2000).

Esta associação entre a PET/MAH e a CP do HTLV tem sido reconhecida por vários anos, e é amplamente conhecido que portadores saudáveis de HTLV com carga

proviral alta têm grandes risco de progredir para doença, sugerindo um importante papel na etiologia das doenças inflamatórias (BANGHAM, 2003).

A eficiência da resposta dos linfócitos T citotóxicos para o HTLV-1 mostra um papel dominante em determinar a carga proviral do HTLV-1 e os riscos associados a doenças inflamatórias (BANGHAM, OSAME, 2005).

Vários fatores podem predizer se a CP pode se apresentar baixa ou alta, entre eles o genético e a imunidade do hospedeiro (BEST et al., 2006).

Estudos imunológicos mostram que portadores do vírus que possuem o gene HLA-A02 têm menor carga proviral e menores chances de desenvolver PET/MAH (JEFFERY et al., 2000).

2.8 INCAPACIDADE

A classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), publicada pela OMS em 1980, revisada pela Assembléia Mundial de Saúde em 2001, preconiza que a funcionalidade é um termo que engloba todas as funções do corpo, atividades e participação e a incapacidade é um termo que abrange deficiências, limitação de atividades ou restrição na participação, está também relacionada aos fatores ambientais que interagem com os indivíduos (OMS, 2003; FARIAS, BUCHALLA, 2005).

A incapacidade corresponde a qualquer perturbação ou disfunção (resultante de uma deficiência) da capacidade de realizar atividades físicas consideradas normais (VIEL, 2001). Sendo a incapacidade motora qualquer complicação ao nível do sistema locomotor, podendo ter causas neurológicas, infecciosas, ortopédicas, traumatológicas e outras.

A Escala de Incapacidade de Osame (OMDS) foi criada pela observação do grande contingente de casos de PET/MAH no Japão desde sua descoberta, mostrando os graus de incapacidade que foram baseados na funcionalidade da marcha, apresentada na avaliação dos pacientes (IZUMO et al., 1996).

3. JUSTIFICATIVA

No Brasil, o HTLV1/2 está presente em diferentes áreas geográficas, confirmado pelos diversos estudos soroepidemiológicos na população geral e em grupos específicos, como doadores de sangue e pacientes com doenças hematológicas e neurológicas, sendo a Amazônia Brasileira uma das principais áreas endêmicas para o HTLV-1 e a principal para o HTLV-2.

Os mecanismos fisiopatológicos associados ao HTLV-1 ainda não estão claros, necessitando de estudos que forneçam informações acerca da associação entre a doença neurológica e os fatores virológicos e/ou do hospedeiro.

Os distúrbios da marcha, a fraqueza, o enrijecimento dos membros inferiores, o comprometimento do equilíbrio dinâmico resultam em grande dispêndio energético nesses pacientes, sendo a espasticidade o principal fator limitante. Com a restrição da deambulação comunitária irão ter a necessidade de auxílio progressivo – cajados, bengalas e andadores. A cadeira de rodas representa o estágio final da doença, demonstrando como a PET/MAH pode ser uma doença incapacitante.

A eficiente transmissão do vírus por via sexual, parenteral e vertical, aliados ao relativo desconhecimento dos profissionais da saúde, mesmo a morbi-mortalidade na população em geral ser muito baixa, são o motivo de preocupação. Assim justifica-se a necessidade de estudos sobre a infecção pelo HTLV e a doença neurológica associada.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever os achados neurológicos da doença causada pela infecção do HTLV-1/2 em pacientes acompanhados no Núcleo de Medicina Tropical, em Belém – Pará, investigando aspectos clínico-funcionais e virológicos de pacientes sintomáticos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar os resultados da carga proviral e contagem de linfócitos T CD4+ dos indivíduos com doença neurológica, com os portadores assintomáticos do HTLV-1.
2. Descrever sinais e sintomas neuro-funcionais relacionados à infecção pelo HTLV nos pacientes sintomáticos.
3. Associar a carga proviral com a duração da doença, e com o grau de incapacidade encontrado (OMDS).
4. Associar a duração da doença com o grau de incapacidade encontrado (OMDS), e com a Ressonância Magnética (RNM) dos pacientes sintomáticos.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi do tipo transversal analítico, com exploração dos casos. Nos pacientes portadores do HTLV-1, foi feita uma análise de caso-controle para algumas das variáveis.

Para tal foram formados dois grupos, um de casos e outro de controle. O grupo de casos (sintomáticos) contou com 19 pacientes atendidos ambulatorialmente no Núcleo de Medicina Tropical e que apresentavam sintomatologia neurológica associada ao HTLV-1. O grupo controle (assintomáticos) foi constituído por 40 pacientes portadores do mesmo vírus, assintomáticos, também cadastrados e/ou atendidos no Núcleo de Medicina Tropical.

Foram considerados pacientes com doença neurológica associada ao HTLV-1, aqueles que tinham avaliação neurológica anormal, segundo a avaliação do neurologista, com ou sem anticorpos anti-HTLV-1 no LCR.

Os pacientes foram submetidos a avaliações clínica, laboratorial, neurológica e exames de imagens de ressonância magnética (RNM) de coluna torácica e lombo-sacra.

A RNM de coluna lombo-sacra foi solicitada para afastar outras patologias referentes à coluna que tenham os mesmos sinais e sintomas dos pacientes infectados pelo HTLV-1.

5.1 POPULAÇÃO ALVO

Pacientes atendidos no período de março de 2007 a março de 2008 e cadastrados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical (NMT), portadores ou não de doença neurológica associada HTLV, com sorologia e PCR positivos para o vírus.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos adultos acima de 18 anos, de ambos os sexos, com sorologia e PCR positivos para HTLV no sangue, com (casos) ou sem (controles) manifestação clínica de

doença neurológica, sugestiva ou não de PET/MAH, e que aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para os controles foram excluídos os indivíduos com qualquer doença (neurológica, dermatológica, hematológica) que poderia estar associada à infecção pelo HTLV-1.

Indivíduos que não aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I).

5.4 DADOS DA AMOSTRA

Os dados dos pacientes infectados pelo HTLV foram armazenados em ficha protocolo que constou de (APÊNDICE C): dados epidemiológicos (idade, sexo, procedência, estado civil), história de infecção por HTLV-1, com ou sem doença associada, em familiares, transfusão de sangue e uso de preservativos.

Dados clínicos do período do diagnóstico da PET/MAH: duração da doença, tempo do conhecimento da condição de portador do vírus.

Características clínicas e laboratoriais da doença: todos os pacientes sintomáticos e portadores do vírus foram avaliados por médicos infectologistas.

Características laboratoriais - no sangue: hemograma, glicemia, contagem de linfócitos T CD4+, carga proviral, pesquisa de células *Flowers*. No LCR: proteinorraquia, glicorraquia, citometria e citologia. Ensaio imunoenzimático (ELISA) realizado pelo laboratório de Virologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA) para pesquisa de anticorpos Anti-HTLV-1. Parasitoscopia das fezes (PPF).

Os exames de hemograma, glicemia, PPF e no LCR foram realizados pelo laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). A pesquisa de células *Flowers* foi realizada no HEMOPA.

A Ressonância Magnética foi realizada em diversos hospitais e clínicas do SUS, porém todas as imagens foram também analisadas pelo neurologista que acompanhou os casos.

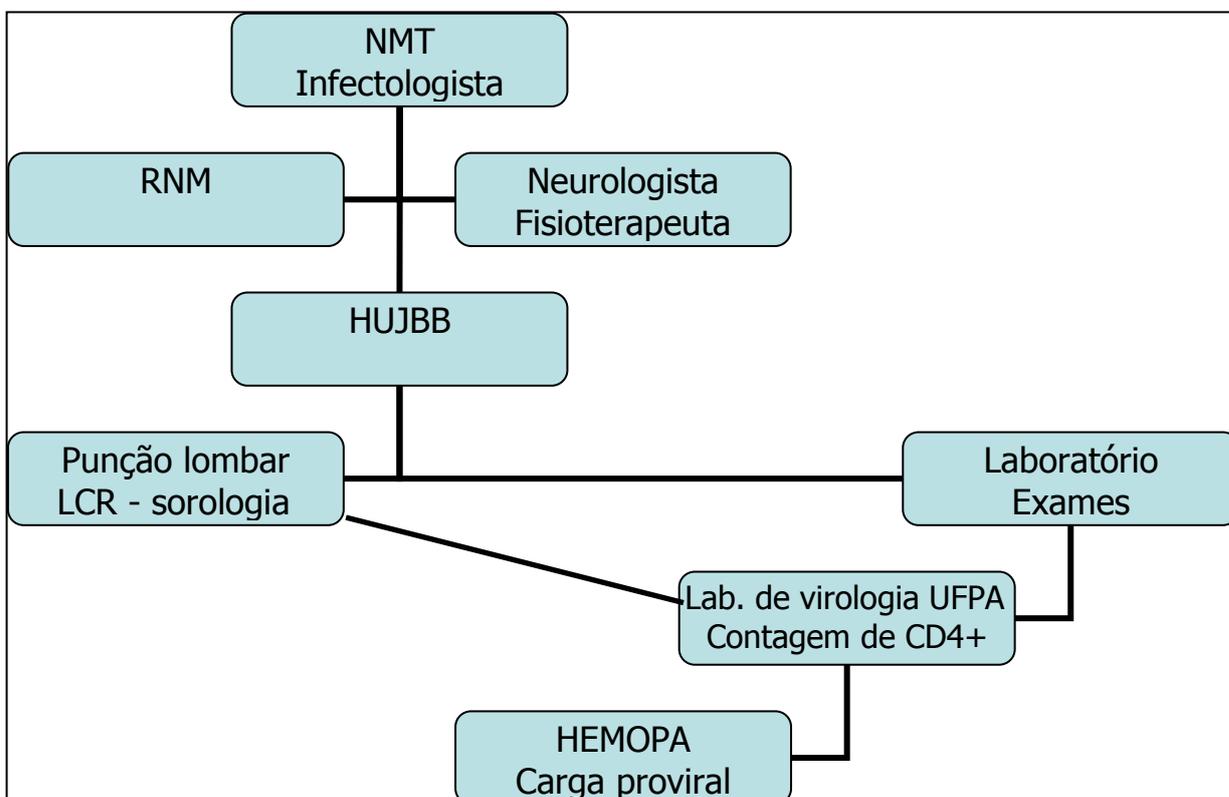
A punção lombar - foi realizada pelos médicos infectologistas assistentes no HUIBB.

Avaliação neurológica – Composta dos seguintes dados: tônus e força muscular, marcha, reflexos, sensibilidade, coordenação e equilíbrio, incapacidade motora.

Nesta avaliação foram utilizadas escalas para quantificar o grau na força muscular (ANEXO A), nos reflexos (ANEXO B) e na incapacidade motora (OMDS) (ANEXO C).

Foram avaliados 50 pacientes por dois profissionais: neurologista e fisioterapeuta, que apresentavam alguma queixa neurológica, como: lombalgia, algias e fraqueza em MMII, formigamentos (parestesias), câimbras. Destes, somente 19 pacientes tiveram avaliação neurológica anormal, os 31 restantes ficaram no grupo controle, foram considerados assintomáticos para o vírus. Nove (9) pacientes foram recrutados através de telefonemas para comparecerem ao MNT. Não apresentaram nenhuma queixa clínica, foram submetidos aos exames laboratoriais referidos.

5.5 FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO



5.5 QUANTIFICAÇÃO DA CARGA PROVIRAL

A quantificação da carga proviral foi realizada no laboratório de biologia molecular do Hemocentro do Estado do Pará (HEMOPA), utilizando um teste de PCR em tempo real, pelo sistema *TaqMan*® (Applied Biosystems, Foster City, CA), tendo três seqüências alvo: o gene da albumina, como controle endógeno e as regiões não homólogas do gene pol do HTLV 1/2. Sondas e iniciadores foram desenhados e sintetizados pelo serviço Assay-by-DesignSM (Part Number 4331348) a partir de seqüências de interesse enviadas à Applied Biosystems (TAMEGÃO-LOPES et al, 2006).

O valor da carga proviral foi analisada pela relação do genoma do HTLV 1/2 inserido no genoma do hospedeiro (HRG), multiplicado pelo número de leucócitos (mm^3), multiplicado por 2. Este número representa o par de cromossomos do genoma celular ao qual o HTLV pode se integrar. O valor da carga proviral foi expresso pelo número de cópias de DNA proviral do HTLV por mm^3 de sangue.

A equação para esta quantificação foi:

$$\frac{2^{-CT \text{ Alvo}}}{2^{-CT \text{ Albumina}}} \times \text{Leucócitos} \times 2 = \text{cópias de DNA proviral/mm}^3$$

5.6 CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+

A contagem linfócitos T CD4+ foi realizada no laboratório de Virologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA), determinada por Citometria de Fluxo (*FacsCount*, *Becton & Dickinson*, USA) usando o Kit de imunomonitoramento da *FacsCount TM Reagents* de acordo com o protocolo padrão recomendado pelo fabricante (*Becton & Dickinson*, USA).

5.7 ASPECTOS ÉTICOS E DE BIOSSEGURANÇA

Quanto aos aspectos éticos, a pesquisa seguiu todas as orientações contidas na resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Os pacientes que entraram na pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa do NMT, intitulado: "Estudo clínico-epidemiológico do HTLV-1/2 em pacientes assintomáticos, portadores de PET/MAH e/ou de LLTA no estado do Pará", coordenado pela Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa (APÊNDICE B).

Quanto aos aspectos de biossegurança, os profissionais envolvidos utilizaram os equipamentos de proteção individual pertinentes. Todo o material utilizado na coleta de sangue foi estéril e devidamente descartado.

5.8 MÉTODO ESTATÍSTICO

A análise estatística consistiu em duas etapas. Inicialmente foram elaboradas tabelas e gráficos. Posteriormente foram aplicadas Estatísticas Inferenciais com os seguintes testes estatísticos: Teste Qui-Quadrado em que compara as proporções entre os grupos (Sintomático e Assintomático) e dentro de cada grupo. Tal teste aplicou-se nas variáveis categóricas: Sexo, Idade (categorizada), Duração da doença (categorizada), Órtese, Anti-HTLV-1 no LCR, Transfusão, Uso de preservativo, Força de Flexão MMSS, Força de Extensão MMSS, Força de Flexão MMII, Força de Extensão MMII, Tônus Muscular, Reflexo Patelar, Reflexo Aquileu, Reflexo Tricipital, Reflexo Bicipital, Reflexo Cutâneo - plantar, Sensibilidade tátil, Sinal de Hoffman, Prova de Romberg, Sintomas urinários, OMDS, Diagnóstico neurológico, Imagem de Ressonância Magnética. Outro teste usado foi o Teste de Normalidade que verifica se a distribuição é simétrica em torno de um valor médio e foi utilizado nas seguintes variáveis: Idade, linfócitos T CD4+ (mm^3), Carga Proviral (cópias de DNA proviral por mm^3). O Teste t de Student foi aplicado para comparar as médias entre os dois grupos independentes (Sintomático e Assintomático) e as variáveis testadas foram: a Idade, CD4+ (mm^3). O teste de Mann-Whitney foi aplicado para comparar as medianas da variável Carga Proviral entre os dois grupos independentes (Sintomático e Assintomático) e o Teste de Correlação de Spearman foi utilizado para analisar a associação entre as variáveis: Duração da doença X OMDS e Carga Proviral X OMDS. O teste de

correlação de Pearson foi utilizado para verificar o grau de associação entre duas variáveis numéricas: Duração da doença (anos) e a Carga Proviral.

O nível de significância adotado foi de 5% para rejeição da hipótese de nulidade. Os valores significativos foram assinalados com asteriscos. Os softwares utilizados para os resultados do estudo foram o Bioestat 5.0, MS-Excel e o Prism 4.

6 RESULTADOS

No período de março de 2007 a março de 2008 foram avaliados 76 pacientes infectados pelo HTLV-1/2 no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical. Destes, 66 (86,9%) eram infectados pelo HTLV-1 e 10 (13,1%) pelo HTLV-2. Entre os pacientes infectados pelo HTLV-1, 19 (28,8%) eram sintomáticos, com avaliação neurológica anormal; os 40 (60,6%) restantes eram assintomáticos. Foram excluídos da amostra 7 (10,6%) pacientes com sintomas dermatológicos, por não estarem nos critérios de inclusão. Somente uma paciente infectada pelo HTLV-2 apresentou neuropatia periférica, mas após exames constatou-se deficiência por vitamina B12 e os nove restantes excluídos por não terem nenhuma doença neurológica.

Pelo baixo número de casos de HTLV-2, a análise dos resultados foi realizada somente com os pacientes infectados pelo HTLV-1.

A tabela 1 mostra as características dos grupos sintomáticos e assintomáticos quanto ao sexo, idade e fatores de risco de transmissão do vírus.

Tabela 1: Características dos grupos sintomático e assintomático.

	Sintomático		Assintomático		Total		p-valor
	n=19	%	n=40	%	n	%	
Sexo							
Feminino	11	57.9	28	70	39	66.1	0.5329
Masculino	8	42.1	12	30	20	33.9	
p-valor (Sexo)							0.0191*
Idade (Média, \pm dp)	54.1 (\pm 13.0)		47.3 (\pm 14.7)				0.0886
Transfusão							
Sim	7	36.8	9	22.5	16	27.1	0.3984
Não	12	63.2	31	77.5	43	72.9	
Preservativo							
Sim	1	5.3	1	2.5	2	3.4	0.8206
Não	18	94.7	39	97.5	57	96.6	

* Teste Qui-Quadrado

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A variável sexo, indicou que na amostra houve real predomínio de pacientes do sexo feminino, visto que a amostra foi composta de 66,1% de mulheres, o que foi estatisticamente significativo ($p=0,0191^*$ - Teste Qui-Quadrado) (TABELA 1).

A idade nos grupos não demonstrou diferença significativa entre as médias ($p=0,0886$, teste t de Student) (TABELA1).

Ao investigarmos os possíveis fatores de risco para transmissão do HTLV-1 encontramos na distribuição da variável transfusão 36,8% e 26,1% respectivamente nos sintomáticos e assintomáticos infectados pelo HTLV-1. A análise comparativa entre sintomáticos e assintomáticos referente à ocorrência de transfusão não foi significativa, indicando que a realização de transfusão ocorre nas mesmas proporções em ambos os grupos ($p=0,3984$ - Teste Qui-Quadrado) (TABELA1).

O não uso de preservativo conforme os grupos sintomáticos e assintomáticos foram de 94,7% e de 97,5% respectivamente ($p=0,8206$ - Teste Qui-Quadrado) (TABELA 1).

Na procedência dos sintomáticos, 73,68% (n: 14) eram de Belém e 26,32% (n: 5) eram de Ananindeua. Em relação ao estado civil dos sintomáticos 42,1% (n: 8) eram casados, 36,84% (n: 7) solteiros, 10,52% (n: 2) separados e 10,52% (n: 2) viúvos.

Os resultados dos exames hematológicos dos pacientes, não evidenciaram anormalidades na contagem de leucócitos totais e células *Flowers*.

Os resultados dos exames de parasitoscopia das fezes foi realizado em 43 pacientes entre sintomáticos e assintomáticos, foram negativo para *Strongiloide stercoralis*.

A contagem dos linfócitos T CD4+ foi realizada em 57 pacientes, tanto em pacientes sintomáticos (n: 19) ($p=0,0867$) quanto nos assintomáticos (n: 38) ($p=0,3465$) (FIGURA 5).

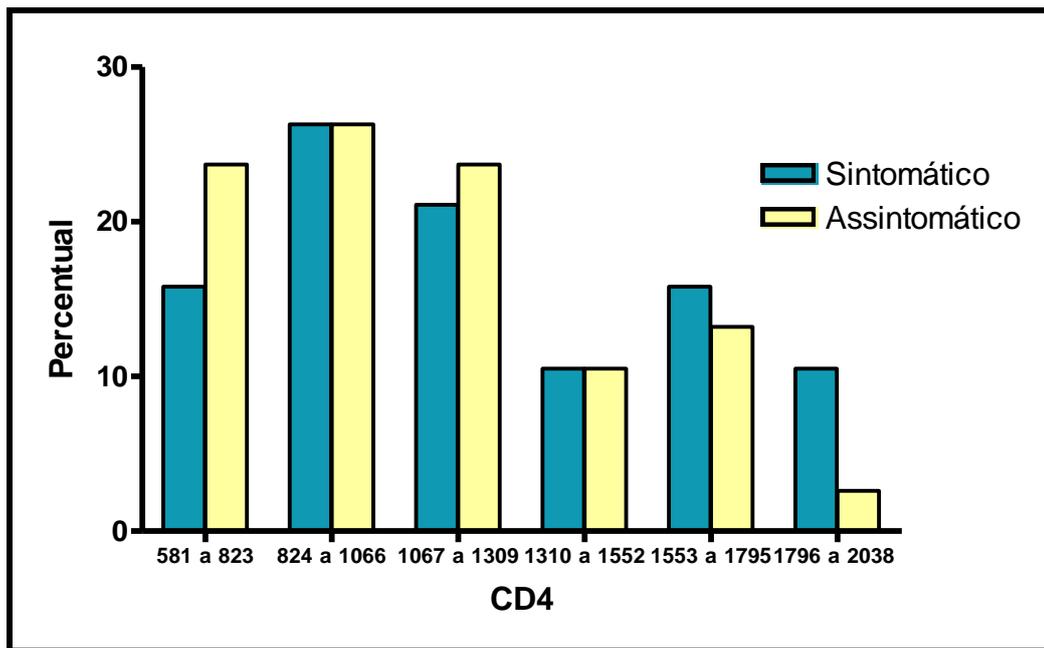


Figura 5: Distribuição dos linfócitos T CD4+ / mm³ conforme os sintomáticos e os assintomáticos.

Normalidade: 500 a 2000 linfócitos T CD4+ / mm³.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A distribuição média da contagem de linfócitos T CD4+ conforme os sintomáticos e os assintomáticos infectados pelo HTLV-1 foi respectivamente 1213,4 mm³ (DP±419,02) e 1108,2 mm³ (DP±336,27 mm³), não sendo significativa, logo não houve diferença estatística entre as médias de CD4+ entre os grupos (p=0,3155 - Teste t de Student).

A quantificação da carga proviral foi demonstrada em cópias de DNA proviral por milímetros cúbicos (cópias/mm³). Foi realizada em 59 pacientes da amostra, sendo que nos sintomáticos (n: 19) a variável não seguiu uma distribuição normal, mostrando forte assimetria visto que a distribuição desta variável apresenta 73,7% da amostra com carga proviral entre Zero e 1260 cópias/mm³ (*p=0,0088. Teste de Normalidade) (FIGURA 6).

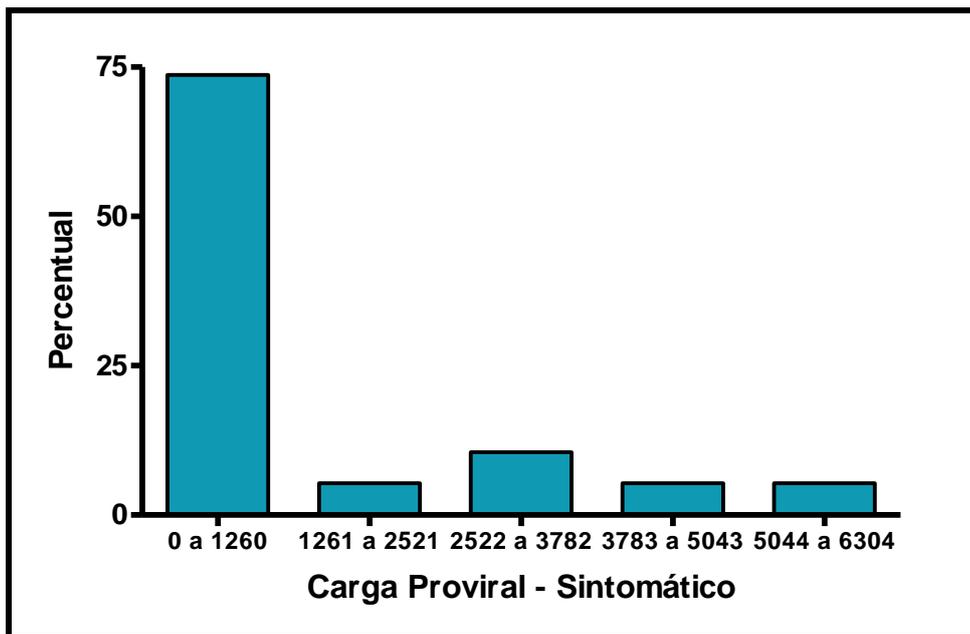


Figura 6: Distribuição da carga proviral em cópias/ mm³ entre os sintomáticos.
Fonte: Protocolo de pesquisa.

Entre os assintomáticos (n: 40) houve ocorrência de 92,5% na faixa entre Zero e 617 cópias/mm³ (FIGURA 7) (*p= 0,0051. Assintomático. Teste de Normalidade).

O p=0,0088* nos sintomáticos e o p=0,0051* dos assintomáticos concordam que ambos os grupos não apresentam distribuição normal.

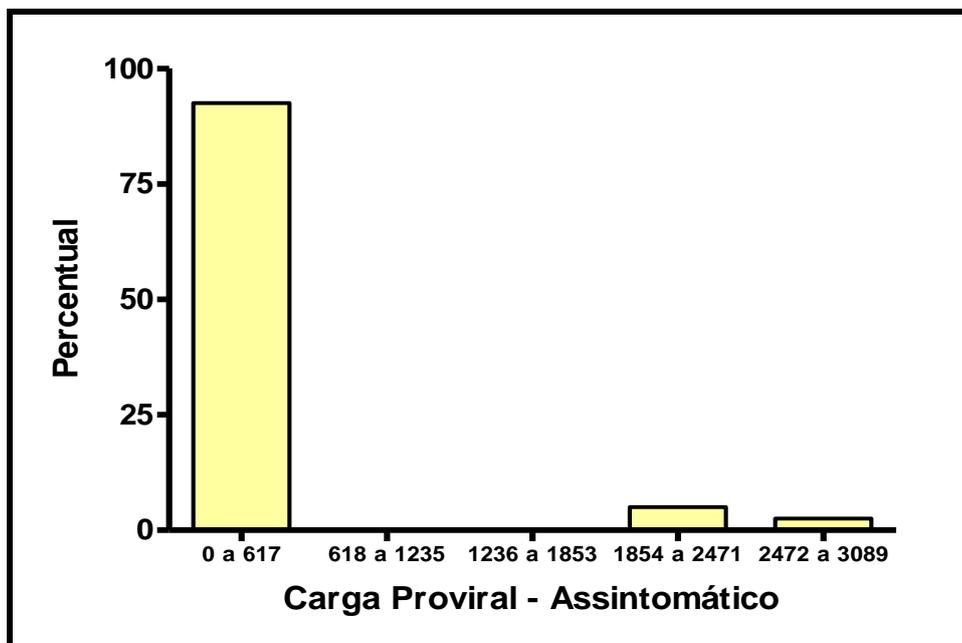


Figura 7: Distribuição da carga proviral em cópias/ mm³ entre os assintomáticos.
Fonte: Protocolo de pesquisa.

A avaliação da quantificação da carga proviral, mostrou uma mediana que indicou existência real da diferença entre pacientes sintomáticos e assintomáticos (TABELA 5). O valor nominal da carga proviral é significativamente maior entre os Sintomáticos (*p<0,0001 - altamente significativa) (FIGURA 8).

Tabela 2: Carga roviral entre os grupos infectados pelo HTLV-1.

Carga Proviral em cópias/ mm ³	N	Mediana	Média	Desvio-Padrão
Sintomático	19	782,04	1370,98	1655,22
Assintomático	40	28,72	250,65	602,27

Fonte: Protocolo de pesquisa.

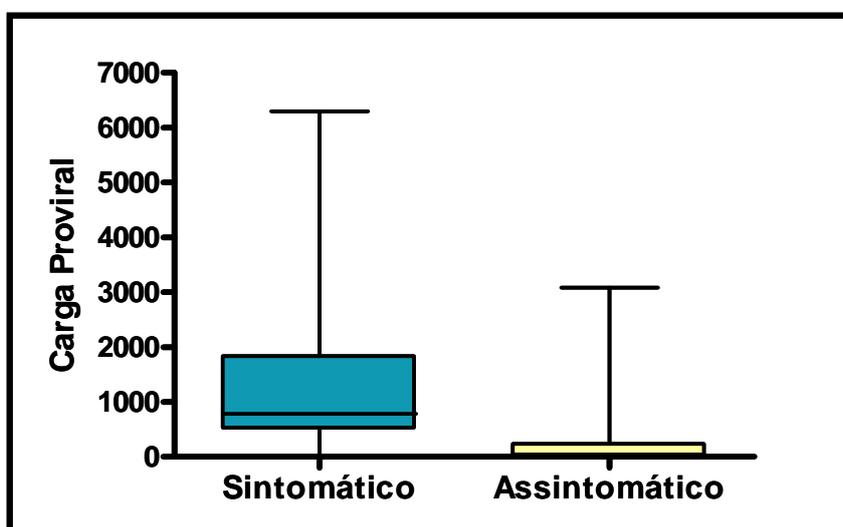


Figura 8: Carga proviral em cópias/ mm³ entre os sintomáticos e os assintomáticos

Fonte: Protocolo de pesquisa.

O ensaio imunoenzimático (ELISA) para pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 no LCR foi realizado em 15 pacientes sintomáticos que aceitaram submeter-se a punção lombar. Destes, 14 (93,3%) foram positivos para o anti-HTLV-1, indicando uma tendência significativa para confirmação do anti-HTLV-1 no LCR entre os pacientes sintomáticos (*p=0,0007 - Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 9).

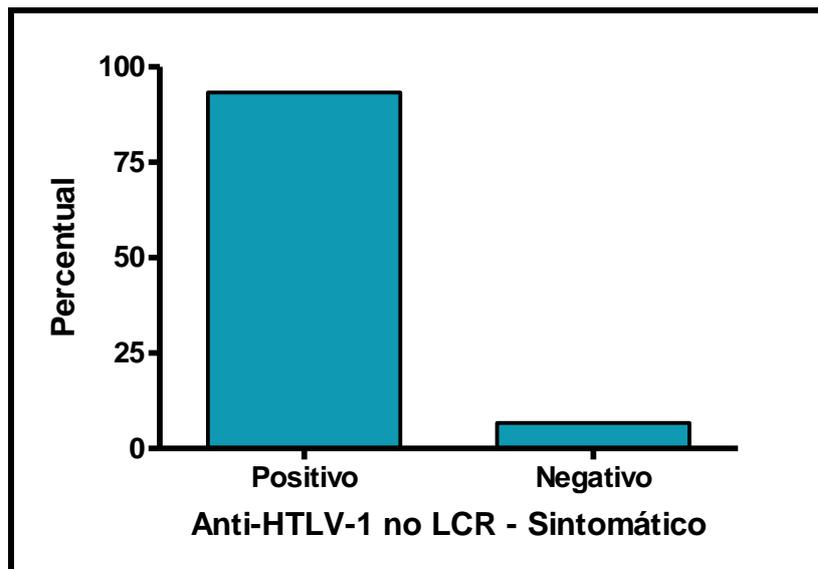


Figura 9: Distribuição do anti-HTLV-1 no LCR entre os sintomáticos.
Fonte: Protocolo de pesquisa.

Na avaliação neurológica, os sintomas referidos em 90% dos pacientes foram lombalgia, algia em MMII, choque e formigamento, dificuldade de deambulação. Obtivemos diagnóstico clínico-neurológico de paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH) em 16 pacientes (84,2%), polineuropatia periférica em 2 pacientes (10,5%) e mononeuropatia periférica de membro inferior esquerdo (MIE) em 1 paciente (5,3%), indicando uma tendência altamente significativa dos pacientes sintomáticos quanto ao diagnóstico neurológico apresentarem PET/MAH nos casos investigados (* $p < 0,0001$ -Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 10).

Dos dezesseis pacientes com PET/MAH, 10 (62,5%) eram do sexo feminino.

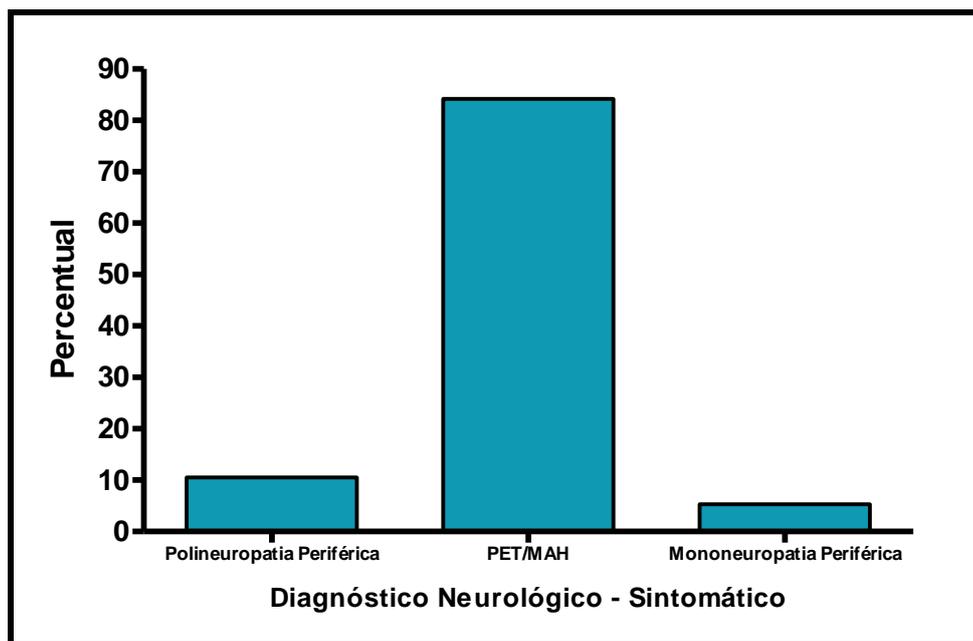


Figura 10: Diagnóstico neurológico entre os sintomáticos.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A capacidade motora dos pacientes sintomáticos foi avaliada pela escala de incapacidade motora de Osame (OMDS) distribuída na tabela 3. Os resultados encontrados não indicaram tendência significativa para algum grau de comprometimento segundo o OMDS nos sintomáticos ($p=0,4881$ - Teste Qui-Quadrado).

Tabela 3: Escala de incapacidade motora de Osame (OMDS) entre os sintomáticos.

OMDS	n	%
2	4	21,1
3	1	5,3
4	3	15,8
5	2	10,5
6	5	26,3
7	1	5,3
9	1	5,3
10	2	10,5
Total	19	100,0

Nota: 2- Marcha anormal, 3- Marcha anormal e não consegue correr, 4- Necessita de apoio em escadas, 5- Necessita de apoio em uma das mãos para andar, 6- Necessita de apoio bilateral para andar, 7- Necessita de apoio bilateral para andar, mas é limitado a 10 metros, 9- Não consegue andar, mas pode engatinhar com a ajuda das mãos e joelhos, 10- Rasteja com as mãos.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Quando avaliamos somente os pacientes de PET/MAH pela OMDS, a distribuição percentual foi de 62,6% nos graus de 4 a 6 da escala. Também não indicou nenhuma tendência significativa para algum grau da escala, mas observou-se que estes graus predominaram entre os pacientes de PET/MAH que necessitam de apoio para deambular. ($p=0,5953$ - Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 11).

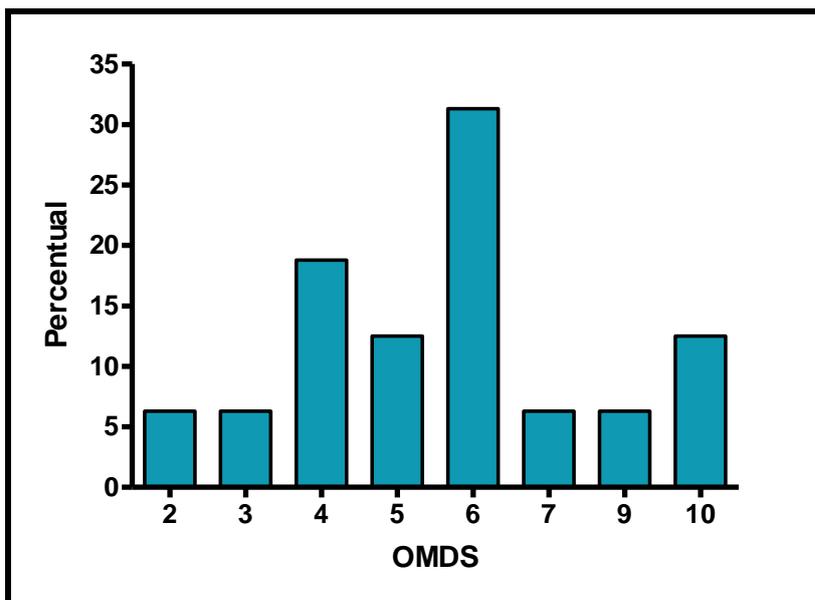


Figura 11: Distribuição percentual do OMDS conforme a PET/MAH

Nota: 2- Marcha anormal, 3- Marcha anormal e não consegue correr, 4- Necessita de apoio em escadas, 5- Necessita de apoio em uma das mãos para andar, 6- Necessita de apoio bilateral para andar, 7- Necessita de apoio bilateral para andar, mas é limitado a 10 metros, 9- Não consegue andar, mas pode engatinhar com a ajuda das mãos e joelhos, 10- Rasteja com as mãos.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Na associação entre a OMDS e a carga proviral entre os sintomáticos especificados na tabela 4, não se observou à tendência da carga proviral maior estar em um grau maior da escala, mas sim, que os maiores valores estão no grau 4, não sendo significativo, mostrando que a carga proviral não é obrigatoriamente maior num grau maior de incapacidade ($p= 0,8081$ - Teste de Correlação de Spearman).

Tabela 4: Carga proviral conforme o OMDS entre os sintomáticos.

OMDS	Carga Proviral (Sintomático)			
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
0				
1				
2	557,11	1836	808,06	768,9
3				
4	526,31	6296,6	2687,4	3145,9
5	314,92	630,33	472,63	223,03
6	1,86	4645,8	1726,4	1928,2
7				
8				
9				
10	394,18	965,94	680,06	404,3
11				
12				
13				

Nota: 0- Anda e corre normalmente, 1- Marcha normal, mas corre lentamente, 2- Marcha anormal, 3- Marcha anormal e não consegue correr, 4- Necessita de apoio em escadas, 5- Necessita de apoio em uma das mãos para andar, 6- Necessita de apoio bilateral para andar, 7- Necessita de apoio bilateral para andar, mas é limitado a 10 metros, 8- Necessita de apoio bilateral para andar, mas é limitado a 5 metros, 9- Não consegue andar, mas pode engatinhar com a ajuda das mãos e joelhos, 10- Rasteja com as mãos, 11- Não consegue rastejar, mas pode se virar na cama, 12- Não se vira, mas pode movimentar os dedos dos pés acamado e imóvel, 13- Completamente restrito ao leito.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Na duração da doença podemos observar que há uma tendência significativa entre 4 a 9 anos, com 14 dos casos investigados (73,7%), neste intervalo de tempo ($p < 0,0001$ - Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 12).

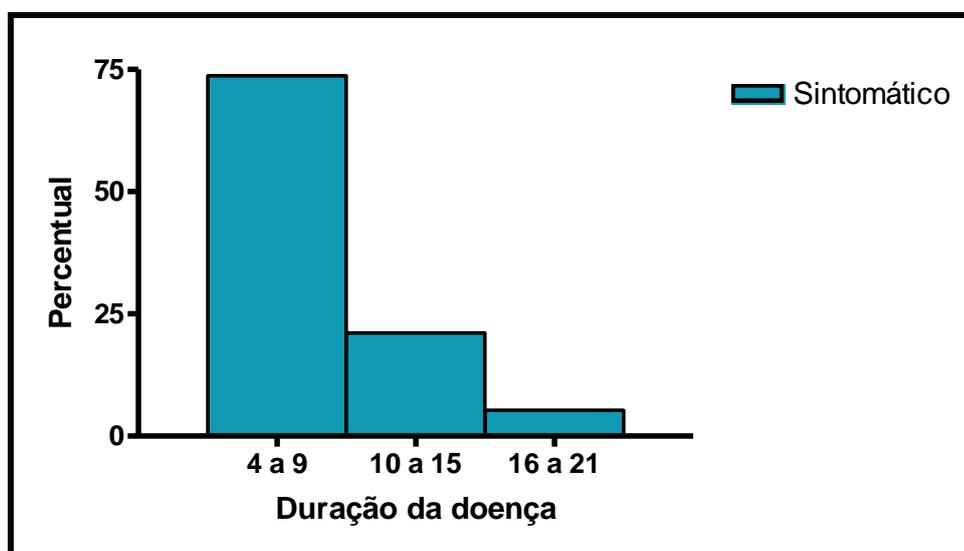


Figura 12: Distribuição da duração da doença em anos

Fonte: Protocolo de pesquisa

Na associação entre a duração da doença e a OMDS, podemos observar que a maior média dos anos ficou no grau 5, o que não foi significativo, mostrando que mesmo com maior tempo de doença não há maior grau de incapacidade ($p= 0,0677$ - Teste de Correlação de Spearman) (TABELA 5).

Tabela 5: Duração da doença em anos conforme o OMDS.

OMDS	Duração da doença em anos			
	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
0				
1				
2	6	8	7	1
3				
4	4	13	9	4,6
5	7	14	10,5	5
6	4	7	5,6	1,1
7				
8				
9				
10	5	12	8,5	5
11				
12				
13				

Nota: 0- Anda e corre normalmente, 1- Marcha normal, mas corre lentamente, 2- Marcha anormal, 3- Marcha anormal e não consegue correr, 4- Necessita de apoio em escadas, 5- Necessita de apoio em uma das mãos para andar, 6- Necessita de apoio bilateral para andar, 7- Necessita de apoio bilateral para andar, mas é limitado a 10 metros, 8- Necessita de apoio bilateral para andar, mas é limitado a 5 metros, 9- Não consegue andar, mas pode engatinhar com a ajuda das mãos e joelhos, 10- Rasteja com as mãos, 11- Não consegue rastejar, mas pode se virar na cama, 12- Não se vira, mas pode movimentar os dedos dos pés acamado e imóvel, 13- Completamente restrito ao leito.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Na associação da duração da doença e a carga proviral não houve significância (r -(Pearson) = -0,0187, $p=0,9393$. Teste de correlação de Pearson) (FIGURA 13).

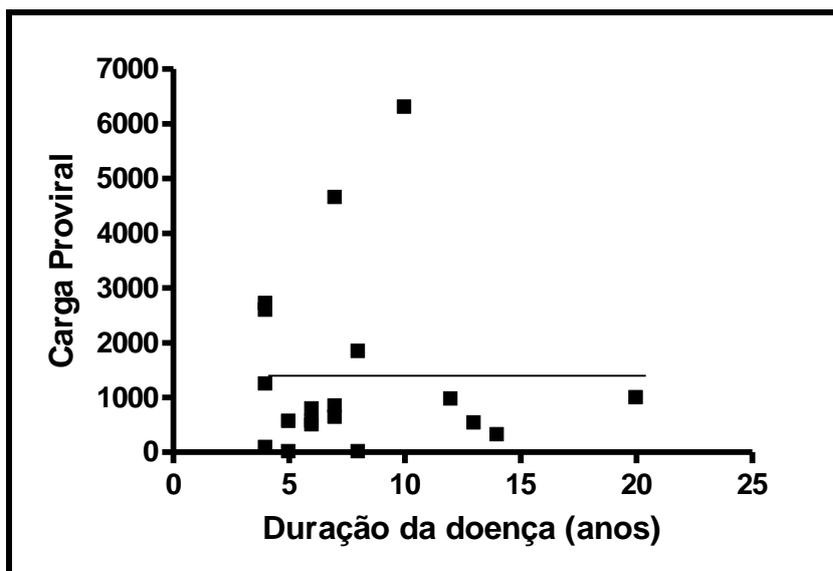


Figura 13: Duração da doença e carga proviral.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Para avaliar a força muscular dos pacientes sintomáticos, utilizou-se escala que gradua de 0 a 5, considerou-se a força dos flexores e extensores de cotovelo, flexores e extensores de joelho.

Nos membros superiores (MMSS) houve uma tendência altamente significativa dos pacientes sintomáticos apresentarem força grau 5 de flexão e extensão em 94,7% ($p < 0,0001$ – Qui-Quadrado) (FIGURA 14).

Nos membros inferiores (MMII) houve uma tendência altamente significativa dos pacientes sintomáticos apresentarem força de flexão grau 3, com movimento contra a força da gravidade em 63,2% e força de extensão grau 4, com movimento completo contra a força da gravidade e contra certa resistência pelo examinador em 68,4%, demonstrando realmente a existência da paresia proximal de MMII neste grupo de pacientes ($p < 0,0001$) (FIGURA 14).

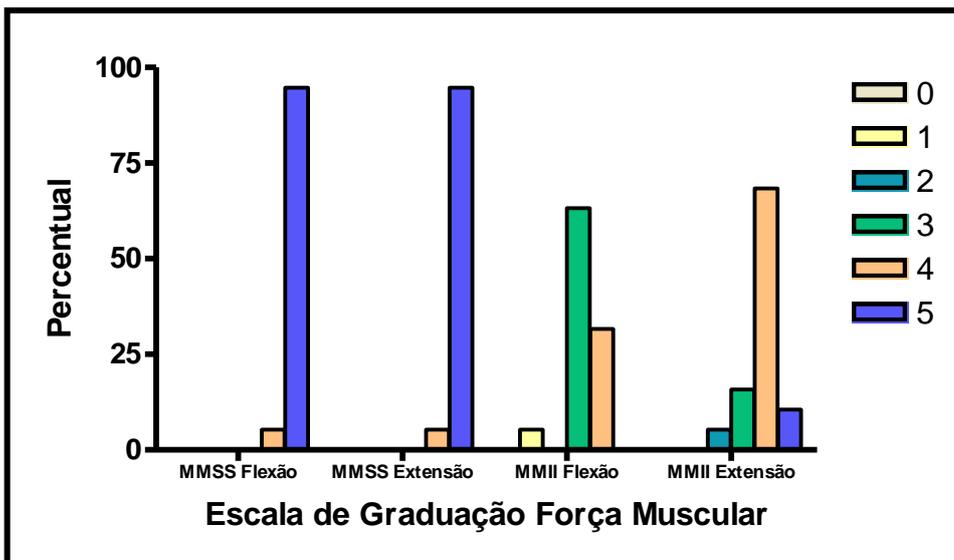


Figura 14: Escala de Força Muscular nos MMSS e MMII.

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

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os reflexos de MMSS avaliados foram bicipital, tricipital e o estilo-radial. O reflexo estilo-radial estava presente em 100% dos pacientes. Houve uma tendência dos pacientes quanto aos reflexos bicipital e tricipital apresentarem normorreflexia em 94,7% dos casos, altamente significativo ($p < 0,0001$) (FIGURA 15).

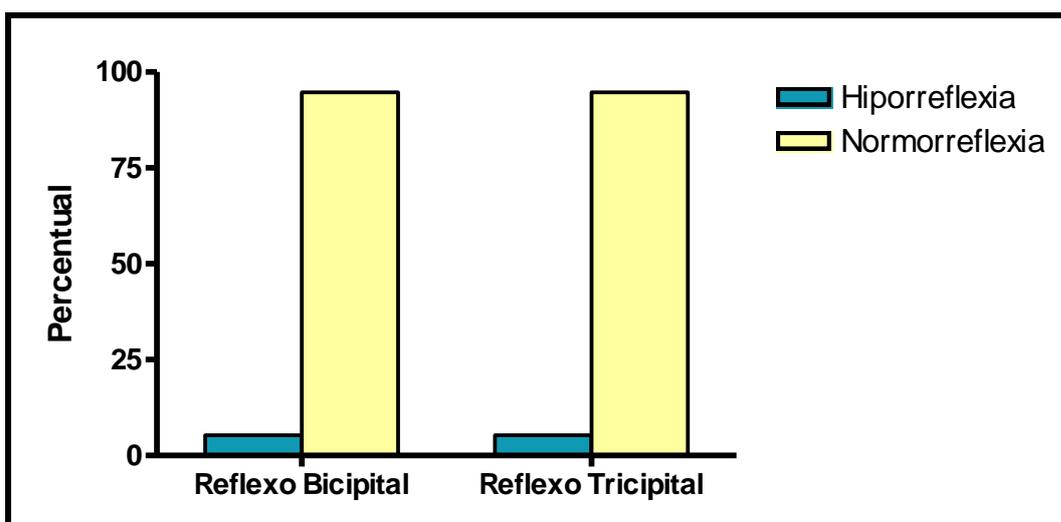


Figura 15: Reflexos bicipital e tricipital entre os sintomáticos

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os reflexos de MMII avaliados foram patelar, aquileu e cutâneo – plantar (Sinal de Babinski). Houve uma tendência significativa dos pacientes sintomáticos quanto aos reflexos patelar e aquileu apresentarem hiperreflexia bilateral, respectivamente em 78,9 % e 73,7% dos casos investigados, mostrando que a maioria destes pacientes apresentam reflexos exaltados ou exacerbados em MMII ($p=0,0002$, $p=0,0009$ respectivamente – Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 16).

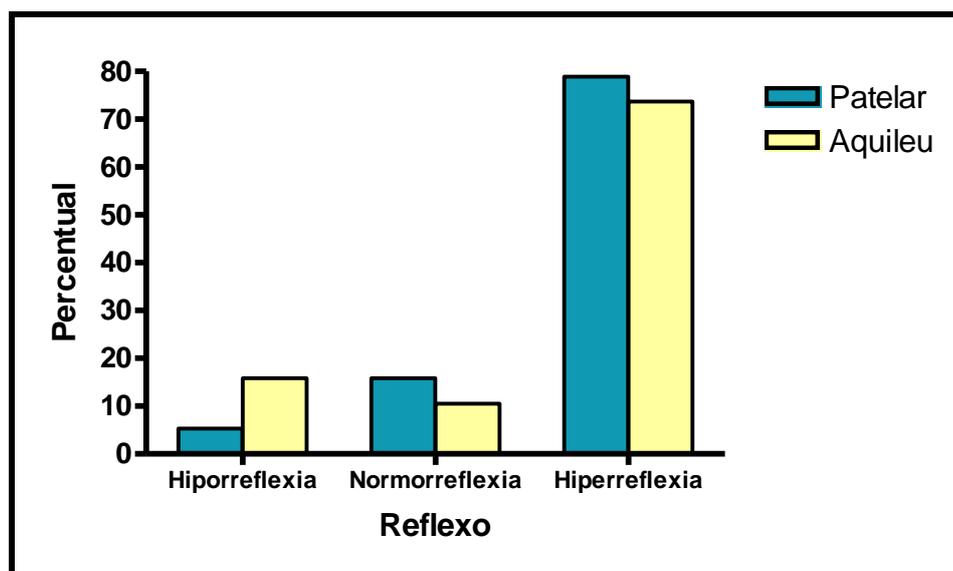


Figura 16: Reflexos patelar e aquileu entre os sintomáticos.
Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os pacientes sintomáticos apresentaram reflexo cutâneo - plantar em extensão em 73,7% dos casos, indicando uma tendência significativa para o Sinal de Babinski presente ($p=0,0002$ - Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 17).

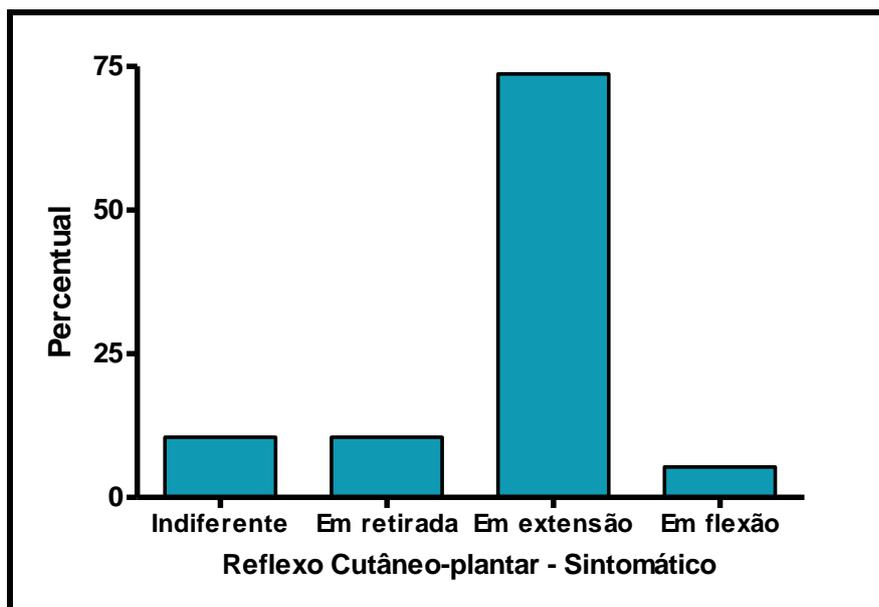


Figura 17: Reflexo cutâneo - plantar entre os sintomáticos.
 Fonte: Protocolo de pesquisa.

Quanto ao clônus de pé, 12 pacientes apresentaram clônus bilateral esgotável e 1 paciente com clônus bilateral inesgotável.

As sensibilidades avaliadas foram: tátil, vibratória e proprioceptiva. A sensibilidade tátil estava alterada somente em 6 pacientes (31,6%), o que representou resultado significativo ($p=0,1687$ - Teste Qui-Quadrado) (TABELA 6). A vibratória e proprioceptiva estavam presente em 100% dos pacientes.

Tabela 6: Sensibilidade tátil entre os Sintomáticos

Sensibilidade Tátil	n	%
Alterada	6	31,6
Normal	13	68,4
Total	19	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa.

O tônus muscular foi avaliado pela palpação da musculatura da coxa, havendo uma tendência significativa nos casos investigados para hipertonia em MMII (63,2%, $n=12$). Esta hipertonia (espasticidade), juntamente com a paresia de MMII, são a causa da dificuldade de locomoção nestes pacientes ($p = 0,0156$ - Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 18).

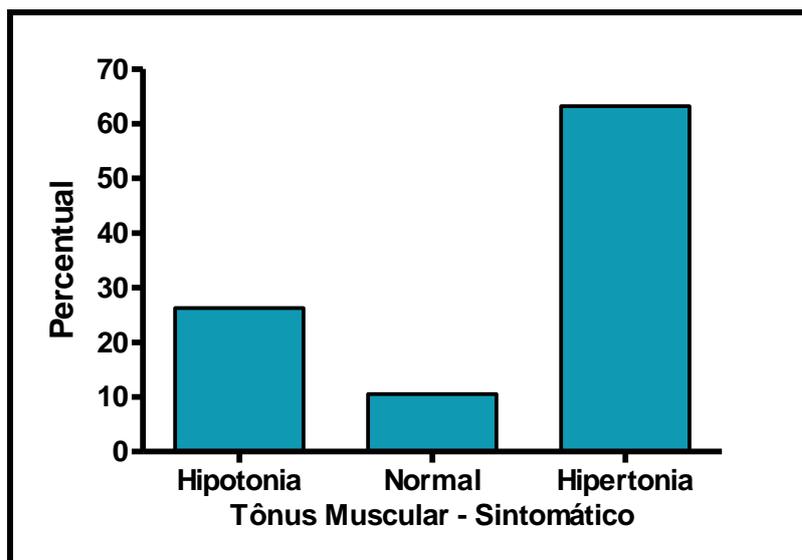


Figura 18: Tonus muscular entre os sintomáticos.
 Fonte: Protocolo de pesquisa.

A prova de Romberg foi realizada com paciente em pé, com os olhos fechados. Na maioria dos pacientes (73,7%, n=14) o resultado foi negativo, não havendo significância entre as alternativas. Quatro pacientes não realizaram a prova, 2 por estarem em cadeira de rodas e 2 por não conseguirem ficar sem as bengalas (p=0,1956 - Teste Qui-Quadrado).

O Sinal de Hoffman apresentou resultado negativo em 14 pacientes (73,7%) não havendo significância entre as alternativas (p=0,0665 - Teste Qui-Quadrado).

Entre os pacientes sintomáticos houve uma tendência significativa de apresentarem algum sintoma urinário em 89.5% dos casos investigados (*p=0,0013 - Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 19). Os sintomas urinários encontrados foram: urgência, urgência-incontinência e retenção.

Além dos sintomas urinários, foi observado constipação intestinal na maioria dos casos e em 4 casos disfunção erétil.

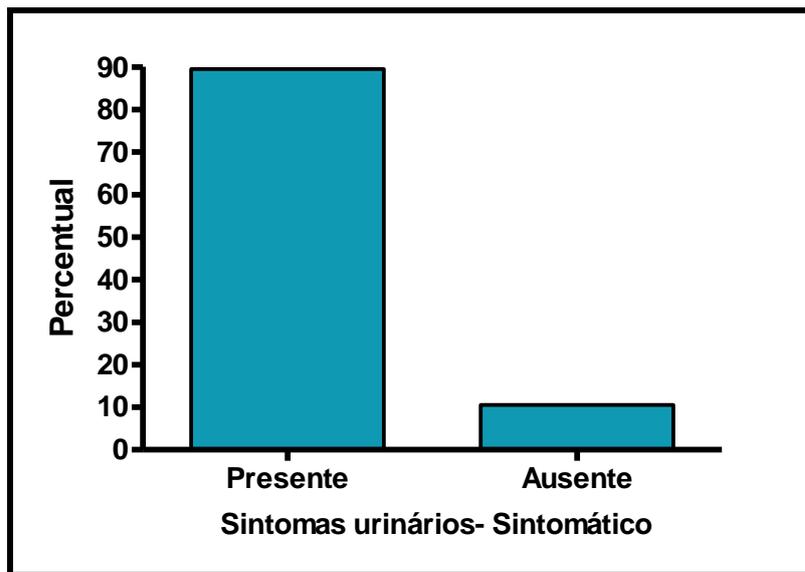


Figura 19: Sintomas urinários entre os sintomáticos.
 Fonte: Protocolo de pesquisa.

A RNM foi realizada em 17 pacientes sintomáticos. Destes, 13 (76,5%) pacientes tinham alguma alteração na imagem da medula torácica, mostrando que houve significância neste resultado e dois pacientes não realizaram o exame (*p=0,0044 - Teste Qui-Quadrado) (FIGURA 20).

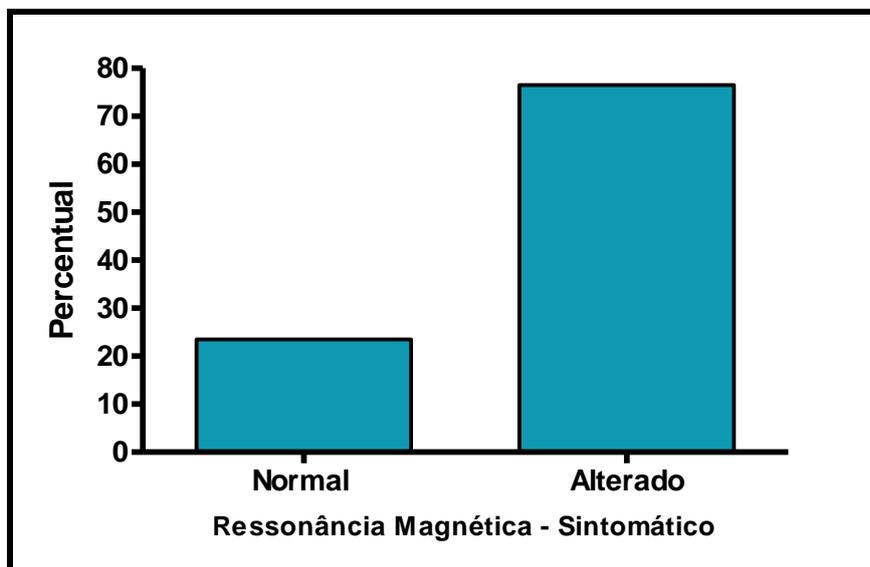


Figura 20: Ressonância magnética entre os sintomáticos.
 Fonte: Protocolo de pesquisa.

As alterações observadas variavam de imagens de afilamentos de medula torácica, em alguns comprometendo a substância branca dorso-lateral caracterizada por

hipersinal difuso na seqüência em T2, localizada entre T3 a T10 e em outras mostrando a redução do calibre da medula dorsal em toda sua extensão, sem alteração significativa do sinal da mesma (FIGURA 21 A e B).

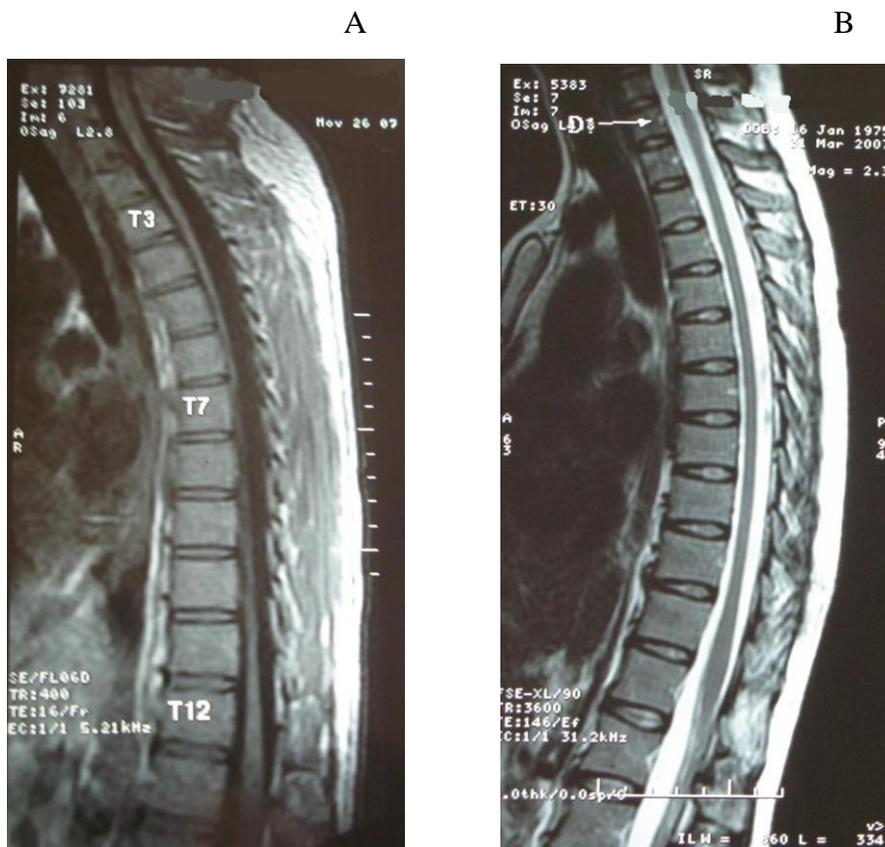


Figura 21: RNM alteradas de pacientes com PET/MAH.
 NOTA: A - duração da doença de 5 anos; B - duração da doença de 12 anos
 Fonte: Protocolo de pesquisa.

Na duração da doença entre 4 e 9 anos, 69,2 % (n=9) pacientes tinham RNM alterada, porém sem significância ($p=0,5316$ - Teste Qui-Quadrado) (TABELA 7; FIGURA 22).

Tabela 7 : Associação entre ressonância magnética e duração da doença

Duração da doença (anos)	Ressonância Magnética					
	Normal		Alterado		Total	
	n	%	n	%	n	%
4 a 9	4	100,0	9	69,2	13	76,5
10 a 15	0	0,0	4	30,8	4	23,5
Total	4	100,0	13	100,0	17	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa.

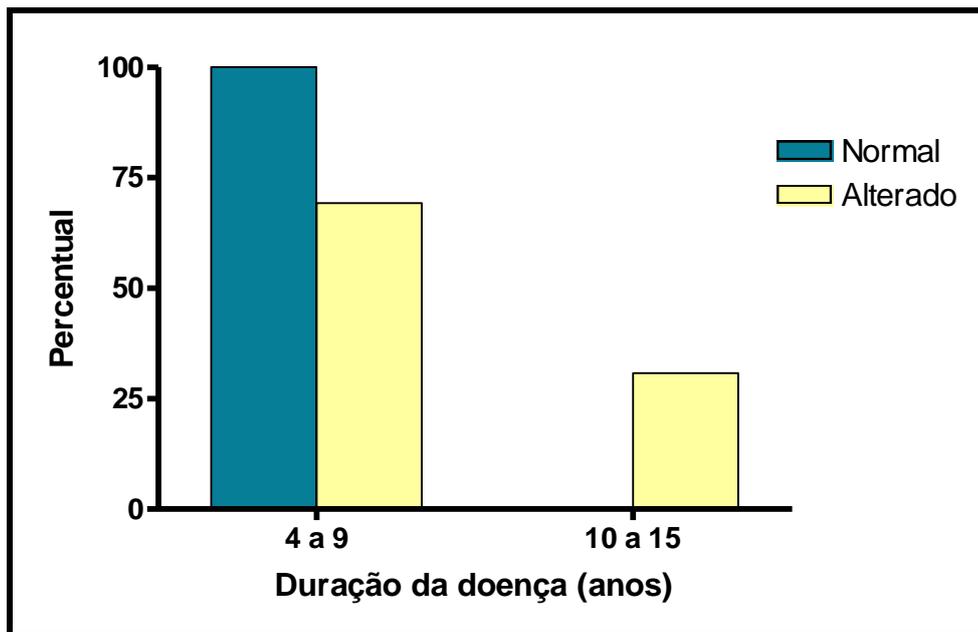


Figura 22: Ressonância magnética e duração da doença em anos.
Fonte: Protocolo de pesquisa.

7 DISCUSSÃO

A infecção pelo HTLV ainda é desconhecida da maioria dos profissionais da área da saúde, e deve ser discutida, principalmente no Brasil que é uma das principais áreas endêmicas no mundo, sendo a região norte a maior para o HTLV-2.

Muitos estudos relatam pesquisas sobre as doenças causadas pela infecção, uma das mais estudadas é a Paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH). Ainda não há consenso quanto ao mecanismo fisiopatológico que acomete a medula torácica, existindo várias teorias que poderiam explicar a doença (ARAÚJO et al., 2005, 2006; BANGHAM et al., 2000, 2003, 2005; CASTRO-COSTA et al., 2005, 2006; ISHAK et al., 2002; MACÊDO et al., 2004; OSAME et al., 1996, 2002).

Este estudo mostra características clínico-neurológicas e virológicas de um grupo de pacientes infectados pelos HTLV 1/2 atendidos no Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, no estado do Pará, comparando algumas variáveis de pacientes sintomáticos com portadores assintomáticos do vírus. No grupo sintomático foram observados diferentes graus de incapacidade, alteração da força muscular (principalmente em MMII), reflexos, sinais de Babinski e Hoffman.

A população de estudo foi predominantemente feminina, adultos, com idade média de 50,7 anos e casados. Vários estudos demonstraram que a PET/MAH é mais freqüente no sexo feminino, devido a transmissão do homem para mulher ser mais eficiente (RIBAS et al., 2002, PROIETTI et al., 2005; SANTOS, LIMA, 2005; OLINDO et al., 2006; MUNIZ et al., 2006; BEST et al., 2006). Neste estudo, a doença neurológica também foi mais freqüente entre as mulheres, porém essa predominância não foi significativa estatisticamente.

A faixa etária encontrada nos pacientes sintomáticos predominou de 32 a 64 anos, corroborando com a literatura que relata que os sinais e sintomas da doença causada pelo HTLV, iniciam-se na quarta década de vida dos portadores do vírus (GOMES et al., 1999; MENA-BARRETO et al., 2004).

Em nosso estudo observamos que 96,1% da amostra referiram não utilizar preservativo, o que poderia ter sido a causa para uma possível transmissão do vírus. Entretanto, como se sabe, a forma mais eficaz de transmissão é através do aleitamento materno (BERNEMAN et al., 1992; HISADA et al., 2002). Seria necessário um estudo de

soroprevalência em familiares e parceiros sexuais, para inferir algo mais consistente sobre a possível via de infecção desses pacientes.

A contagem de linfócitos T CD4 e a presença de células *Flowers* são parâmetros importantes e indicadores de possível desenvolvimento de linfoma/leucemia de células T do adulto (LLTA). Entretanto a associação de LLTA e PET/MAH é raríssima (UCHIYAMA, 1997). Todos os pacientes (sintomáticos e assintomáticos) apresentaram contagem de linfócitos T CD4+ dentro dos padrões da normalidade e ausência de células *Flowers*. No que concerne PET/MAH, a literatura fornece dados semelhantes aos dados desse trabalho, tendo como exemplo Best e col. (2006).

A carga proviral de HTLV vem sendo implicada como um fator preditivo positivo para o desenvolvimento de doença neurológica (YAMANO et al., 2002; LEZIN et al., 2005; OLINDO et al., 2005; OSAME, BANGHAM, 2005; BEST et al., 2006; NOSE et al., 2006; ASQUITH, BANGHAM, 2007). Segundo Best e col. (2006), somente a CP permanece associada significativamente com a doença, outros marcadores analisados por eles são independentes da PET/MAH e que ainda não está claro na literatura se a patogênese da PET/MAH é guiada por alta carga proviral ou por uma reação inflamatória individual contra o vírus.

Na casuística do trabalho, a CP elevada foi altamente significativa entre os sintomáticos, porém não teve associação nem com a duração da doença, nem com o grau de incapacidade encontrada nos pacientes. O trabalho de Olindo e col. (2005) com uma amostra mais ampla, também mostrou que a duração da doença não influenciava a CP.

A patogênese da PET/MAH poderia ser determinada pelo excesso da ativação de células T, com alta expressão da proteína *Tax*. A dosagem da proteína *Tax*, com valores elevados, seria um melhor fator preditivo de PET/MAH do que a carga proviral. Porém, como a expressão de *Tax* está diretamente ligada a CP, esta última poderia ser um marcador substituto da expressão de *Tax* (BANGHAM, 2003).

O Interferon pode reduzir a CP, além de regular a resposta imune (IZUMO et al., 1996). Alguns pacientes deste estudo com PET/MAH instalada há anos, apresentaram uma CP baixa. Vale ressaltar, que estes tinham utilizado o Interferon nos últimos 3 anos, o que poderia ter influenciado na replicação viral, reduzindo a CP.

Um paciente apresentou CP indetectável, além de sorologia negativa em LCR. Tais achados sugerem que a doença neurológica possa ter outra causa; testes complementares serão necessários.

A tentativa de correlações entre carga proviral e o grau de incapacidade motora (OMDS), não mostrou significância, pois a maior mediana da carga proviral encontrava-se num grau de incapacidade não muito avançado (necessidade de apoio em escadas). Isto poderia predizer que estes pacientes poderiam evoluir para graus de incapacidade maiores.

Em um estudo realizado na Bahia, entre 322 pacientes com doença neurológica, foi observada a infecção pelo HTLV-1 em 20,9%. Quando se considerou os casos de mielopatia crônica, o vírus estava presente em 50% deles (GOMES et al., 1999).

Em Belém alguns trabalhos foram realizados com pacientes que apresentavam distúrbios neurológicos encaminhados para centros de pesquisa, utilizando a biologia molecular para melhor diagnóstico da infecção pelo HTLV (ISHAK et al., 2002; MACEDO et al., 2005; SOUZA et al., 2006). Em um destes estudos, de 190 pacientes pesquisados, 7,9% tinham sorologia positiva para HTLV-1/2.

A avaliação motora-funcional foi realizada em todos os pacientes sintomáticos. As escalas de reflexos e força muscular são utilizadas rotineiramente pelos profissionais da saúde (médicos e fisioterapeutas); já a Escala de incapacidade de Osame, foi criada para avaliar a PET/MAH (IZUMO et al., 1996; OLINDO et al., 2005; LEZIN et al., 2005; MUNIZ et al., 2006). Ambas as avaliações constataram incapacidade moderada nestes pacientes, merecendo destaque as dificuldades de deambulação e em suas atividades de vida diária, especialmente os sintomas urinários. São usadas outras escalas para avaliar a funcionalidade do paciente, como por exemplo Índice de Barthel e Medida de Independência Funcional (LIANZA, 2001; NEISTADT, CREPEAU, 2002; TEIXEIRA, 2003), estas mais utilizadas para acompanhar o progresso do tratamento fisioterapêutico.

A escala de força muscular utilizada no trabalho é referenciada na literatura mundial (KOTTKE, LEHAMAN, 1994; OGARD, STOCKERT, 1994; PORTO, 1997; DELISA, GANS, 2002), para várias patologias motoras. Na PET/MAH não foi encontrado nenhum trabalho que mostre o seu uso. A explicação para isso pode ser pelo fato de ser uma escala subjetiva, tendo resultados diferentes para cada examinador, ou muito próximo ou igual na maioria das vezes. Por este motivo a escala foi utilizada por dois profissionais, um neurologista e um fisioterapeuta, para se chegar a um consenso quanto ao diagnóstico da força muscular. A contribuição desta escala foi fundamental para o diagnóstico desses pacientes, mostrando sua importância para a progressão do tratamento em patologias que acometem a função motora.

O diagnóstico clínico-neurológico revelou que 84,2% dos casos com queixa neurológica apresentavam PET/MAH. Por ser uma doença mais incapacitante e característica, a suspeita da etiologia para o HTLV é maior por parte dos médicos em geral, sendo estes pacientes encaminhados ao NMT mais facilmente do que indivíduos com doença neurológica com sinais e sintomas mais vagos.

Foram publicados raros casos de doença neurológica em portadores do HTLV-2 (MURPHY et al., 1997; ARAÚJO, HALL, 2004). Aqui, de 10 pacientes HTLV-2 que tinham queixas neurológicas, apenas um teve diagnóstico clínico-neurológico de neuropatia periférica. Isso releva que não se pode estabelecer relação entre infecção pelo HTLV-2 e doença neurológica.

Entre a duração da doença em anos e o grau de incapacidade, não houve significância, diferentemente ao trabalho de Muniz e col. (2006). A maioria dos pacientes com 10,5 anos de duração da doença estava em grau não tão incapacitante.

Assim como já observado na literatura, no exame neurológico, a maioria dos achados em MMII nos pacientes analisados apresentava paresia, hiperreflexia bilateral de patelar e aquileu, espasticidade (hipertonía), clônus de pé, sinal de Babinski positivo e marcha anormal. Além de lombalgia, disfunções eréteis e sintomas urinários.

Poucos trabalhos mostram as causas dos sintomas urinários entre os pacientes infectados com HTLV (RIBAS, MELO, 2002; ROCHA et al., 2007) e como estes sintomas dificultam a vida dos pacientes. Neste estudo a grande maioria dos pacientes, principalmente os com PET/MAH, apresentaram sintomas urinários.

Existem poucos estudos clínico-neurológicos sobre os pacientes de PET/MAH, que pesquisem minuciosamente os graus de incapacidade, funcionalidade e força muscular.

A RNM é um dos instrumentos mais importantes para o diagnóstico e esclarecimento da patologia neurológica causada pelo HTLV (SILVA, ARAÚJO, 2004; CERVILLA et al., 2006). Foram realizadas RNM torácica e lombo-sacra nos pacientes que apresentaram queixa neurológica. As queixas referidas por pacientes considerados assintomáticos foram comprovadas por RNM de coluna lombo-sacra, que evidenciaram artrose de coluna lombo-sacra e hérnias de disco.

Comparando os achados da RNM com a duração da doença, não se observou significância estatística, demonstrando que independe a duração da doença com as alterações encontradas no exame.

O diagnóstico da infecção pelo HTLV não é feito rotineiramente na população em geral, sendo restrita, muitas vezes, a familiares de portadores sintomáticos, e em grupos específicos como doadores de sangue, gestantes, profissionais do sexo e usuários de drogas (PROIETTI, CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

A apresentação de sinais e sintomas neurológicos é que levam à busca do especialista para investigação diagnóstica, o que muitas vezes é limitada, tanto pelos recursos laboratoriais necessários, desconhecimento de alguns profissionais de saúde e acessibilidade a centros de referência. No entanto, as incapacidades motoras são irreversíveis e progressivas fazendo-se primordial o engajamento do paciente em programas de reabilitação para prevenção e manutenção da sua capacidade funcional, onde o fisioterapeuta exerce papel fundamental para manutenção da independência física e qualidade de vida destes pacientes.

Na PET/MAH as repercussões motoras implicam em grande morbidade, sendo necessário tratamento especializado com o intuito de melhorar sua qualidade de vida e suas chances de enfrentar os desafios das atividades de vida diária. A fisioterapia através de exercícios ativos e passivos pode melhorar a espasticidade e preservar a integridade articular, por conseguinte, a força muscular e o equilíbrio para beneficiar a deambulação, sendo ou não utilizados órteses para essa manutenção.

Pesquisas futuras poderão ser realizadas em relação aos mediadores químicos e aspectos imunológicos, muito difundidos na literatura (OSAME, BANGHAM, 2005; MUNUZ, et al., 2006, ASQUITH, BANGHAM, 2007) e estudos mais específicos dentro da perspectiva da fisioterapia.

8 CONCLUSÕES

- A doença neurológica por HTLV foi mais freqüente no sexo feminino
- Os pacientes sintomáticos tinham idade entre a quarta e sexta década de vida.
- A contagem de linfócitos T CD4+ mostrou-se dentro da faixa da normalidade tanto nos pacientes sintomáticos neurológicos quanto nos portadores assintomáticos.
- A carga proviral foi maior em pacientes sintomáticos do que em portadores assintomáticos do vírus.
- A avaliação neurológica mostrou hiperreflexia, hipertonia e fraqueza (paresia) de MMII.
- Não foi observada associação da carga proviral com tempo de doença, nem com grau de incapacidade motora (OMDS).
- Não houve associação entre tempo de doença e OMDS nem com maior grau de acometimento medular revelado por imagem de ressonância magnética.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, P.; CARDOSO, L.; FALL, M.; GRIFFITHS, D.; ROSIER, P.; ULMSTEN, V.; VAN, V.; KERREBROECK, P.; VICTOR, A.; WEIN, A. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from standardization Subcommittee of the International Continence society. **American Journal of Obstet and Gynecology**, v. 187, n. 1, p. 116-126, jul. 2002.

ANCONA, C.A.; LEITÃO, V.A. Disfunções miccionais de causa neurológica. In: **Reabilitação do assoalho pélvico nas disfunções urinárias e anorretais**. São Paulo: Segmento Farma, 2005. p. 195-204.

ARAÚJO, A.Q.C.; HALL, W.W. Human T-lymphotropic Virus Type II and Neurological Disease. **Annals of Neurology**, v.56, p. 10-19, jul. 2004.

ASQUITH, B.; ZHANG, Y.; MOSLEY, A.; DE LARA, C.; WALLACE, D.; WORTH, A.; KAFTANTZI, L.; MEEKING, K.; GRIFFIN, G.; TANAKA, Y.; TOUGH, D.; BEVERLEY, P.; TAYLOR, G.; MACALLAN, D.; BANGHAM, C. In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection. **PNAS – Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 104, n. 19, p. 8035-8040, may. 2007.

ASQUITH, B.; BANGHAM, C. How does HTLV-I persist despite a strong cell-mediated immune response? **TRENDS in immunology**, v. 29, n. 1, p. 4-11, 2008.

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

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

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

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

BANGHAM, C.R.M; OSAME, M. Cellular immune response to HTLV-1. **Oncogene**, v. 24, p. 6035-6046, 2005.

BARBOSA, H.S.; BITTENCURT, A.L.; IGUARACYRA, B.; FILHO, C.S.; FURLAN, R.; PEDROSA, C.; LESSA, G.; HARRINGTON, W.; GALVÃO CASTRO, B. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma in Northeastern Brazil: A Clinical, Histopathologic, and Molecular Study. **JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 21, n.1, p.65-71, maio, 1999.

BEST, I.; ADAUI, V.; VERDONCK, K.; GONZÁLEZ, E.; TIPISMANA, K.; CLARK, D.; GOTUZZO, E.; VANHAM, G. Proviral load and immune markers associated with human T-

lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Peru. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 146, p. 226-233, 2006.

BERNEMAN, Z. N.; GARTENHAUS, R. B.; REITZ, M. S.; BLATTER, W.; MANNS, A.; HANCHARD, B.; IKEHARA, O.; GALLO, R.; KLOTMAN, M. Expression of alternatively spliced human T-lymphotropic virus type I pX mRNA in infected cell lines and in primary uncultured cells from patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and healthy carriers. **PNAS – Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 89, p. 3005-3009, 1992.

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

CARDOSO, Maria do Socorro de Oliveira. **Avaliação clínica de doadores de sangue portadores do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I/II)**. 2002. 82f. Dissertação (Mestrado em Doenças tropicais) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, 2002.

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

CASTRO, L. H. M.; CHAVES, F.; CALLEGARO, D.; NOBREGA, J. P.; SCAFF, M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 47, p. 501-502, 1989.

CASTRO-COSTA, C.M.; ZANONIC, V.; DE CARVALHO, A.M.; SANTOS, T.J.; SHIMOKAWA, H.; NOGUEIRA, T.F.; ALCÂNTARA, R.N.; FROTA, C.H. Epidemiologia y manifestaciones clínicas asociadas com el HTLV-I em Brasil. **Columbia Médica**, v. 28, n. 3, p. 113-115, 1997.

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

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

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

CASSEB, J.; FURUMORI, L.M.; VERGARA, M.P.; SANABANI, S.; MARCHIORI, P. E.; DUARTE, A.J.; OLIVEIRA, A.C. Lack of *tax* diversity for tropical spastic paraparesis/human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-I) associated myelopathy development in HTLV-I-infected subjects in São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 3, p. 273-276, may. 2006.

CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990 – 2000): Aspectos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.4, n. 2, p. 81-95, 2001.

CHAPIREU, F. Repertório das deficiências e incapacidades segundo o código CIDII-OMS. In: VIEL, E. **O diagnóstico cinesioterapêutico: Conceção, Realização e Transcrição na prática e Hospitalar**. São Paulo: Manole, 2002. p. 17-32.

DEHÉE, A.; CÉSAIRE, R.; DÉsirÉ, N.; LEZIN, A.; BOURDONNÉ, O.; BÉRA, O.; PLUMELLE, Y.; SMADJA, D.; NICOLAS, J. Quantification of HTLV-I proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. **Journal of Virological Methods**, v. 102, p. 37-51, 2002.

DELISA, J.A.; GANS, B.M. **Tratado de Medicina de Reabilitação: princípios e prática**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2002.

DERSE, D.; HEIDECKER, G. Virology: forced entry – or does HTLV-I have the key? [comments]. **Science**, v. 299, p. 1670-1671, march. 2003.

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

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

FARIAS, N.; BUCHALLA, C.M. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial da Saúde: Conceitos, Usos e Perspectivas. : **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 8, n. 2, p. 187 – 193, jun. 2005.

GALVÃO-CASTRO, B.; LOURES, L.; RODRIGUES, L. G.; SERENO, A.; FERREIRA, O. C.; FRANCO, L. G.; MULLER, M.; SAMPAIO, D. A.; SANTANA, A.; PASSOS, L. M.; PROIETTI, F. Distribution of human T lymphotropic virus types I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion**, v. 37, p. 242-243, 1997.

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

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

GOMES, I.; MELO, A.; PROIETTI, F.A.; MORENO-CARVALHO, O.; LOURES, L.A.; DAZZA, M.C.; SAID, G.; LAUROUZÉ, B.; GALVÃO-CASTRO, B. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection in neurological patients in Salvador, Bahia, Brazil. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 165, p. 84-89, 1999.

GRINDSTAFF, P.; GREENER, G. The Peripheral Nervous Complications of HTLV-1 Myelopathy (HAM/TSP) Syndromes. **Seminars in Neurology**, New York, v. 25, n. 3, p. 315-27, sep. 2005.

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

HALL, W.; ISHAK, R.; ZHU, S.; NOVOA, P.; EIRAKU, N.; TAKAHASHI, H.; COSTA FERREIRA, M.; AZEVEDO, V.; ISHAK, M. O.; COSTA FERREIRA, O.; MONKEN, C.; KURATA, T. Human T Lymphotropic Virus Type II (HTLV-II): Epidemiology, molecular properties and clinical features of infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 13, p. 204-214, 1996. Suplemento.

HAYASHI, J.; KISHIHARA, Y.; YOSHIMURA, F.; FUIROSYO, N.; YAMAJI, K.; KAWAMI, Y. Correlation between human T-cell lymphotropic virus types I and *Strongyloides stercoralis* infection and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, p. 71-75, 1997.

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

ISHAK, R.; HARRINGTON, W.; AZEVEDO, V.; EIRAKU, N.; ISHAK, M.; GUERREIRO, J.; SANTOS, S.; KUBO, T.; MONKE, C.; ALEXANDER, S.; HALL, W. Identification of human T-cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kaiapo, in indigenous population of Brazil. **Aids Research and Human Retroviruses**, v. 11, n.7, p. 813-821, 1995.

ISHAK, R.; ISHAK, M. O. G.; AZEVEDO, V. N.; SANTOS, D. E. M.; VALLINOTO, A. C. R.; SARAIVA, J. C. P.; CRESCENTE, A.J. A.; HALL, W. W. Detection of HTLV- II a in blood donors in an urban area of the Amazon region of Brazil (Belém-Pará). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, p. 193-197, 1998.

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

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

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

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

KANNAGI, M., OHASHI, T.; HARASHIMA, N.; HANABUCHI, S.; HASIGAWA, A. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. **Trends in Microbiology**, v. 12, n. 7, p. 346-352, july. 2004.

KOTTKE, F.; LEHAMAN, J. **Tratado de Medicina Física e Reabilitação de Krusen**. São Paulo: Manole, 1994. p. 19-70.

LANGHORN, F. R. Epidemiologia. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**, 2 ed., São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 26.2, p. 424-428.

LAURENTINO, R.V.; LOPES, I.G.; AZEVEDO, V.N.; MACHADO, L.F.; MOREIRA, M.R.; LOBATO, L.; ISHAK, M.O.; ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus coinfecting human immunodeficiency virus 1 infected patients in the Amazon region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, 2005.

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

LEZIN, A.; OLINDO, S.; OLIÈRE, S.; VARRIN-DOYER, M.; CABRE, P.; SMADJA, D.; CESAIRE, R. 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? **The Journal of Infectious Diseases**, v. 191, n. 1, p. 1830-1834, june. 2005.

LIANZA, S.; KODA, L. Avaliação clínica da incapacidade. In: **Medicina de reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.11-12.

LIN, B. et al. Human T-cell leukemia virus-1 positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. **Archives of Pathology Laboratorial Medicine**, v. 121, p. 1282-86, 1997.

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

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

MENNA-BARRETO, M.; DOVAL, A. Paraparesia Espástica Tropical (HAM). In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. **Retrovíroses Humanas Doenças Associadas ao HTLV**, São Paulo: Atheneu, 2000. p. 71-88.

MENA-BARRETO, M.; BIANCHINI, O.; RABOLINI, G.; DOVAL, A. Mielopatia associada ao HTLV-1 (Paraparesia Espástica Tropical). In: VERONESI, R. & FOCCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**, 2 ed., São Paulo: Atheneu, 2004. Cap. 26.6, p.437 - 443.

MUELLER, N.; OKAYAMA, A.; STUVER, S.; TACHIBANA, N. Finding from the Muzayaki Cohort Study (HTLV-1: epidemiology). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 13, p.2-7, 1996. Suplemento.

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

MURPHY, E.L.; TAKAHASHI, H.; LIU, C.; KAPLAN, J.; SCHEEWIND, O.; IJICHI, S.; NAGASHIMA, K.; GALLO, R. Characteristics of Human T-cell Leukemia Virus Type II. **Journal of Virology**, v.66, n.4, p. 2456-2463, apr. 1992.

MURPHY, E. L. Clinical epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II), **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v.13, p. 215-219, 1996. Suplemento.

MURPHY, E.L.; FRIDEY, J.; SMITH, J.W.; ENGSTROM, M.D.; SACHER, M.D.; MILLER, K.; GIBBLE, J.; STEVENS, J.; THOMSON, R.; HANSAMA, D.; KAPLAN, J.; KHABBAZ, R.; NEMO, G.; REDS INVESTIGATORS. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II – Infected blood donors. **Neurology**, v. 48, p. 315-320, 1997.

NAKAUCHI, C.M.; LINHARES, A.C; MARUYAMA, K.; KANZAKI, L.; MACEDO, J.; AZEVEDO, V. Prevalence of human T cell leukemia virus I antibody among populations living in the Amazon region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 85, n.1, p. 29-33, 1990.

NAKAUCHI, C.M.; MARUYAMA, K.; KANZAKU, L.; LINHARES, A.; AZEVEDO, V.; FUKUSHIMA, T.; MIYAUCHI, M.; KOSHIKAWA, N.; TAMAYAMA, C.; MOCHIZUKI,

S.; KAWAMURA, K. . Prevalence of HTLV-I antibody among two distinct ethnic groups inhabiting the amazon region of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, n. 4, p. 323 – 328, 1992.

NEISTADT, M.; CREPEAU, E. **Terapia Ocupacional Willard & Spackman**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 186

NOSE, H.; SAITO, M.; USUKU, K.; SABOURI, A.; MATSUZAKI, T.; KUBOTA, R.; EIRAKU, N.; FURUKAWA, Y.; IZUMO, S.; ARIMURA, K.; OSAME, M. Clinical symptoms and the odds of human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in healthy virus carriers: Application of best-fit logistic regression equation based on host genotype, age, and provirus load. **Journal of NeuroVirology**, v. 12, p. 171-177, 2006.

OGARD, W.; STOCKERT, B. Neuropatias Periféricas. In: UMPHRED, D. **Fisioterapia Neurológica**. São Paulo: Manole, 1994. p. 331-343.

OLINDO, S.; LÉZIN, A.; CABRE, P.; MERLE, H.; SAINT-VIL, M.; KAPTUE, M.; SIGNATE, A.; CÉSAIRE, R.; SMADJA, D. HTLV-I proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: A marker of disease progression. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 237, p. 53-59, jun. 2005.

OLINDO, S.; CABRE, P.; LÉZIN, A.; MERLE, H.; SAINT-VIL, M.; KAPTUE, M.; SIGNATE, A.; BONNAN, M.; CHALON, A.; MAGNANI, L.; CÉSAIRE, R.; SMADJA, D. Natural History of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy. **Archives of Neurology**, v. 63, p. 1560-1566, nov. 2006.

OMS. **CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde**. São Paulo: Edusp, 2003.

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

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

POEISZ, B.; RUSCETTI, F.; GAZDAR, A.; BUNN, P.; MINNA, J.; GALLO, R. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **PNAS – Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v.77, n.12, dec. 1980.

POMBO DE OLIVEIRA, M.S.; MATUTES, E.; FAMADAS, L.C.; SCHULZ, T.F.; CALABRO, M.L.; NUCCI, M.; ANDRADE-SERPA, M.J.; TEDDER, R.S.; WEISS, R. A.; CATOVSKY, D. Adult T-cell leukemia/ lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. **Lancet**, v. 336, p. 987-990, 1990.

PORTO, CC. **Semiologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 942-968.

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

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

RIBAS, J.G.; MELO, G.C. Mielopatia associada ao vírus linfotrófico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 377-384, jul-ago. 2002.

SANTOS, F.L.; LIMA, F.W. Epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Laboratório**, v.41, n.2, p. 105-16, abr. 2005.

SANTOS, S.B.; PORTO, A.F.; MUNIZ, A.L.; DE JESUS, A.R.; MAGALHÃES, E.; MELO, A.; DUTRA, W.O.; GOLLOB, K.J.; CARVALHO, E.M. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-1 asymptomatic carriers. **BMC Infectious Diseases**, v.4, n. 7, march. 2004.

SEGURADO, A.A.C. HTLV-I: Aspectos virológicos e caracterização de subtipos virais. In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Retrovíruses Humanas Doenças Associadas ao HTLV**, São Paulo: Ed. Atheneu, 2000. p. 3-9.

SEGURADO, A.A.C. Infecção pelos vírus linfotrófico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) e 2 (HTLV-2). In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **Veronesi: Tratado de Infectologia**, 3 ed., São Paulo: Atheneu, 2005. p. 567-573.

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

SILVA, M. T.; ARAÚJO, A. Spinal cord swelling in human T-lymphotropic virus type I – associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Archives of Neurology**, v. 61, p.1134-35, July. 2004.

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

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

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

TALARMIN, A.; VION, B.; URETA-VIDAL, A.; DU FOU, G.; MARTY, C.; KAZANJI, M. First seroepidemiological study and phylogenetic characterization of human T-cell lymphotropic virus type I and II infection among Amerindians in French Guiana. **Journal of General Virology**, v. 80, p. 3083-3088, 1999.

TAMEGÃO-LOPES, B.P.; REZENDE, P.R.; MARADEI-PEREIRA, L.M., LEMOS, J.A. Carga proviral do HTLV-1 e HTLV-2: um método simples através da PCR quantitativa em tempo real. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 6, p. 548-552, nov-dez. 2006.

TEIXEIRA, E. **Terapia Ocupacional**. São Paulo: Rocca, 2003.

TORO, C.; RODÉS, B.; POVEDA, E.; SORIANO, V. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transplantation of human T – cell lymphotropic virus types I from a single donor. **Transplantation**, v. 75, p. 102-104, 2003.

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

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

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

VALLE, A. C. F.; GALHARDO, C. Q.; LEITE, A. C.; ARAÚJO, A. Q. C.; CUZZI-MAYA, T.; MACEIRA, J. P.; DOBBIN, J. A. Adult t-cell Leukemia / lymphoma associated with HTLV-I infection in a brasilian adolescent. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, p. 283-286, set-out. 2001.

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

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

VERDONCK, K.; GONZÁLEZ, E.; VAN DOOREN, S.; VANDAMME, AM.; VANHAM, G.; GOTUZZO, E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. **Lancet Infectious Diseases**, v. 7, p. 266-281, april. 2007.

YAMANO, Y.; NAGAI, M.; BRENNAN, M.; MORA, C.; SOLDAN, S.; TOMARU, U.; TAKENOUCI, N.; IZUMO, S.; OSAME, M.; JACOBSON, S. Correlation of human T-cell

lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral load, virus-specific CD8+T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Blood**, v. 99, n. 1, jan. 2002.

YAMASHITA, M.; IDO, E.; MIURA, T.; HAYAMI, M. Molecular epidemiology of HTLV-I in the world. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v.13, p. 124-131, 1996.

APÉNDICE

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DO HTLV 1/2 EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS, PORTADORES DE PET/MAH E/OU DE LLTA NO ESTADO DO-PARÁ.

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

Esclarecimento da Pesquisa

Esta pesquisa será realizada por pesquisadores do Núcleo de Medicina Tropical, do Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Instituto Evandro Chagas e do Hemopa, e serão convidados a participar pacientes atendidos em unidades de saúde de Belém, de Itaituba e Monte Dourado. O nosso estudo tem como objetivo conhecer a ocorrência de doenças associadas a um vírus conhecido como HTLV. Tais doenças podem comprometer os nervos das pernas, podendo levar a uma paralisia. Este vírus pode ainda causar outros tipos de doença como um tipo de câncer no sangue. Para esta pesquisa, pretendemos estudar 3 grupos. Um grupo constituído por doadores de sangue, diagnosticados e encaminhados pelo Hemopa. Um segundo grupo de pessoas apresentando doença provavelmente relacionada ao vírus HTLV, porém ainda sem exame confirmando para este vírus. Enfim, um terceiro grupo formado por pacientes portadores do vírus HIV, sem diagnóstico para o vírus HTLV. Para participação neste estudo, é necessária a autorização por escrito dos pacientes. Para isso, você deve estar esclarecido sobre o desenrolar da pesquisa. Esta será realizada em etapas. Na primeira, após o consentimento do paciente, será realizada uma entrevista, durante a qual obteremos informações pessoais, dados de identificação, história de doenças anteriores e hábitos de vida, incluindo sexual. A segunda etapa consistirá na colheita de uma pequena quantidade de sangue (correspondendo a uma colher de sopa), para realização de exames de rotina e a pesquisa do vírus. Outros exames poderão ser realizados se houver manifestação de qualquer doença que necessite esclarecer o diagnóstico: aspirado de sangue do osso esterno, localizado na região anterior do peito, biópsia de pele e/ou um teste para verificar o funcionamento dos músculos das pernas (eletromiografia). Todos os casos terão assegurados o atendimento médico, realização de exames laboratoriais e tratamento sem custo para o paciente. Considerando que todos os procedimentos utilizados nesta pesquisa já são de rotina no atendimento do indivíduo portador do vírus HTLV, não haverá risco de procedimentos novos. Os riscos decorrentes desta pesquisa poderiam estar relacionados a colheita de material biológico (sangue, pele), entretanto esta será feita utilizando material descartável por

profissionais qualificados. Se houver indicação, será oferecido um tratamento antiviral que consiste na utilização de interferon alfa e zidovudina (AZT). Quanto ao sigilo da sua participação na pesquisa e de toda informação fornecida, esta equipe de pesquisadores garantirá total sigilo (segredo). Os dados que interessam da pesquisa serão publicados em conjunto, sem identificação de qualquer pessoa. Nós também lhe damos a garantia de fornecer os resultados de seus exames, bem como as informações que você desejar sobre o andamento da pesquisa. Informamos ainda que você é livre para dar sua autorização como participante desta pesquisa, bem como desistir a qualquer momento sem que haja prejuízo no seu atendimento médico e/ou laboratorial.

Para qualquer esclarecimento, você poderá entrar em contato com um dos pesquisadores abaixo:

1) Dr^a Rita Medeiros – Fone: 3214-2012

Rita Catarina Medeiros Sousa

Pesquisadora Responsável

Registro no CRM-PA: 5303

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, declaro que li as informações acima sobre o projeto de pesquisa “ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DO HTLV 1 E 2 EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS, PORTADORES DE PET/MAH E/OU DE LLcTA NO ESTADO DO-PARÁ”, e que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo do mesmo, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame, além de fornecer informações sobre minha pessoa que constarão em uma ficha clínico-epidemiológica, as quais só poderão ser utilizadas em relatórios e publicações científicas.

Belém, / / .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** Nº 126 /2005-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** Estudo Clínico-epidemiológico do HTLV I e II em pacientes assintomáticos, portadores de PET/MAH e /ou de LLcTA no Estado do Pará.
3. **Pesquisador Responsável:** Rita Catarina Medeiros Souza
4. **Instituição / Unidade:** Núcleo de Medicina Tropical
5. **Data de Entrada:** 13/09/2005
6. **Data do Parecer:** 04/10/2005.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 10 de outubro de 2005.


Profª Mª da Conceição Nascimento Pinheiro
Coordenadora do CEP-NMT/UFPA.

Dra. Mª da Conceição Nascimento Pinheiro
Vice-Coordenadora do NMT

Apêndice C - AVALIAÇÃO DE PORTADORES DE PET/MAH

1 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:

Nome:

Idade:

Sexo:

Estado Civil:

Procedência:

História da doença:

2 – DADOS CLÍNICOS:

Tempo de conhecimento de portador do HTLV-1:

Tempo de doença:

Dados laboratoriais:

Contagem de linfócitos CD4+:

Quantificação da carga proviral:

História Familiar da PET/MAH:

3 – AVALIAÇÃO MOTORA-FUNCIONAL

TÔNUS MUSCULAR : () Normal () Hipertonia () Hipotonia

Espasticidade : () sim () não

FORÇA MUSCULAR FLEXORA DE MMSS: Grau0() Grau1() Grau2() Grau3()
Grau4() grau5()

FORÇA MUSCULAR EXTENSORA DE MMSS: Grau0() Grau1() Grau2() Grau3()
Grau4() grau5()

FORÇA MUSCULAR FLEXORA DE MMII: Grau0() Grau1() Grau2() Grau3()
Grau4() grau5()

FORÇA MUSCULAR EXTENSORA DE MMII: Grau0() Grau1() Grau2() Grau3()
Grau4() grau5()

COORDENAÇÃO MOTORA: Dedo – nariz ()sim () não /Calcanhar – joelho()sim ()não

ESCALA DE INCAPACIDADE MOTORA DE OSAME (OMDS):.....

TRANSFERÊNCIA DE POSTURAS: Rolar () DD- sentado () sentado - em pé

EQUÍLIBRIO: Estático: Prova de Romberg () negativo () positivo
Sentado: antero-posterior () latero-lateral ()
Dinâmico: Marcha: () Normal () alterada

Utiliza Ortese, qual?

REFLEXOS:

Superficiais: Cutâneo plantar (Babinski): () extensão () flexão
Cutâneo Abdominal: () presente () abolido: () total () parcial

Profundos:

Membros superiores: Tricipital () normal () abolido () exaltado
Bicipital () normal () abolido () exaltado
Estilo-radial () normal () abolido () exaltado

Membros inferiores: Patelar () normal () abolido () exaltado
Aquileu () normal () abolido () exaltado

SENSIBILIDADE

Superficial: Tátil () presente () ausente
Vibratória () presente () ausente
Dolorosa () presente () ausente

Profunda : Posição dos segmento : () normal () alterada

Disfunções Autonômicas : () presente () ausente Qual ?

4 – OUTRAS MANIFESTAÇÕES :

- Dermatológicas:
- Hematológicas:
- Oftalmológicas:

ANEXO

ANEXO A - ESCALA PARA GRADUAÇÃO DE FORÇA MUSCULAR

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

FONTE: PORTO, 1997; DELISA, GANS, 2002.

ANEXO B - ESCALA DE REFLEXOS TENDINOSOS

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

FONTE: MEYTHALER, 1999

ANEXO C - ESCALA DE INCAPACIDADE MOTORA DE OSAME (OMDS)

0. Anda e corre normalmente.
1. Marcha normal, mas corre lentamente.
2. Marcha anormal.
3. Marcha anormal e não consegue correr.
4. Necessita de apoio em escadas.
5. Necessita de apoio em uma das mãos para andar.
6. Necessita de apoio bilateral para andar.
7. Necessita de apoio bilateral para andar, mas é limitado a 10 metros.
8. Necessita de apoio bilateral para andar, mas é limitado a 5 metros.
9. Não consegue andar, mas pode engatinhar com a ajuda das mãos e joelhos.
10. Rasteja com as mãos.
11. Não consegue rastejar, mas pode se virar na cama.
12. Não se vira, mas pode movimentar os dedos dos pés acamado e imóvel.
13. Completamente restrito ao leito.

FONTE: IZUMO et al, 1996.