



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações Oftalmológicas em pacientes com infecção pelo vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1) na faixa etária infanto-juvenil Bahia, Brasil

Wendy Serra Oliveira Nozela

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMBUFBA)

Nozela, Wendy Serra Oliveira

N961 Manifestações oftalmológicas em pacientes com infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV – 1) Bahia, Brasil / Wendy Serra Oliveira Nozela. Salvador: WSO, Nozela, 2014.

VI; 45 fls. : il.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima dos Santos Paim Oliveira.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Vírus 1 linfotrópico T humano. 2. Manifestações oculares. 3. Ceratoconjuntivite seca. 4. Ceratite. 5. Uveíte. I. Oliveira, Maria de Fátima dos Santos Paim. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.98:617.7



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Manifestações Oftalmológicas em pacientes com infecção pelo vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1) na faixa etária infanto-juvenil Bahia, Brasil

Wendy Serra Oliveira Nozela

Professor orientador: **Maria de Fátima dos Santos Paim Oliveira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Manifestações Oftalmológicas em pacientes com infecção pelo vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1) Bahia, Brasil*, de Wendy Serra Oliveira Nozela.

Professor orientador: **Maria de Fátima dos Santos Paim Oliveira**

COMISSÃO REVISORA:

- **Maria de Fátima dos Santos Paim Oliveira** (Presidente, Professor orientador); Preceptor do PRM de Dermatologia da COREME/Complexo HUPES e MCO da Universidade Federal da Bahia.
- **Marco Antônio Vasconcelos Rêgo**, Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo Ferrari Marback**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Tais Menezes Campos**, Doutoranda do Curso de Doutorado Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Achiléa Candida Lisboa Bittencourt**, Professora emérita do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

EQUIPE

- Wendy Serra Oliveira Nozela, estudante da graduação de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Correo-e: wendy.nozela@gmail.com
- Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, Médica Dermatologista do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Com-HUPES), doutora em Medicina e Saúde (CPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) da UFBA.
- Achiléa Candida Lisboa Bittencourt, professora emérita da Universidade Federal da Bahia, doutora em Anatomia Patológica, pela Universidade Federal da Bahia (1984).
- Rafael Bitencourt Fernandes, médico-residente do serviço de oftalmologia do Complexo Hospital Universitário Professor Edgar Santos.
- Dilson José Fernandes Filho, preceptor de oftalmologia da Universidade Federal da Bahia.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB);
2. Recursos próprios do grupo de pesquisa.

AGRADECIMENTOS

- À minha Professora orientadora, Doutora **Maria de Fátima Oliveira**, pela presença constante, dedicação e orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica.
- À Doutora **Achiléa Bittencourt**, pela colaboração e orientação sempre presentes em todos os passos da monografia e da minha vida de pesquisadora iniciante.
- Ao Doutor **Fernando Carvalho**, pela disponibilidade infinita em ajudar e orientar a mim, e todos seus alunos, em metodologia em pesquisa.
- Aos médicos oftalmologistas **Bernardo e Yamna Fernandes** pela ajuda no aprendizado do exame oftalmológico e pelos materiais cedidos.
- Aos Doutores **Eduardo Marback e Marco Rego**, integrantes da minha comissão revisora, pela imensa colaboração na etapa final e dedicação na correção.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| I. RESUMO | 2 |
| II. OBJETIVOS | 3 |
| III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 4 |
| III.1. Leucemia Linfoma de Células T do Adulto | 4 |
| III.2. Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-1 | 5 |
| III.3. Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical | 5 |
| III.4. Manifestações Oftalmológicas Associadas ao HTLV-1 | 6 |
| III.4.1 Síndrome do Olho Seco | 6 |
| III.4.2 Uveíte Associada ao HTLV-1 | 8 |
| III.4.3 Ceratite Intersticial | 9 |
| IV. METODOLOGIA | 11 |
| IV.1 Desenho do Estudo | 11 |
| IV.2 Amostra | 11 |
| IV.3 Método de Coleta | 12 |
| IV.4 Aspectos Éticos | 13 |
| IV.5 Análise dos Dados | 13 |
| V. RESULTADOS | 14 |
| VI. DISCUSSÃO | 17 |
| VII. CONCLUSÕES | 19 |
| VIII. SUMMARY | 20 |
| IX. Referências Bibliográficas | 21 |
| X. ANEXOS | 29 |
| X.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 28 |
| X.2 Ficha de Consulta | 31 |
| X.3 Ficha de Avaliação Oftalmológica | 34 |
| X.5 Parecer de Aprovação do Comitê de Ética | 35 |

I. RESUMO

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS TIPO 1 (HTLV-1) NA FAIXA ETÁRIA INFANTO-JUVENIL, BAHIA, BRASIL. **Introdução:** a infecção pelo HTLV-1 é endêmica no Brasil, sendo a cidade de Salvador, Bahia a que apresenta a maior prevalência no Brasil. Entre as principais doenças associadas ao vírus, incluem-se a leucemia/linfoma de células T, a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1(DIH) e a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), as quais podem acometer portadores do vírus na faixa etária infanto-juvenil. A infecção pelo HTLV-1 pode também acarretar alterações oftalmológicas, sendo as mais frequentes a síndrome do olho seco, a uveíte associada ao HTLV-1 e a ceratite intersticial. **Objetivo:** descrever as manifestações oftalmológicas em portadores desta infecção, com ou sem doença, na faixa etária infanto-juvenil. **Metodologia:** trata-se de um estudo de série de casos concorrente. Os indivíduos foram selecionados no ambulatório multidisciplinar de manifestações infanto-juvenis do HTLV-1, do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos. A amostra foi de conveniência. Foram incluídos os pacientes que compareceram ao ambulatório entre abril e dezembro de 2013 e que se enquadravam nos critérios de inclusão. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Maternidade Climério de Oliveira e os indivíduos participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. **Resultados:** estudaram-se 20 pacientes cuja idade média foi de 14,9 anos, sendo 80% do sexo feminino. Onze pacientes tinham DIH, quatro HAM/TSP e cinco eram portadores assintomáticos. Os sintomas oftalmológicos mais frequentes foram lacrimejamento excessivo (11/20) e hiperemia conjuntival (10/20). Três pacientes foram diagnosticados com síndrome do olho seco e três com disfunção da glândula de Meibomio. Outras alterações observadas no dia do exame foram blefarite em três pacientes, opacidade corneana em dois e ceratite em um e ceratoconjuntivite flictenular em outro. **Discussão:** pacientes com DIH e HAM/TSP tem carga proviral maior do que a de portadores assintomáticos e os estudos relatam maior prevalência de manifestações oftalmológicas nos pacientes com carga proviral mais elevada. No nosso estudo 20 crianças foram examinadas e das nove com doença oftalmológica apenas uma era assintomática. A maior limitação do estudo foi o pequeno número de pacientes avaliados. A infecção pelo HTLV-1 ainda é negligenciada no Brasil, dificultando o reconhecimento precoce dos portadores. **Conclusão:** outros estudos serão necessários para estabelecer o perfil das manifestações oftalmológicas associadas ao HTLV-1 na faixa infanto-juvenil. Recomenda-se o acompanhamento precoce desses pacientes.

Palavras-chaves: 1. Vírus 1 Linfotrópico T Humano; 2. Manifestações oculares; 3. Ceratoconjuntivite seca; 4. Ceratite; 5. Uveíte

II. OBJETIVO

Descrever as manifestações oftalmológicas em pacientes com infecção pelo vírus linfotrópico para células T humanas (HTLV-1) na faixa etária infanto-juvenil.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O HTLV-1 foi isolado pela primeira vez em 1980 (1). É um retrovírus pertencente ao gênero Deltaretrovirus e está associado à gênese de doenças graves tais como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) (2), a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH) (3) e a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (4).

O HTLV-1 é endêmico em várias partes do mundo incluindo Sudoeste do Japão, Caribe, África Central e Ocidental, Sudeste dos EUA e América do Sul (5). No Brasil, onde Salvador é a cidade com a maior prevalência desta infecção, (aproximadamente 1,8% da população) (6), têm sido observadas as principais doenças associadas ao HTLV-1. A principal forma de transmissão do HTLV-1 ocorre verticalmente, através da amamentação. Pode ocorrer também por transfusão sanguínea, uso compartilhado de agulhas injetáveis e por contato sexual (5).

III.1 Leucemia Linfoma de Células T do Adulto (ATL)

A ATL é uma neoplasia hematológica maligna associada ao HTLV-1 (7). Em geral, acomete mais adultos por conta do longo período de latência observado entre a infecção e o desenvolvimento da doença, que varia de vinte a trinta anos. Apenas 5% dos portadores de HTLV-1 desenvolvem ATL, o que sugere que diversos eventos moleculares estão envolvidos na sua patogênese (8, 9).

Existem na literatura 25 casos de ATL diagnosticados na faixa infanto-juvenil, com manifestações clínicas semelhantes as observadas em adultos (10-26). Sua classificação clínica foi proposta por Shimoyama, em 1991 (27) e modificada por Bittencourt et al. em 2007 (28), É classificada em cinco formas: aguda, crônica, linfomatosa, indolente (*smoldering*) e tumoral primária de pele (TPP) (27, 28), cujos critérios para classificação são linfocitose, percentual de linfócitos atípicos em sangue periférico, níveis séricos de desidrogenase láctica (LDH) e de cálcio e envolvimento de órgãos (29). Critérios diagnósticos essenciais são a evidência histológica / citológica de malignidade de células T, linfócitos T atípicos em filmes de sangue periférico e anticorpos anti-HTLV-I no soro (29). Quando possível, e, principalmente, nos casos atípicos é importante investigar o tipo de integração do HTLV-1. (28). A classificação em formas clínicas é de grande importância para a definição do tratamento e prognóstico. Ainda não existe terapia curativa para a doença (28).

III.2 Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-1 (DIH)

A DIH apresenta-se com um quadro de eczema crônico, infectado, recidivante, da infância (início geralmente aos 18 meses de vida), que foi descrito pela primeira vez na Jamaica (30), e associada à infecção pelo HTLV-1 por La Grenade et al., em 1990 (3) Posteriormente, em 1998, passou a ser denominada de dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH) (31).

As lesões são eritematoescamosas e crostosas e localizam-se mais frequentemente no couro cabeludo e regiões retroauricular, cervical, inguinal e perinasal. Os pacientes apresentam, também, moderado prurido e secreção nasal crônica, podendo está última estar ausente. As lesões são infectadas por *Staphylococcus aureus* e/ou estreptococos β hemolítico (32). Os pacientes podem apresentar anemia, altos níveis de imunoglobulinas, principalmente IgD, IgA e IgG e velocidade de hemossedimentação elevada (4).

O diagnóstico de DIH é, predominantemente, clínico. Em 1998, La Grenade et al (31), propuseram critérios para o diagnóstico da DIH, tornando mais fácil a identificação dos casos dessa doença em áreas endêmicas. Em 2012, Oliveira et al. (33), propuseram revisão dos critérios anteriormente estabelecidos (31), classificando como critérios indispensáveis: a presença de lesões eritemato-descamativas, exudativas e crostosas, envolvendo três ou mais áreas, incluindo o couro cabeludo e regiões retroauriculares; natureza recorrente das lesões e confirmação da infecção por HTLV-1 por sorologia ou biologia molecular. A presença de crostas nas narinas não foi mais considerado como critério obrigatório por esses autores. Os principais diagnósticos diferenciais para DIH são a dermatite atópica e a dermatite seborréica (34).

Devido a sua associação com infecções bacterianas, a DIH responde bem à antibióticoterapia, recidivando quando a medicação é suspensa (35).

III.3 Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)

A HAM/TSP representa uma forma grave de mielopatia com paraparesia espástica progressiva, associada a distúrbios vesicais (4,36), sendo mais comum no sexo feminino com média de idade de início de 46 anos (36). Há, no entanto, relatos bem documentados na faixa etária infantojuvenil, onde a infecção pelo HTLV-1 é adquirida verticalmente, como resultado de amamentação prolongada. Treze

casos de HAM/TSP infanto-juvenil foram descritos no Bahia e a maioria dos casos ocorreu em pacientes com DIH (37,38,39).

A forma infanto-juvenil da HAM/TSP, embora apresente manifestações clínicas semelhantes as do adulto, difere desta quanto à evolução, tendo caráter assimétrico e podendo ser rapidamente progressiva (40,41). São observados sintomas motores e sensitivos associados a função crural limitada tais como fadiga ao deambular, hiperreflexia, clônus, fraqueza muscular, dores lombares, câimbras, entorpecimento e/ou tontura com insensibilidade tátil dos pés. A apresentação da doença ocorre com diferentes intensidades durante suas fases clínicas. A disfunção vesical, caracterizada por dificuldade no esvaziamento da bexiga, incontinência e urgência urinárias também foram encontradas na forma infanto-juvenil (37).

O diagnóstico neurológico é feito baseado na apresentação clínica e, segundo a OMS, o diagnóstico de HAM/TSP deve ser feito em indivíduos infectados pelo HTLV-1 que apresentam as manifestações clínicas características e que têm anticorpos anti-HTLV-1 ou antígenos do vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR) (4), tornando este um exame indispensável para confirmação diagnóstica e classificação dos casos em prováveis, possíveis ou definitivos (42).

O tratamento da HAM/TSP, de forma similar a outras doenças imunológicas crônicas do sistema nervoso, é inespecífico. A corticoterapia pode ser usada em casos de rápida progressão. Medicação para dor, assim como fisioterapia são importantes para tratar os sintomas sensitivos e motores, assim como para melhorar a qualidade de vida desses pacientes (37).



Figura 1. Pacientes com blefarite: (a) paciente com DIH e HAM/TSP, (b) paciente com DIH, (c) paciente com DIH, HAM/TSP e ATL. Pacientes acompanhados no ambulatório multidisciplinar de HTLV-1 na infância e adolescência (UFBA).

III.4 Manifestações Oftalmológicas Associadas ao HTLV-1

Os pacientes com infecção pelo HTLV-1 podem apresentar alterações oftalmológicas variadas. As mais comumente descritas na literatura são, em ordem decrescente de frequência, a síndrome do olho seco (SOS), (43) a uveíte associada ao HTLV-1 (HAU) (44) e a ceratite intersticial (45).

III.4.1 Síndrome do Olho Seco (SOS)

A SOS possui alta prevalência entre os portadores adultos do HTLV-1. Em 1995, Hajjar et al. (46), encontraram 78% de SOS em 54 portadores. Hipossecção lacrimal foi observada em 79% dos casos e defeito na qualidade da película lacrimal medida pela fluoresceína foi encontrada em 83% dos casos. Merle et al. (2002) (45), estudando 200 pacientes infectados pelo HTLV-1, encontraram prevalência de 37% de SOS.

Olho seco é definido como uma alteração do filme lacrimal que se deve à deficiência na produção ou ao excesso da evaporação lacrimal que causa danos a superfície ocular intrapalpebral e que está associada com sintomas de desconforto ocular (47). A sintomatologia é bastante polimórfica e os pacientes podem referir sensação de corpo estranho, queimação ou ardência, prurido, lacrimejamento excessivo, dor ocular, fotofobia, cefaleia, visão embaçada e hiperemia conjuntival. Há piora dos sintomas no decorrer do dia e em condições de baixa umidade ou vento (48).

A SOS decorre de disfunções qualitativas associadas ao filme lacrimal, particularmente em condições que se associam com inflamação crônica da superfície ocular. O filme lacrimal é uma estrutura composta por três camadas ou componentes (lipídico, aquoso e proteico) e alterações em qualquer um destes, compromete a integridade da lágrima, a qual é fundamental para a lubrificação ocular, oxigenação do epitélio corneano, proteção contra agentes infecciosos e sua estrutura depende da interação dinâmica entre a superfície ocular, a própria lágrima em si, e a função palpebral. Piscadas periódicas reestabelecem o filme lacrimal e previnem sua tendência de romper-se (“*Break up*”) (48).

O olho seco diferencia-se em dois estados, um de deficiência aquosa da lágrima e o outro evaporativo. O primeiro é subdividido em SOS associada a síndrome de Sjogren (SS-SOS) e SOS não associada a síndrome de Sjogren (N-SS-SOS). A síndrome de Sjogren é classicamente caracterizada

pela tríade de olhos secos, boca seca e artralgia. É considerada como sendo uma alteração inflamatória imunomediada das estruturas glandulares do corpo (47).

O diagnóstico da SOS depende da combinação da história e do exame clínico e do uso de testes complementares. Dentre eles, os mais usados na prática clínica são o teste de Schirmer, o *break up time test* com fluoresceína (BUT) e o teste do Rosa Bengala (48).

As complicações da SOS incluem: blefarocunjuntivite, infecção corneana, úlceras periféricas, ceratopatia em faixa e ceratinização conjuntival e corneana. Atualmente, o tratamento ainda é predominantemente sintomático, consistindo na utilização de lágrimas artificiais (lubrificantes oculares), mas que são úteis para evitar a progressão e complicação da doença. O prognóstico e qualidade de vida são guiados pela doença associada (48, 49).

No estudo realizado em 2002, Merle et al. (45) encontraram maior prevalência de SOS nos pacientes que tinham HAM/TSP (45,5%) que nos portadores assintomáticos do HTLV-1 (37%), porém a diferença não foi estatisticamente significativa. Outros estudos não mostraram diferenças (50,51).

Já se observou que em pacientes com alta carga proviral a prevalência de SOS é mais elevada do que em portadores, sendo essa diferença estatisticamente significativa (50,51).

III.4.2 Uveíte Associada ao HTLV-1 (HAU)

A úvea corresponde à túnica média do olho, também denominada vascular, e é composta pela íris, corpo ciliar e coróide. A uveíte é a inflamação, infecciosa ou não infecciosa, de algum desses componentes e pode ser classificada em anterior, intermediária e posterior quando acomete, respectivamente, íris, pars plana e coróide. Quando todo o trato uveal é acometido, denomina-se panuveíte. Em alguns casos a inflamação pode estender-se ao nervo óptico e a retina (52,53).

A maioria das uveítes tem origem idiopática, mas, quando é possível determinar sua causa, predominam as uveítes infecciosas e as causadas por doenças sistêmicas, como as reumatológicas (52). Em algumas áreas endêmicas, como o Japão, a causa mais comum de uveíte é a infecção pelo HTLV (54), porém, em Salvador, a mais comum é a toxoplasmose.

A HAU é uma doença de adultos de meia idade caracterizada por infiltração celular particularmente no corpo vítreo, de grau moderado a intenso, ao lado de moderada vasculite retiniana em pacientes “saudáveis com HTLV” (55,56). O infiltrado é composto, em sua maioria, por linfócitos T, CD3+ (57), mas inflamação é causada pela liberação de citocinas inflamatórias produzidas por

células CD4+ infectadas pelo HTLV que se acumulam no olho compondo o infiltrado inflamatório (58).

A prevalência de HAU no Brasil é menor do que a documentada em outras áreas endêmicas, como o Japão. (59,60,61). Em estudo com 140 pacientes, em Salvador, a prevalência encontrada foi de 2,8% (62), enquanto que na maioria dos estudos japoneses a prevalência oscila em torno de 35% (61). Na literatura, a forma mais comum de HAU é a intermediária, com moderada a intensa opacidade vítrea (63).

Os sintomas mais frequentes, na apresentação inicial, são baixa visual e “moscas volantes” (*floaters*). Outras queixas são ardor, dor, prurido e sensação de corpo estranho (63). O diagnóstico de HAU é feito no paciente com sorologia positiva para HTLV no qual foram excluídas outras formas de uveíte. Responde bem a corticoterapia tópica ou sistêmica, mas tem caráter recidivante (63).

Os pacientes com HAM/TSP têm mais propensão a desenvolver uveíte recorrente e isto pode estar relacionado a carga proviral e as títulos séricos de HTLV-1 mais elevados nestes pacientes (57).

Foram encontrados na literatura cinco casos de HAU na faixa infanto-juvenil, com idade variando entre três e quatorze anos e com sintomatologia e resposta a corticoterapia semelhantes as da uveíte do adulto (64, 65).

III.4.3 Ceratite Intersticial

As ceratites constituem inflamação da córnea e etiológicamente podem ser infecciosas e não infecciosas. São consideradas urgências oftalmológicas e o tratamento deve ser precoce, especialmente, nos casos de ceratite infecciosa (52,53).

A córnea é composta por cinco camadas, da mais externa para a mais interna: epitélio estratificado não queratinizado, membrana de Bowman, estroma corneano, membrana de Descemet e endotélio, o qual está em contato com o humor aquoso da câmara anterior (52,53).

O epitélio corneano funciona como barreira para agentes infecciosos e corpos estranhos. Seu *turnover* celular é bastante rápido (24-48h), conferindo-lhe alta capacidade regenerativa e rápida resolução das ceratites superficiais sem deixar sequelas. Por outro lado, as lesões das camadas mais

profundas são caracterizadas por regeneração lenta e desorganização das lamelas estromais, resultando em cicatrizes/opacidades no estroma corneano (66).

A depender da profundidade da lesão, as ceratites podem ser classificadas em epiteliais superficiais, subepiteliais e estromais. A ceratite estromal, quando destrói o epitélio e estroma, pode apresentar-se sob forma de úlcera corneana, ou como ceratite intersticial afetando o estroma sem romper a barreira epitelial; ambas as formas deixam graves sequelas (52,53).

Em 1999, Yamamoto et al.(60) descreveram, em São Paulo, Brasil, leucomas córneos e infiltrados numulares em pacientes com HTLV-1. Em 2001, Merle et al.(67) em estudo com 194 portadores do HTLV-1, encontraram 20 pacientes com opacidades corneanas, estromais, bilaterais e assintomáticas. No mesmo ano, outros dois grupos publicaram estudos semelhantes (68,69). A condição passou então a ser designada como ceratite intersticial crônica associada ao HTLV-1 (CICAH).

A CICAH é caracterizada, essencialmente, por opacidades estromais anteriores, arredondadas, esbranquiçadas, indolores, bilaterais e periféricas (não afetando, assim, o campo visual) e sem ulceração ou neovascularização. As lesões não respondem a corticoterapia local. Para fazer o diagnóstico é necessário excluir outras causas de ceratite intersticial (67,68,69).

De forma semelhante a outras condições inflamatórias e imunomediadas associadas ao HTLV-1, como a SOS e HAU, as lesões corneanas são relacionadas a infiltração linfocítica do estroma córneo (70).

A ocorrência de lesões corneanas é maior entre os pacientes com HAM/TSP. Segundo Merle et al.(2001) (67) a frequência de CICAH entre os portadores de HAM/TSP é de 14,6%, enquanto entre os pacientes assintomáticos é de 10% ($p=0,005$). Outros autores encontraram frequências semelhantes (60, 68, 69). Estes resultados sugerem que, assim como na CCS e na HAU, a CICAH está relacionada a carga proviral elevada (60, 68, 69,70).

Não foram encontrados na literatura estudos que descrevam lesões corneanas associadas ao HTLV-1 na faixa infanto-juvenil.

Sweet em 1966 (30), na Jamaica, já havia relatado blefarite em pacientes com dermatite infecciosa, nessa época ainda não relacionada a infecção pelo HTLV-1. Por outro lado, em 2005, na Bahia, Oliveira et al. (25) relataram a ocorrência de blefaroconjuntivite em 14 (60,86%) de 23 pacientes com DIH (FIGURA 1).

IV. METODOLOGIA

IV.1 Desenho do estudo

Estudo de série de casos concorrente com acompanhamento dos pacientes durante 7 meses.

IV.2 Amostra

IV.2.1 População de referência:

A população de estudo foi constituída por crianças e adolescentes atendidos e acompanhados no ambulatório de Dermatologia da UFBA e encaminhadas para o ambulatório multidisciplinar de HTLV-1 na infância e adolescência, onde foram diagnosticados com DIH e ou HAM/TSP. Foram também examinados irmãos soropositivos, com ou sem doença, destes pacientes.

IV.2.2 Critérios de Inclusão

1. Pacientes com diagnóstico de DIH e/ou HAM/TSP e com ou sem outras manifestações;
2. Pacientes portadores do HTLV-1 que não apresentam manifestações clínicas associadas ao vírus;
3. Pacientes naturais e procedentes do estado da Bahia;
4. Termo de consentimento livre e esclarecido assinado pela mãe ou outro responsável pela criança (Anexo I).

IV.2.3. Critérios de Exclusão

1. Pacientes portadores simultaneamente do HTLV-1 e do vírus da imunodeficiência humana (HIV);
2. Pacientes naturais ou procedentes de outros estados da federação;
3. Consentimento informado não assinado pelos pais ou outro responsável pelo menor;

IV.2.4 Definição de Casos

Casos de DIH: o diagnóstico clínico e laboratorial da DIH foi baseado em critérios pré-estabelecidos (32).

Casos de HAM/TSP: o diagnóstico de HAM/TSP foi baseado nos critérios da OMS (38).

Casos de DIH/HAM/TSP e DIH com manifestações neurológicas: todos os casos foram submetidos à estudo neurológico para diagnóstico de HAM/TSP segundo critérios da OMS (38). Os casos de DIH/HAM/TSP definitivos tiveram confirmação diagnóstica por meio do exame do LCR. Pacientes que não puderam fazer este exame ou cujos pais ou responsáveis não aceitaram realizar, e com manifestações neurológicas foram definidos como DIH/HAM/TSP possível (40).

“Assintomáticos”: foram considerados como assintomáticos os portadores do vírus acompanhados no ambulatório e que não apresentam DIH e/ou HAM/TSP ou outra doença não ocular associada à infecção pelo HTLV-1.

A amostra foi de conveniência, composta por todos os pacientes que compareceram ao ambulatório no período entre abril de 2013 e dezembro de 2013 e que se enquadraram nos critérios de inclusão. Foi feita também estudo retrospectivo dos prontuários do pacientes que compareceram ao exame em busca de dados oftalmológicos.

IV.3 Método de Coleta

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO I) pelos pais e/ou responsáveis realizou-se:

- i. Entrevista com os pais e/ou responsáveis e com o paciente com esclarecimentos sobre o objetivo da avaliação oftalmológica e como seria feita;
- ii. Preenchimento de ficha de consulta (ANEXO II) e ficha da avaliação oftalmológica (Anexo III) contendo questionário que foi numerado e datado, incluindo a identificação do paciente, sintomatologia presente, resultado dos testes que foram realizados e diagnósticos oftalmológicos.
- iii. Exame clínico geral, dermatológico e neurológico;
- iv. Avaliação oftalmológica:
 - a. Incluiu medida da acuidade visual, exame do segmento anterior no biomicroscópio, tonometria de aplanção de Goldmann e oftalmoscopia. Cada paciente foi examinado apenas uma vez, exceto nos casos onde houve necessidade de acompanhamento oftalmológico. A avaliação foi feita pelo médico-residente em oftalmologia Dr. Rafael Bittencourt Fernandes do Serviço de Oftalmologia do Ambulatório Magalhães Neto e supervisionada

pelo preceptor responsável pelo ambulatório presente no momento da avaliação.

- b. A avaliação da secreção lacrimal foi feita utilizando-se os testes:
 - De Schirmer-1, a hipossecreção lacrimal (teste positivo) é definida quando o teste resulta em menos de 10mm na fita, quando realizado por 5 minutos;
 - *Break up time* test (BUT), realizado com uso da fluoresceína, considerado positivo quando a instabilidade do filme lacrimal ocorre com menos de 10 segundos.
- c. O diagnóstico de síndrome do olho seco foi dado quando ambos os testes foram positivos. Quando, apenas o BUT foi positivo foi investigada disfunção da Glândula de Meibomio.
- d. Foram considerados como tendo uveíte os pacientes com alguma forma ativa de inflamação do trato uveal no momento do exame, ou que tinham episódio registrado de uveíte no passado. Foi utilizada a classificação anatômica recomendada pelo Estudo Internacional de Uveíte para classificar a doença em anterior, intermediária ou posterior (69).
- e. Em casos onde houve diagnóstico de doença oftalmológica, foi prescrita a terapia adequada.

IV.4 Análise de dados

Realizou-se análise descritiva com o auxílio do software SPSS versão 20.0 para Windows. Calcularam-se frequências simples e relativa, medidas de tendência central (média aritmética), medidas de dispersão (amplitude e desvio-padrão) e proporções.

IV.5 Aspectos Éticos

Este projeto foi realizado de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo projeto “Patogênese das doenças associadas ao HTLV-1 na infância e adolescência”, aceito pelo CEP/MCO/UFBA. O mesmo foi submetido ao Comitê de ética do MCO e aceito como subprojeto do protocolo existente (CEP-MCO) (ANEXO IV) do Grupo de Pesquisa em Manifestações infantojuvenis da infecção pelo HTLV-I na Bahia*.

*= Aprovado como subprojeto do projeto principal em questão.

V. RESULTADOS

A amostra do estudo foi de 20 pacientes, sendo 16 (80%) do sexo feminino. Todos os pacientes eram afrodescendentes e provenientes de classe social E. Dezoito (90%) pacientes são naturais de Salvador, capital da Bahia, e dois (10%) de cidades no interior do estado. Três pacientes foram abandonados pelos pais e estão morando em um orfanato, em dois deles, o tempo de amamentação é desconhecido, assim como a sorologia dos pais. O terceiro paciente, tem história de transfusão sanguínea.

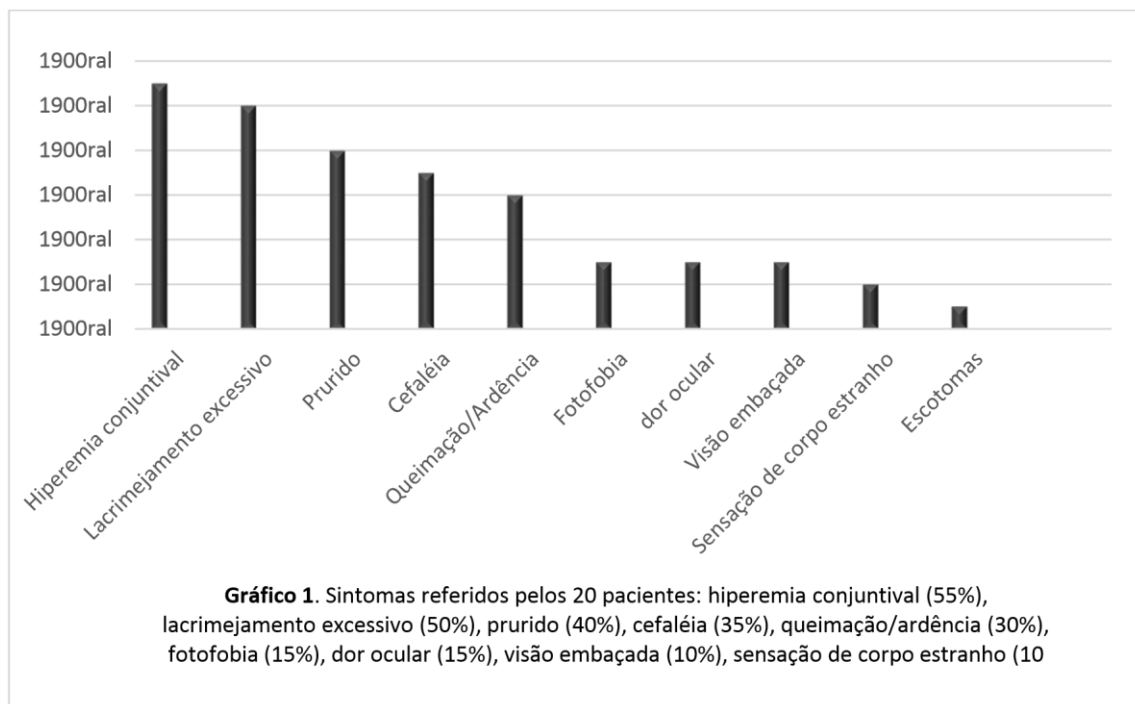
Onze pacientes tinham DIH (55%), dos quais 4/11 (36,3%) estão em remissão, 8/11 (72,7%) têm HAM/TSP associado e 2/11 (18,1%) são HAM/TSP possível. Dois pacientes (2/20) (10%) tinham HAM/TSP e 2/20 (10%) eram HAM/TSP possível. Cinco (5/20) eram portadores assintomáticos (25%). As características clínicas e sociodemográficas desses pacientes estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características Clínicas e Sociodemográficas dos 20 pacientes participantes do estudo, coletadas no dia da avaliação oftalmológica.

| Variável | Frequência Absoluta | Frequência Relativa (%) |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| Idade (anos) | 14,9 (\pm 6,2) | -- |
| Sexo | | |
| Feminino | 16 | 80,0 |
| Masculino | 4 | 20,0 |
| Cor da pele (auto identificação) | | |
| Mulato claro | 9 | 55,0 |
| Mulato escuro | 6 | 30,0 |
| Negro | 5 | 25,0 |
| Escolaridade | | |
| Alfabetizado | 17 | 85,0 |
| Analfabeto | 3 | 15,0 |
| Diagnóstico Clínico | | |
| DIH | 1 | 5,0 |
| HAM/TSP | 4 | 20,0 |
| DIH e HAM/TSP | 10 | 50,0 |
| Assintomáticos | 5 | 25,0 |
| Naturalidade | | |
| Salvador | 18 | 90,0 |
| Interior do estado | 2 | 10,0 |

Exame Oftalmológico

Os principais dos sintomas referidos entre os 20 pacientes, foram: hiperemia conjuntival (55%), lacrimejamento excessivo (50%) e prurido (40%) (GRÁFICO 1). Quatro pacientes eram assintomáticos (20%). Cinco pacientes usavam óculos e três tinham indicação, mas não utilizavam. Dois pacientes ainda referiram queda de cílios e 13/20 pacientes referiram episódios anteriores de blefarconjuntivite.



Todos os pacientes realizaram o teste de Schirmer e 19 o BUT, que não o realizou por falta de colaboração. A média dos resultados do teste de Schirmer foi de 26,6 ($\pm 8,4$) para o olho direito e 28,8 ($\pm 8,0$) para o olho esquerdo e a variação dos resultados foi de 9 a 35mm em ambos os olhos. Em relação ao BUT, 6/20 pacientes foram positivos com média de 6,6 ($\pm 1,1$). 3/20 (15%) pacientes apresentaram ambos os testes positivos, sendo diagnosticados com SOS. Outros 3/20 (15%) pacientes tinham BUT positivo ($<10s$) e valores do Schirmer muito altos ($>35mm$) e apresentavam disfunção da glândula de Meibomio com instabilidade do filme lacrimal.

Os três pacientes com SOS têm DIH/HAM/TSP com idade média de 21 anos (18-25). Dos três com disfunção da glândula de Meibomio, um era assintomático (15 anos), o outro tinha HAM/TSP (11 anos) e o terceiro DIH/HAM/TSP (15 anos).

No dia do exame, 3/20 (15%) pacientes apresentavam blefarite (figura 1), 2/20 (10%) tinham opacidade corneana, 1/20 (5%) paciente apresentou ceratite e 1/20 (5%) paciente estava com quadro grave de ceratoconjuntivite flictenular.

QUADRO 1. Distribuição dos indivíduos segundo avaliação oftalmológica.

| Caso | Idade (anos) | Diagnóstico | SOS | Uveíte | CI | Outras Lesões |
|-------------|-------------------------|---------------------------|------------|---------------|-----------|-----------------------------------|
| 1 | 20 | DIH e HAM/TSP | Sim | Não | Não | Não |
| 2 | 12 | DIH e HAM/TSP | Não | Não | Não | Não |
| 3 | 4 | Assintomático | Não | Não | Não | Não |
| 4 | 11 | HAM/TSP possível | Não | Não | Não | Não |
| 5 | 18 | DIH e HAM/TSP possível | Sim | Não | Não | Não |
| 6 | 16 | HAM/TSP possível | Não | Não | Não | Não |
| 7 | 25 | DIH e HAM/TSP | Sim | Sim | Sim | Ceratoconjuntivite flictenular |
| 8 | 11 | DIH e HAM/TSP | Não | Não | Não | Blefarite |
| 9 | 18 | Assintomático | Não | Não | Não | Não |
| 10 | 15 | Assintomático | DGM* | Não | Sim | Não |
| 11 | 15 | DIH e HAM/TSP | Não | Não | Não | Não |
| 12 | 8 | DIH | Não | Não | Não | Blefarite |
| 13 | 4 | Assintomático | Não | Não | Não | Não |
| 14 | 24 | DIH e HAM/TSP | DGM | Não | Não | Blefarite |
| 15 | 12 | Assintomático | Não | Não | Não | Não |
| 16 | 15 | DIH e HAM/TSP | Não | Não | Não | Não |
| 17 | 26 | DIH e HAM/TSP | — | Sim | Sim | Não |
| 18 | 17 | HAM/TSP | Não | Não | Não | Não |
| 19 | 17 | DIH e HAM/TSP | Não | Não | Não | Não |
| 20 | 11 | HAM/TSP | DGM | Não | Sim | Não |

*DGM: Disfunção da glândula de meibomio.

**CI: Ceratite Intersticial.

VI. Discussão

No presente estudo, houve acentuada predominância de indivíduos do sexo feminino (80%), o que é compatível com as características da infecção em Salvador e entre os pacientes com DIH e HAM/TSP (6,33,41), no entanto não há estudo mostrando o mesmo em pacientes assintomáticos nesta faixa etária. Nove pacientes apresentaram alterações oftalmológicas.

As queixas encontradas foram semelhantes as referidas em outros estudos em adultos no Brasil e em outras áreas endêmicas, tais como Martinica e Japão (45,61,62).

A prevalência de 15% de SOS nesses pacientes foi menor do que a observada em estudo anterior em adultos em Salvador, Bahia, que foi de 36,5% (62), mas similar aos valores encontrados em Minas Gerais e na Martinica (45,59). É provável que essa prevalência esteja subestimada pois nesse estudo apenas o BUT e o teste de Schirmmer I foram utilizados para diagnosticar a SOS, enquanto nos outros estudos também foi realizado o teste do Rosa Bengala e o diagnóstico era feito quando dois dos três testes eram positivos. Yamamoto et al. (1997) (60), em São Paulo, observaram prevalência de SOS de 2,8% entre pacientes adultos assintomáticos. Essa diferença em relação aos nossos casos deve ser devida ao fato de que no nosso estudo, os três pacientes com SOS tinham DIH associado a HAM/TSP e já se observou que a prevalência de SOS é maior em pacientes adultos com HAM/TSP (59). Ratsham et al. (2009) (62) também verificaram associação positiva entre SOS e pacientes adultos com HAM/TSP.

Em relação a uveíte, a prevalência de 10% encontrada foi maior do que a observada em outras regiões do Brasil, onde a prevalência oscila em torno de 2% (59,60), no entanto, bem menor do que a observada no Japão, que é de 35% (61,73). Em Belo Horizonte, a prevalência verificada entre portadores assintomáticos adultos foi de 1,9% e entre pacientes adultos com HAM/TSP de 1,8% (59). No entanto, no Rio de Janeiro, verificou-se prevalência de 11,8% de uveíte em pacientes adultos com HAM/TSP (74). Essas diferenças, devem-se, possivelmente, a fatores genéticos e/ou ambientais. No nosso estudo, não foi possível determinar a classificação anatômica dos casos de uveíte, pois esses dados foram colhidos de forma retrospectiva. Na maioria dos estudos, o tipo predominante é o intermediário (63).

Não foram encontrados estudos que estabeleçam a prevalência média das lesões corneanas nas populações infectadas pelo HTLV-1 em áreas endêmicas. No presente estudo, as lesões corneanas encontradas eram compatíveis com as descritas por Merlé et al. (2001) (67), porém não foram

realizados todos os testes necessários para exclusão de outras causas conhecidas de ceratite intersticial, impossibilitando, assim, o diagnóstico conclusivo de CICAH.

A blefarite é a lesão oftalmológica mais precoce e mais comum nos pacientes com DIH (30,33) e foi encontrada em tres pacientes no momento do exame, e treze pacientes referiram episódios anteriores, um dos quais teve seu primeiro episódio aos três anos de idade. A blefarite de repetição é relatada como fator predisponente para o desenvolvimento de SOS e infecções oculares (75) e, conseqüentemente, pode levar a dano córneo assim como causar uveíte infecciosa, por contaminação direta pelo *S. aureus*. Portanto, é importante, que os pacientes com DIH sejam tratados de forma precoce e adequada.

Em 2009, Primo et al. (76) documentaram carga proviral mais elevada em crianças com DIH em relação a pacientes adultos assintomáticos, mas semelhante a de pacientes adultos com HAM/TSP, já documentada em outros estudos como sendo mais elevada que a dos portadores assintomáticos. Como já referido, estudos sobre manifestações oftalmológicas na infecção pelo HTLV-1 relatam maior prevalência de manifestações oculares associadas ao HTLV-1 em pacientes com HAM/TSP, quando comparados com portadores. No presente estudo, oito pacientes apresentaram alterações oftalmológicas e destes apenas um era assintomático, cinco possuíam DIH e HAM/TSP, um DIH e um HAM/TSP. Esses resultados corroboram as evidências de que os pacientes com carga proviral mais elevada possuem maior predisposição a desenvolver doenças oftalmológicas associadas a infecção pelo HTLV-1. No entanto, principalmente, no caso dos pacientes com DIH é necessário investigar se a blefarite tem papel causal nessas manifestações.

O pequeno número de pacientes foi a principal limitação do presente estudo, pois além de impossibilitar comparações entre os grupos de pacientes, os achados encontrados podem ter ocorrido por conta de viés de seleção. Também faltou um grupo controle de pacientes sem infecção pelo HTLV-1.

A infecção pelo HTLV-1 é um problema de Saúde Pública negligenciado no Brasil, sendo sub-diagnosticado no país como um todo (76). O *screening* sorológico ainda não é obrigatório no pré-natal. Isso dificulta o diagnóstico das doenças associadas ao vírus na infância, pois, raramente, a infecção é detectada na infância e adolescência, mesmo em cidades endêmicas como Salvador, e as doenças associadas ao vírus ainda são desconhecidas por muitos profissionais de saúde (77).

VII. Conclusão

Está bem documentado que a infecção pelo HTLV-1 pode causar doenças oftalmológicas e da mesma forma que outras doenças associadas ao vírus, essas manifestações podem ser precoces acometendo pacientes na faixa etária infanto-juvenil. Vinte crianças e adolescentes foram examinados e nove apresentaram manifestações oftalmológicas e estas foram mais frequentes nos pacientes com DIH e HAM/TSP. Outros estudos serão necessários para estabelecer o perfil e frequência das manifestações oftalmológicas associadas ao HTLV-1 nessa faixa etária. Enquanto isso, recomenda-se acompanhamento oftalmológico periódico nesses pacientes.

VIII. Summary

Introduction: HTLV – 1 infection is endemic in Brazil and the city of Salvador, Bahia, has the highest prevalence in Brazil. Among virus-related diseases are adult T-cell leukemia/lymphoma, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and infective dermatitis associated with HTLV-I. Which can also affect children. HTLV-1 can also cause ocular changes, and the most common are dry eye syndrome, uveitis associated with HTLV-1 and interstitial keratitis. **Objective:** To describe the ophthalmic manifestations of this infection in patients with or without disease in the juvenile age group. **Methodology:** This is a study a series of concurrent cases study. Individuals were selected in the multidisciplinary outpatient clinic for children and young manifestations of HTLV-1, at Professor Edgar Santos University Hospital Complex. It was a convenience sample. Patients who attended the clinic between April and December 2013 and who met the inclusion criteria were included. The study was approved by the ethics committee of Motherhood Climerio de Oliveira and the participating subjects signed an informed consent. **Results:** 20 patients were studied with a mean age of 14.9 years, 80 % female. Eleven patients had IDH, four HAM/TSP and five were asymptomatic carriers. The most common ophthalmologic symptoms were excessive tearing (11/20) and conjunctival hyperemia (10/20). Three patients were diagnosed with dry eye syndrome, and three with Meibomian gland dysfunction. Other findings on exam day were blepharitis, corneal opacity, keratitis and phlyctenular keratoconjunctivitis. **Discussion:** Patients with IDH and HAM/TSP have higher proviral load than asymptomatic carriers and studies report a higher prevalence of ophthalmic manifestations in patients with higher proviral load. In our study 20 children were examined and nine had ofthalmologic manifestations and only was asymptomatic. The major limitation of the study was the small number of patients evaluated. HTLV-1 stills neglected in Brazil, difficulting early recognition of patients. **Conclusion:** more studies are necessary to stablish the profile of HTLV-1 oftalmologic manifestations in children. Meanwhile, we recommend early screening of ophthalmic manifestations in these patients. **Key Words:** 1. Human T cels lymphotropic virus type 1; 2 Ocular manifestations.; 3. Keratoconjunctivitis sicca; 4. keratitis; 5. Uveitis

IX. Referências Bibliográficas

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980 Dec;77(12):7415–9.
2. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clinical microbiology reviews*. 2010 Jul 1;23(3):577–89.
3. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet* 1990; 336:1345–7.
4. Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for TSP/HAM. In: Blattner WA, ed. *Human retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press, 1990:191–7
5. Proietti AB, editor. *HTLV-I/II. Cadernos hemominas*. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2000; 11: 53-75.
6. Dourado I, Alcantara L C, J, Maurício L Barreto, Maria da Gloria Teixeira, Bernardo Galvão-Castro. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2004;34(5):527 – 31.
7. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977; 50:481-92.
8. Sakashita A, Hattori T, Miller CW, Suzushima H, Asou N, Takatsuki K and Koefler HP. Mutations in the p53 gene in adult T-cell leukemia. *Blood* 1992; 79: 2 477-80.
9. Hodson A, Laydon DJ, Bain BJ, Fields PA and Taylor GP. Pre-morbid human T-lymphotropic virus type I proviral load, rather than percentage of abnormal lymphocytes, is associated with an increased risk of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematology*, 2013; 98: 385-8.
10. Mahé A, Meertens L, Ly F, Sow PS, Diop CT, Samb ND, et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *Brasilian Journal of Dermatology*. 2004;150: 958-65.
11. Vilmer E, Le Deist F, Fischer A, Griscelli C, Nezelof C, de Prost Y, et al. Smouldering T lymphoma related to HTLV-I in a Sicilian child. *Lancet*. 1985;2:1301.
12. Foucar K, Carroll TJ Jr., Tannous R, Peterson L, Goeken JA, Binion S, et al. Nonendemic adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States: report of two cases and review of the literature. *American Journal of Clinical Pathology*. 1985;83:18-26.

13. Ikai K, Uchiyama T, Maeda M, Takigawa M. Sezary-like syndrome in a 10-year-old girl with serologic evidence of human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Archives of Dermatology*. 1987;123:1351-5.
14. Ratner L, Poiesz BJ. Leukemias associated with human T-cell lymphotropic virus type I in a nonendemic region. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:401-22.
15. Fort JA, Graham-Pole J, Mottshaw G. Adult-type T-cell lymphoma in an adolescent with human T-lymphotropic virus type I seropositivity. *Medical and Pediatric Oncology*. 1989;17:236-8.
16. Blank A, Yamaguchi K, Blank M, Zaninovic V, Sonoda S, Takatsuki K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia / lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 1993;9:407-12.
17. Williams CK, Alexander SS, Bodner A, Levine A, Saxinger C, Gallo RC, et al. Frequency of adult T-cell leukaemia / lymphoma and HTLV-I in Ibadan Nigéria. *British Journal of Cancer*. 1993;67:783-6.
18. Wilks RJ, LaGrenade L, Hanchard B, Campbell M, Murphy J, Cranston B, et al. Sibling adult T-cell leukemia/lymphoma and clustering of human T-cell lymphotropic virus type I infection in a Jamaican family. *Cancer*. 1993;72:2700-4.
19. Broniscer A, Ribeiro RC, Srinivas RV, Behm FG, Head DR, Raimondi SC, et al. An adolescent with HTLV-I associated adult T cell leukemia treated with interferon alfa and zidovudine. *Leukemia*. 1996;10:1244-8.
20. Lin BT, Musset M, Szekely AM, Alexandre J, Fraïtag S, Bodemer C, et al. Human T-cell lymphotropic virus-1-positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. *Archive of Pathology and Laboratory Medicine*. 1997;121:1282-6.
21. do Valle AC, Galhardo MC, Leite AC, Araújo AQ, Cuzzi-Maya T, Maceira JP, et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma associated with HTLV-I infection in a Brazilian adolescent: case report. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2001;43:283-6.
22. Lewis JM, Vasef MA, Seabury Stone M. HTLV-I-associated granulomatous T-cell lymphoma in a child. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44:525-9.
23. Bittencourt A, Brites C, Pereira Filho C, Dias NF, Vieira M. Linfoma/leucemia de células T associado ao HTLV-I (ATL) em criança e adolescente. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2001;76 Supl 2:88.
24. Pombo-de-Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, et al. Genetic mutation and early onset of T Cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-I. *Leukemia Research*. 2002;26:155-61.
25. Oliveira MF, Primo JRL, Rebouças ATS, Ferraz N, Bittencourt AL. Forma inicial de linfoma em adolescente com mielopatia e dermatite infecciosa associadas ao HTLV-I. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. 2005;80:241-2.

26. Oliveira PD, Magalhães M, Argolo JM, Bittencourt AL, Farré L. Double integration band of HTLV1 in a young patient with infective dermatitis who developed an acute form of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Clinical Virology* 2013; 56: 163-6.
27. Shimoyama M, Takasaki K, Araki K, Ichimaru M, Hanada S, Matsumoto M, et al. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *British Journal of Haematology*. 1991; 79(3):428-37.
28. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, O'Mahony D, Janik JE, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(3):453-9.
29. Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients *American Journal of Clinical Pathology*. 2007; 128(5): 875-82.
30. Sweet R. A Pattern of eczema in Jamaica. *British Journal of Dermatology*. 1966; 78(2):93-100.
31. La Grenade L, Manns A, Fletcher V, et al. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotrophic virus type I-associated infective dermatitis in Children. *Archives of Dermatology* 1998; 134:439-44.
32. Walshe MM. Infective dermatitis in Jamaican children. *The British Journal of Dermatology*. 1967 Apr;79(4):229-36.
33. Oliveira M de FSP, Fatal PL, Primo JRL, da Silva JLS, Batista E da S, Farré L, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *Clinical infectious diseases*. Infectious Diseases Society of America. 2012;54(12):1714-9.
34. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999). 2001; 26(5):490-4.
35. Chollet-Martin S, Mahé A, Gessain A. HTLV-I-associated infective dermatitis. *Lancet*. 1999;354.
36. Saito M, Kondo A, Kato K, Gotoh M. Bladder dysfunction due to human T-lymphotrophic virus type I associated myelopathy. *British Journal of Urology*. 1991; 68(4):365-8.
37. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MFPD. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *Jornal de pediatria*. 2006;82(6):411-20.
38. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *Journal of Neurovirology*. 1995; 1(1):50-61.
39. Oliveira M de FSP de, Brites C, Ferraz N, Magalhaes P, Almeida F, Bittencourt AL. Infective dermatitis associated with the human T cell lymphotropic virus type I in Salvador, Bahia, Brazil.

Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005; 1;40(11):90–6.

40. Primo JRL, Brites C, Oliveira MDFSPD, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt AL. Infective dermatitis and human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in childhood and adolescence. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005; 41(4):535–41.
41. Araújo APQC, Fontenelle LMC, Pádua PAB, Maia Filho HS, Araújo A de QC. Juvenile human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002; 35(2):201–4.
42. De Castro-Costa CM, Araújo AQC, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva ELM, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006; 22(10):931–5.
43. Merle H, Smadja D, Vernant JC. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Journal of neuroophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 1996; 16(1):68–9.
44. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, et al. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *American Journal of Ophthalmology*. 1992; 114(2):123–9.
45. Merle H, Cabre P, Olindo S, Merle S, Smadja D. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). *American Journal of Ophthalmology*. 2002; 134(2):190–5.
46. Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Lacave J, Berlet F, Teron-Aboud B, et al. [HTLV1 infection and sicca syndrome]. *Journal français d’ophtalmologie*. 1995;18(10):597–602.
47. Lemp MA: Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *CLAO Journal*. 1995; 21:221.
48. Tasman W, Jaeger EA. *Diagnosis and Treatment of Tear Deficiencies*. Duane’s Clinical Ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2009.
49. Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. Model for ocular tear film function. *Cornea*. 1996; 15(2):110–9.
50. Ferraz-Chaoui AK, Atta AM, Atta MLS, Galvão-Castro B, Santiago MB. Study of autoantibodies in patients with keratoconjunctivitis sicca infected by the human T cell lymphotropic virus type 1. *Rheumatology international*. 2010; 30(6):775–8.

51. Castro-Lima Vargens C, Grassi MFR, Boa-Sorte N, Rathsam-Pinheiro RH, Olavarria VN, de Almeida Kruschewsky R, et al. Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011; 52(3):177–80.
52. American Academy of Ophthalmology: Basic and Clinical Science Course: Fundamentals and Principles of Ophthalmology, sect. 2. San Francisco, AAO, 1998.
53. Kanski JJ: *Oftalmologia Clínica* 4º edición. Madrid: Ed Harcourt; 2000.
54. Ohba N, Nakao K, Isashiki Y, Kaminagayoshi T, Sonoda S, Yashiki S, et al. Clinical features of HTLV-I associated uveitis determined in multicenter collaborative study. Study Group for HTLV-I Associated Ocular Diseases. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 1994;38:168-74.
55. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. Uveitis associated with human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1): seroepidemiologic, clinical, and virological studies. *Journal of Infectious Disease* 1992; 166:943–4.
56. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. Uveitis associated with human T cell-lymphotropic virus type1. *American Journal of Ophthalmology* 1992; 114:123–9.
57. Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type-1 uveitis. Accumulation of the human T-cell leukemia virus type-1-infected cells and constitutive expression of viral and interleukin-6 messenger ribonucleic acids. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1997; 38:676–89.
58. Sagawa K, Mochizuki M, Katagiri K, et al. In vitro effects of immunosuppressive agents on cytokine production by HTLV-I-infected T cell clones derived from the ocular fluid of patients with HTLV-I uveitis. *Microbiology Immunology* 1996; 40:373–9.
59. Pinheiro SR, Martins-Filho OA, Ribas JG, et al. Immunologic markers, uveitis, and keratoconjunctivitis sicca associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *American Journal of Ophthalmology* 2006; 20:1–5.
60. Yamamoto JH, Segurado AA, Hirata CE, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in São Paulo, Brazil. *Archives of Ophthalmology* 1999; 117:513–7.
61. Ikeda E, Ono A, Hikita, Arima K, Mochizuki M, Yamaguchi K, Tajima K, Kiyokawa H. Estimated prevalence rate of HTLV-I uveitis in Chikugo. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1998; 102:327-32
62. Rathsam P, Regina Helena et al. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 42: 633-7.

63. Yoshimura K, Mochizuki M, Araki S, et al. Clinical and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 1993; 116:156–63.
64. Katakura S, Iijima Y, Imagawa T, Tokuhiko E, Nakamura S, Yabuki K, et al. Human T cell lymphotropic virus type I associated uveitis in a child. *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81:1016.
65. Kihara K, Tsuruda M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Miyata N, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 uveitis in children. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997;101:538-3.
66. Dua HS, Forrester JU. Clinical patterns of corneal apithelial wound healing. *American Journal of Ophthalmology*. 1987; 104: 481-9.
67. Merle H, Cabre P, Merle S, et al.:A description of humanT-lymphotropic virus type 1-related chronic interstitial keratitis in 20 patients. *American Journal of Ophthalmology* 2001, 131:305–8.
68. Buggage RR, Levy–Clarke GA, Smith JA: New corneal findings in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *American Journal of Ophthalmology* 2001, 131:309–13.
69. Branco BC, Chamon W, Belfort R, et al.:NewcornealfindingsinhumanT-cell lymphotropic virus type 1 infection. *American Journal of Ophthalmology* 2001, 132:950–1.
70. Vernant JC, Buisson G, Sobesky G, et al. Can HTLV-I lead to immunological disease? *Lancet* 1987; ii:404.
71. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al.: AnalysisofHTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirology* 1998; 4:586–593.
72. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *American Journal of Ophthalmology* 1987; 103:234-5.
73. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection: a clinical study of 93 cases. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 1996; 40: 260-270.
74. Soares R, Moraes Jr H. Manifestações oculares observadas em indivíduos infectados por HTLV-I no Rio de Janeiro. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2000; 63: 293-8.
75. Mathers W.D., Shields W.J., Sachdev M.S., Petroll W.M., Jester J.V. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea*. 1991;10:277–285.

76. Primo J, Siqueira I, Nascimento MC, et al. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Brazilian Journal of Medical Biology* 2009; 42: 761–4.

77. Zihlmann KF, de Alvarenga AT, Casseb J (2012) Living Invisible: HTLV-1-Infected Persons and the Lack of Care in Public Health. *PLOS Neglected Tropical Disease* 6(6): e1705.

78. Catalan-Soares Bernadette, Carneiro-Proietti Anna Bárbara de F., Proietti Fernando Augusto. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Caderno de Saúde Pública*. 2005; 21(3): 926-931.

X. Anexos

X.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE OU DO RESPONSÁVEL PARA CONTINUAÇÃO NA EXTENSÃO DO PROJETO SOBRE PATOGÊNESE DAS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1 NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.

Nome do paciente: _____

Nome do responsável, quando menor: _____

Endereço: _____

Tel.: _____ Grau de parentesco: _____ Data: ____/____/____

Eu entendo que sendo portador do vírus denominado HTLV-1 e de dermatite infecciosa associada a esse vírus e ou mielopatia associada ao HTLV-1, consinto em continuar participando como paciente na extensão do projeto anterior, agora denominado PATOGÊNESE DAS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1 NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA, com o acréscimo de estudos genéticos imunológicos e de biologia molecular. Já fui esclarecido(a) anteriormente que essa doença é de longa duração e de difícil tratamento e que poderá no futuro evoluir para outras doenças como a leucemia/linfoma e mielopatia e por isto deverei ser acompanhado(a) regularmente e por tempo indeterminado nos ambulatórios de Dermatologia e de Neuropediatria do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos. Permito ser examinado clinicamente de 6 em 6 meses ou antes caso apresente intercorrências e que sejam retirados de 20 a 30ml. de meu sangue para coleta de células 6 em 6 meses ou de 12 em 12 meses e feita biópsia da lesão em atividade para esclarecimento diagnóstico. As células do sangue e da pele serão usadas para estudo das células (avaliação da resposta citotóxica e imunoregulatória dos linfócitos T) e extração do DNA para avaliação da expressão gênica viral de TAX e HBZ), estudos genéticos, da carga viral e da clonalidade de linfócitos e, se houver monoclonalidade dos linfócitos, para realizar a pesquisa do tipo de integração viral, no sentido de melhor esclarecer a natureza da minha doença e de sua possível evolução para linfoma/leucemia. Permito que seja feita documentação fotográfica, mas que em caso de publicação minha identidade não seja revelada e que seja protegida a minha identificação.

Permito que este material seja guardado em banco de DNA no Laboratório LAPEX da FIOCRUZ, segundo as disposições vigentes, e que venha a servir posteriormente para estudos genéticos humanos.

Estou ciente que esse material só poderá ser utilizado em outros estudos após nova autorização minha e do respectivo Comitê de Ética em Pesquisa.

Permito também participar de um estudo sobre manifestações oculares e do ouvido interno na minha doença, o que deverá trazer benefícios para mim.

Fui informado(a) também que a minha participação neste projeto de pesquisa é totalmente voluntária e gratuita, sem ônus da minha parte e de que a minha recusa nesta participação não implicará em nenhuma restrição ao meu atendimento médico ou ao de meus parentes que já estejam participando e, também, que mesmo assinando esse termo de consentimento eu poderei retirar essa permissão em qualquer momento sem punições ou perda dos benefícios a que temos direito. A decisão de abandonar o estudo não acarretará em prejuízo para os meus atendimentos futuros. Os riscos durante a realização dos exames são riscos pequenos e será prestada toda assistência médica necessária durante a realização dos mesmos ou em suas não previstas complicações.

Durante a participação no projeto de pesquisa, serei acompanhado regularmente no sentido de detectar precocemente as outras doenças associadas a esse vírus, receberei aconselhamento e tratamento adequado após o diagnóstico. Além disso, a minha participação neste estudo ajudará os médicos a aprenderem mais sobre os efeitos do vírus HTLV-1 nos portadores de dermatite, o que permitirá que eu/ou outras pessoas beneficiem-se no futuro, pois, esse estudo poderá contribuir para esclarecer fatores de risco associados a outras doenças relacionadas ao vírus HTLV-1.

A minha identidade confidencial e caso algum resultado do estudo venha a ser publicado, não seremos proprietários de quaisquer informações decorrentes deste estudo e não poderemos solicitar que estas informações sejam retiradas dos dados do estudo, pois elas serão absolutamente anônimas.

Qualquer dúvida ou complicação que ocorra no transcurso desse estudo, nós poderemos contatar com a Dra. Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, no Setor de Dermatologia do Ambulatório Magalhães Neto (Tel.: 71 3283-8360) ou com o Dr. Eduardo Martins Netto, Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa, da Maternidade Climério de Oliveira – UFBA (Tel.: 71 3283-9275 ou 32839211).

NO CASO DE VOCÊ TER DIFICULDADE PARA LER (Sim ou Não) , O ESCRITO ACIMA, DEVE ATESTAR TAMBÉM QUE O(A) DR(A). _____, QUANDO DA LEITURA PAUSADA DESSE DOCUMENTO, ESCLARECEU TODAS SUAS DÚVIDAS E PARA CONCORDAR EM PARTICIPAR DO ESTUDO, VOCÊ DEVERÁ COLOCAR ABAIXO A IMPRESSÃO DO SEU DEDO POLEGAR.

_____ / ____ / _____

Assinatura ou impressão digital do representante legal
Data

_____ / ____ / _____

Assinatura do pesquisador

Data

Assinatura do “pesquisando” quando capaz

Data

X.2 Ficha de Consulta

FICHA DE ATENDIMENTO PARA INDIVÍDUOS PORTADORES DO HTLV-1.

Data: ____/____/____.

ANAMNESE

1. Doenças associadas ao HTLV-1:

_____.

2. Idade ao diagnóstico (DIH, HAM/TSP etc.):

_____.

3. Idade de início (DIH, HAM/TSP etc.): _____.

4. Amamentação: _____.

5. Evolução/Estado da doença:

_____.

6. Data/Conduta do atendimento anterior:

_____.

_____.

_____.

_____.

7. Queixas dermatológicas:

_____.

_____.

_____.

_____.

8. Queixas neurológicas:

_____.

_____.

_____.

_____.

9. Outras queixas:

_____.

10. Medicamentos (início, posologia, interrupções):

_____.

_____.

EXAME FÍSICO

1. Dados vitais e antropométricos: TA: _____. FC: _____. FR: _____. Peso: _____. Altura: _____.

2. Dermatológico:

a. Lesões de DIH em atividade: Sim () Não ().

b. Localização do eczema de DIH: 1. () Axilas; 2. () Virilhas; 3. () Conduto auditivo externo; 4. () Regiões retroauriculares;

5. () Pavilhões auriculares; 6. () Conduto auditivo externo; 7. () Pálpebras; 8. () Região paranasal; 9. ()

Região cervical;

10.() MMSS; 11.() MMII; 12.() Tórax; 13.() Abdome; 14.() Nádegas; 15.() Genitália; 16.() Couro cabeludo.

Descrição das lesões:

c. Secreção nasal crônica e/ou lesões crostosas nos vestíbulos nasais: Sim () Não (). d.

Blefarconjuntivite: Sim () Não ().

e. Ceratose pilar: Sim () Não ().

f. Xerose: Sim () Não ().

g. Linfonomegalia: Sim () Não ().

h. Ictiose: Sim () Não ().

i. Outras lesões:

3. Neurológico:

a. Dor: Lombar baixa: Sim () Não (). Membros Inferiores: Sim () Não (). Irradiação: Sim () Não ().

b. Marcha: Normal () Alterada (). Parética: Sim () Não (). Instabilidade de quadril: Sim () Não (). c.

Força muscular:

Grau: Plegia – 0 () Paresia – 1 () 2 () 3 () 4 () Normal – 5 ()

Manobras deficitárias: Migazzini Positiva () Negativa (). Barré Positiva () Negativa ().

d. Tônus muscular: Normal () Hipotonia () Hipertonia () Atonia (). Sinal do canivete: Positivo () Negativo (). Espasticidade: Sim () Não ().

e. Reflexos tendinosos profundos:

1. Estilorrádial (C5-T1): Ausente – 0 () Hipoativo – 1 () Normal – 2 () Hiperativo – 3 () Policinético – 4 ()

Normal () Hiperreflexia () Hiporreflexia () Arreflexia ().

2. Bicipital (C5-6): Ausente – 0 () Hipoativo – 1 () Normal – 2 () Hiperativo – 3 () Policinético – 4 ()

Normal () Hiperreflexia () Hiporreflexia () Arreflexia ().

3. Tricipital (C6-8): Ausente – 0 () Hipoativo – 1 () Normal – 2 () Hiperativo – 3 () Policinético – 4 ()

Normal () Hiperreflexia () Hiporreflexia () Arreflexia ().

4. Patelar (L2-4): Ausente – 0 () Hipoativo – 1 () Normal – 2 () Hiperativo – 3 () Policinético – 4 ()

Normal () Hiperreflexia () Hiporreflexia () Arreflexia ().

5. Aquileu (L5-S2): Ausente – 0 () Hipoativo – 1 () Normal – 2 () Hiperativo – 3 () Policinético – 4 ()

Normal () Hiperreflexia () Hiporreflexia () Arreflexia ().

Clônus: Sim () Não (). Se sim: Esgotável () Inesgotável ().

Sinal de Babinski: Positivo () Negativo ().

Fasciculação Sim () Não ().

f. Sensibilidade:

Parestesia: Sim () Não ()

Vibratória: Direita: Preservada () Alterada () Esquerda: Preservada () Alterada ()

g. Bexiga neurogênica:

Urgência urinária: Sim () Não () Incontinência urinária: Sim () Não ().

EXAMES COMPLEMENTARES:

SUSPEITAS:

CONDUTA:

a. Exames solicitados:

b. Tratamento:

c. Data de retorno/observações:

RESPONSÁVEIS PELO ATENDIMENTO:

X. III. Ficha de Avaliação Oftalmológica

Avaliação Oftalmológica entre os pacientes acompanhados no Ambulatório de Manifestações Infanto-Juvenis da infecção pelo HTLV-1 do C-HUPES-UFBA-

Identificação:

Nome: _____ Prontuário: _____.

Gênero: M F. Idade: _____ anos. Data de nascimento: ____/____/____. Idade ao diagnóstico: ____ anos Doença Relacionada ao HTLV-1: _____


Sintomas

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hiperemia | <input type="checkbox"/> Fotofobia |
| <input type="checkbox"/> Lacrimejamento Excessivo | <input type="checkbox"/> Dor ocular |
| <input type="checkbox"/> Prurido | <input type="checkbox"/> Visão embaçada |
| <input type="checkbox"/> Cefaléia | <input type="checkbox"/> Sensação de corpo estranho |
| <input type="checkbox"/> Queimação/Ardência | <input type="checkbox"/> Escotomas |
| <input type="checkbox"/> Assintomático | <input type="checkbox"/> Outros: |

Descrição do Exame oftalmológico:

Diagnósticos:

X. IV Parecer do Comitê de Ética


COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. IRB00004123 June 30, 2012 – January 31, 2014
 Assurance FWA00002471, May 31, 2011 – February 08, 2014

Rua do Limoeiro, nº 137 – Nazaré Cep: 40.005-150 – Salvador-Bahia
 Telefax.: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepmco@ufba.br/cepimco@gmail.com

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 011/2011

Registro CEP: 006/011 (Este número, bem como o do Parecer acima, devem ser citados nas correspondências referentes a este projeto).

Título do projeto: “Patogênese das doenças associadas ao HTLV-1 na infância e adolescência.”

Pesquisador responsável: Dra. Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, Doutora, Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Instituição: Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos/UFBA

Objetivos:

1. Determinar os fatores clínicos, hematológicos e moleculares envolvidos na patogênese da DIH, na manifestação de HAM/TSP nestes pacientes e na evolução de DIH para ATL.
2. Avaliar nos pacientes com DIH e nos portadores assintomáticos na faixa infanto-juvenil o percentual de linfócitos e de células atípicas no sangue periférico.
3. Determinar se a presença destas células atípicas nos pacientes de DIH é um evento constante ao longo do tempo de acompanhamento e se se relaciona com a presença de clones predominantes no sangue periférico.
4. Identificar o local de integração do DNA proviral no DNA da célula hospedeira nestes clones.
5. Avaliar se a carga proviral nos pacientes de DIH, DIH/HAM/TSP e portadores assintomáticos na faixa infanto-juvenil se mantêm ou flutua ao longo do tempo de acompanhamento e se este parâmetro relaciona-se com alteração do quadro dermatológico e/ou hematológico e/ou neurológico.
6. Comparar a clonalidade de células infectadas entre os portadores assintomáticos, os pacientes com DIH e os pacientes com DIH/HAM/TSP. Nos pacientes de DIH/HAM/TSP comparar adicionalmente a clonalidade observada no PBMC com a das células infectadas do líquido cefalorraquidiano.

Sumário:

Em Salvador, 1,8% na população é portadora do vírus linfotrópico para células T humanas (HTLV-1) sendo observadas aqui patologias graves causadas por este vírus, como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia Tropical espástica (HAM/TSP) e a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH). A ATL é uma forma grave de neoplasia de célula T. A HAM/TSP representa uma forma grave de mielopatia com paraparesia espástica progressiva, associada a distúrbios vesicais. A DIH é uma forma de eczema grave e recidivante que incide em crianças que adquirem a infecção pelo vírus por via vertical. A Bahia conta com a maior casuística da DIH da literatura, depois da Jamaica. Estas três patologias



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/MCO/UFBA
 MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. IRB00004123 June 30, 2012 - January 31, 2014
 Assurance FWA00002471, May 31, 2011 - February 08, 2014

Rua do Limoeiro, nº 137 - Nazaré Cep: 40.005-150 - Salvador-Bahia
 Telefax.: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepmco@ufba.br/cepimco@gmail.com

parecem estar relacionadas. Temos observado em Salvador casos de DIH que desenvolveram a HAM/TSP ainda na faixa infanto-juvenil. Também observamos que 35% dos ATL primários de pele observados na Bahia têm história compatível com o diagnóstico de DIH na infância. É possível que DIH represente um indicador prognóstico de condições patológicas associadas ao HTLV-1 que possam vir ocorrer mais tardiamente. Os mecanismos implicados na patologia da DIH não foram esclarecidos e não se conhecem os fatores envolvidos na progressão de DIH para HAM/TSP e ATL. Visando contribuir nestes aspectos, o grupo de pesquisa vem estudando parâmetros clínicos, histopatológicos, hematológicos e moleculares em uma coorte de pacientes de DIH que inclui pacientes com DIH/HAM/TSP com o intuito de identificar candidatos a marcadores de desenvolvimento, gravidade, manifestação de HAM/TSP e evolução da DIH para ATL. Foi observado que oito dos 31 pacientes de DIH apresentaram de 1-6% de linfócitos atípicos ou células em flor observados principalmente em pacientes de ATL. A carga proviral é um dos principais parâmetros que vem sendo estudado na literatura como possível fator de risco no desenvolvimento das doenças associadas ao HTLV-I. Os pacientes de DIH apresentam carga proviral mais elevada do que os portadores assintomáticos adultos e similar à observada nos pacientes de HAM/TSP adultos. Este dado sugere que a carga viral poderia ser importante e no desenvolvimento da HAM/TSP infanto-juvenil nos pacientes com DIH. Este estudo vai se aprofundar o estudo da carga viral e dos aspectos hematológicos incluindo um novo parâmetro, a clonalidade das células infectadas pelo vírus. Trata-se de um estudo de mais de 42 crianças com DIH e 61 irmãos negativos para o DIH em soros e novos indivíduos analisados conforme objetivos acima de projetos já aprovados por esta instância.

Crerios de incluso: Crianas com e sem DIH por HTLV-1.

Comentrios: O protocolo est b em estruturado apresentando uma argumentao razoavel para a sua implementao, utiliza uma metodologia adequada de conduo e avaliao do paciente.

Riscos e desconfortos: Protocolo de risco de retirada de sangue das crianas (20 mls), biopsia e liquor.

Retorno de benefcios para o sujeito e/ou a comunidade: O conhecimento obtido dos resultados deste estudo podem ajudar a entender o processo de produo da doena por HTLV

Adequao do Termo de Consentimento e forma de obt-lo: Aprovado anteriormente.

Adequao do oramento: O oramento encontra-se anexo ao protocolo de pesquisa, valores so adequados.

Outros centros, no caso de estudo multicntricos: Estudo de centro nico em colaborao com FioCruz e Imperial College London.

Comentrios: Trata-se de uma extenso de projetos anteriormente aprovados por esta instncia e/ou com colaborao de instituio estrangeira aprovado pelo CONEP



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
 MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 IORG0003460. IRB00004123 June 30, 2012 – January 31, 2014
 Assurance FWA00002471, May 31, 2011 – February 08, 2014

Rua do Limoeiro, nº 137 – Nazaré Cep: 40.005-150 – Salvador-Bahia
 Telefax: (71) 3283-9210/9211 e-mail: cepmco@ufba.br/cepmco@gmail.com

(Registro: 13097) – Estudo da apoptose e da clonalidade como marcadores clínicos na leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) – com parecer de “projeto aprovado”). Na correspondência de 15 de fevereiro a Dra. Achiléa Bittencourt refere que este projeto é intimamente relacionado com os projetos aprovados por esta instância, a saber, “Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH e Leucemia/linfoma de células T do adulto – Estudos clínico-patológicos, evolutivos e de biologia Molecular” e “Portadores sintomáticos e assintomáticos do HTLV-1. Estudo da carga proviral em crianças e adolescentes”. Aduz em sua missiva que o material terá o estudo da clonalidade feito por pesquisador estrangeiro. Apresenta a documentação de aprovação da CONEP do referido projeto de pesquisa para a utilização do material em cooperação com investigador não Brasileiro, conforme requer a legislação (Resolução Nº 292, de 8 de junho de 1999 - Disciplina a área temática especial “pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior”). No documento projeto de pesquisa apresentado à FAPESB indica que o projeto tem origem e execução no HUPES/UFBA e diz em sua folha de apresentação representar continuidade de investigações anteriores. Em conclusão, os objetivos são extremamente relevantes e a pesquisa é proposta sob bases éticas em grupo de pesquisa com larga documentação de respeito ao indivíduo de pesquisa. **Extensão de protocolos aprovados pelo CEP e/ou CONEP. Protocolo Aprovado.**

Salvador, 25 de fevereiro de 2011

Professor, Doutor Eduardo Martins Netto
 Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

Recebido em

01/03/2011

Achélea Cândida Lisboa Bittencourt

Dr^a Achiléa Cândida Lisboa Bittencourt
 Creneb 1254
 Professora adjunta da UFBA

Maria de Fátima
 Dr^a Maria de Fátima Pinheiro
 CREMEB 6707
 CPF 109 910 444



COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
JORG0003460, IIR00004123 June 30, 2012 – January 31, 2014
Assurance FWAD0002471, May 31, 2011 – February 08, 2014

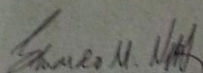
Rua do Comércio, nº 137 – Nazaré Cep: 40.005-150 – Salvador-Bahia
Brasil – (71) 3283-9210/9212 e-mail: cepmco@ufba.br;cepimco@ufba.br

PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 13/2013

Para análise e deliberação deste Institucional o Professor, Doutor, Maria de Fátima Santos Paím, Pesquisadora Responsável pelo Projeto de Pesquisa “*Patogênese das doenças associadas ao HTLV-1 na infância e adolescência*”, aprovado em 25 de Fevereiro de 2011, através do Parecer/Resolução Nº 011/2011, encaminhou, em Março de 2013, a “*Emenda: Termos de Consentimento Livre e Esclarecido; Termos de Consentimento Livre e Esclarecido com alterações marcadas*”.

Inexistindo nas proposições conflitos administrativo, processual e ético que contra-indiquem as incorporações pretendidas e a conseqüente continuidade da pesquisa, ficam os mesmos aprovados por esta Instância.

Salvador, 10 de Abril de 2013.


Professor, Doutor Eduardo Martins Netto
Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observação importante. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução Aditiva e nas “Recomendações Adicionais” apenas, bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).