



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

DANIELE PIAI OZORES

**PREVALÊNCIA DE UVEÍTES EM PACIENTES INFECTADOS PELO HTLV-1 NO
CENTRO DE REFERÊNCIA PARA HTLV EM SALVADOR, BRASIL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Salvador- BA
2023**

DANIELE PIAI OZORES

**PREVALÊNCIA DE UVEÍTES EM PACIENTES HTLV-1 NO CENTRO DE
REFERÊNCIA PARA HTLV EM SALVADOR, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Humana como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana

Orientadora: Prof. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi

Co-orientadora: Regina Rathsam Pinheiro

**Salvador- BA
2023**

DANIELE PIAI OZORES

“PREVALÊNCIA DE UVEÍTES EM PACIENTES HTLV-1 NO CENTRO DE REFERÊNCIA PARA HTLV EM SALVADOR, BRASIL”

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 18 de maio de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Carolina Rosadas, de Oliveira
Doutora em Medicina
Imperial College London, IC

Dr. Bruno Castelo Branco
Doutora em Medicina
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Prof.^a Dra. Dayse Cury de Almeida Oliveira
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

EQUIPE DA PESQUISA

Daniele Piai Ozores – Mestranda pelo programa de pós-graduação em medicina e saúde humana da Escola Bahiana de Medicina e saúde Pública – EBMSP.

Dra. Maria Fernanda Rios Grassi – Doutora em Imunologia - Université de Paris VII, Pós-doutorado na Fundação Oswaldo Cruz.

Dra. Regina Helena Rathsam Pinheiro – Doutora em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Dr. Bernardo Galvão Castro Filho – Doutor em Medicina - área de concentração Imunopatologia pela Universidade de Genebra, Suíça.

Prof. Dr. Ney Boa Sorte – Doutor em Saúde Coletiva (Epidemiologia) pelo Instituto de Saúde Coletiva (ISC).

Thessika Hialla Almeida Araújo - Doutora do Curso de Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa - PgBSMI do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz - CPqGM/FIOCRUZ.

Maurício Campos e Silva Dias – Graduando do curso de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e saúde Pública – EBMSP.

Raianne S Lima – Estagiária do curso de Oftalmologia do HCOE - Hospital de Olhos de Feira de Santana.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – (EBMSP)

Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira- (IBOPC)

Instituto Gonçalo Moniz- Fundação Oswaldo Cruz- (Fiocruz)

Hospital de Olhos de Feira de Santana- (HCOE)

RESUMO

FUNDAMENTO: A uveíte associada ao HTLV (HAU) é uma reação inflamatória do trato uveal, retina, nervo óptico e vítreo que pode levar à deterioração visual. A prevalência de HAU varia de 1,61% a 14,5% no mundo e de 1,9% a 2,85% no Brasil. **OBJETIVO:** Determinar a prevalência de uveíte em pacientes infectados e não infectados pelo HTLV-1 e descrever os tipos de uveíte e sintomas associados. **MÉTODOS:** Este foi um estudo analítico transversal para determinar a prevalência de uveíte em pacientes infectados pelo HTLV-1. Os pacientes foram recrutados na Bahia, Brasil, região considerada endêmica para infecção pelo HTLV-1. Foram analisados indivíduos infectados e não infectados pelo HTLV-1 (grupo de comparação) que realizaram exame oftalmológico para diagnóstico de uveíte no período de março de 2019 a junho de 2021. Os pacientes foram selecionados no centro de referência para HTLV (infectados) e no ambulatório de oftalmologia (grupo não infectados). Todos os pacientes foram examinados pelo mesmo oftalmologista de acordo com o mesmo protocolo. Taxas de prevalência (RPs) foram calculadas. **RESULTADOS:** 168 pacientes infectados pelo HTLV-1 (examinados consecutivamente) e 410 pacientes não infectados pelo HTLV-1 (selecionados aleatoriamente, randomizados) foram incluídos. A proporção de mulheres foi de 82,1% no grupo infectado e de 64,4% no grupo não infectado ($p < 0,001$). A média de idade dos infectados e não infectados foi de 53,2 e 62,8, respectivamente ($p < 0,001$). A prevalência de uveíte em pacientes infectados pelo HTLV-1 foi de 7,14% e a prevalência em pacientes não infectados pelo HTLV-1 foi de 0,73% (RP=9,76; IC95%:2,79-34,15; $p < 0,01$). A uveíte intermediária bilateral associada a sintomas de distúrbios visuais e moscas volantes foi mais comum em pacientes infectados, enquanto a uveíte anterior unilateral associada a sintomas de embaçamento e dor ocular foi mais comum no grupo não infectado. **CONCLUSÃO:** A prevalência de uveíte em pacientes com HTLV-1 se mostrou muito maior do que nos pacientes não infectados. Os pacientes com HAU eram em sua maioria assintomáticos, com uveíte de apresentação intermediária e bilateral.

Palavras-chave: Uveíte HTLV-1 (HAU); Tipos de uveíte HAU; Área endêmica; Prevalência; Sintomas.

ABSTRACT

BACKGROUND: HTLV-1-associated uveitis (HAU) is an inflammatory reaction of uveal tract, retina, optic nerve and vitreous that can lead to vision impairment. The worldwide prevalence of HAU varies widely. **OBJECTIVE:** To determine the prevalence of uveitis in patients infected and not infected by HTLV-1 from Salvador, Bahia-Brazil, and describe uveitis type and associated symptoms. **METHODS:** Cross-sectional analytical study to determine the prevalence of uveitis in HTLV-1-infected patients recruited in Bahia, Brazil, a region considered endemic for HTLV-1. Patients were enrolled at a local reference center for HTLV (infected) and at an outpatient ophthalmology clinic (noninfected group). All patients were examined by the same ophthalmologist following a single protocol. Prevalence ratios (PR) were calculated. **RESULTS:** A total of 168 consecutively examined HTLV-1-infected patients and 410 noninfected patients (randomly selected) were included. Females predominated (82.1%) in the HTLV-1-infected group (versus 64.4% in the uninfected group) ($p < 0.001$). The mean age of infected and uninfected patients was 53.2 and 62.8 years, respectively ($p < 0.001$). The prevalence of uveitis in HTLV-1⁺ and HTLV-1⁻ patients was 7.14% and 0.73%, respectively (PR=9.76; 95CI%:2.79-34.15; $p < 0.01$). Bilateral intermediate uveitis, associated with symptoms including visual disturbances and floaters, was most commonly identified in the HTLV-1-infected patients, whereas unilateral anterior uveitis, in association with symptoms such as blurring and ocular pain, was more common in the uninfected group. **CONCLUSION:** The prevalence of uveitis in patients with HTLV-1 was markedly higher than in uninfected subjects. HAU patients were mostly asymptomatic and exhibited bilateral presentation, with uveitis more frequently localized in the intermediate chamber.

Keywords: HTLV-1 Uveitis (HAU); Types of HAU uveitis; Endemic area; Prevalence; Symptoms.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADAB	Ambulatório Docente Assistencial (ADAB) na Unidade Acadêmica de Brotas
ATL	<i>Adult T-cell Leukemia</i> (Leucemia de células T do Adulto)
ATLL	Leucemia-linfoma de células T do adulto
BAV	Baixa acuidade visual
CCS	Ceratoconjuntivite seca
CHTLV	Centro de Atendimento ao portador de HTLV
CHTLV	centro de HTLV da EBMSP / FBDC / FIOCRUZ
CMV	Citomegalovírus
CPV	Carga Proviral
CTL	<i>Cytotoxic T Lymphocytes</i> (Linfócitos T Citotóxicos)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Ensaio imunoenzimático)
FAN	Fator Antinuclear
FBDC	Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências
FIOCRUZ	Instituto Gonçalo Moniz - Fundação Oswaldo Cruz
FR	Fator Reumatóide
HAM	<i>HTLV Associated Myelopathy</i> (Mielopatia Associada ao HTLV)
HAU	Uveíte Associada ao HTLV
HCOE	Hospital de Olhos de Feira de Santana
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HTLV	<i>Human T Lymphotropic Virus</i> (Vírus Linfotrópico de Células T humana)
IBOPC	Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira
IFN- gama	Interferon Gama
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
LLcTA	Leucemia/ Linfoma de células T do Adulto
OD	Olho Direito
OE	Olho Esquerdo

PBMC	<i>Peripheral Blood-Mononuclear Cells</i> (Células Mononucleares Periféricas)
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PIO	Pressao intraocular
RNA	Ácido ribonucleico
T BUT	<i>Tear Break Up Time</i> (Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- alfa	(<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>) Fator de necrose tumoral alfa
TSP/HAM	Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1
TSP	<i>Tropical Spastic Paraparesias</i> (Paraparesia Espástica Tropical)
WB	Western Blot

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Precipitados ceráticos endoteliais (seta preta) e reação de câmara anterior (setas amarelas) e em pacientes com HTLV-1 (exame biomicroscópico com lâmpada de fenda anterior). (Pacientes 11 e 1, respectivamente).34
- Figura 2** - Exame de biomicroscopia anterior com lâmpada de fenda (A) e ultrassonografia ocular (B) mostrando células vítreas características de uveíte intermediária ativa em paciente HTLV-1. (Paciente 3).35
- Figura 3** - Papiledema em paciente com HTLV-1 em retinografia (A), tomografia de coerência óptica (B) e angiofluoresceinografia (C). (Paciente 2).35
- Figura 4** - Olho direito com mácula normal (imagem A) e olho esquerdo com exame anormal (imagem B). Edema macular (seta preta e branca) e membrana epirretiniana (seta vermelha) em paciente HTLV-1 (tomografia de coerência óptica).(Paciente 4).36

TABELAS

Tabela 1 - Comparação das características da população.....	30
Tabela 2 - Prevalência de uveíte em pacientes infectados pelo HTLV-1 e controles não infectados.....	31
Tabela 3 - Características da uveíte associada ao HTLV-1 e uveíte em indivíduos não infectados.....	32
Tabela 4 - Características dos pacientes infectados pelo HTLV-1 com diagnóstico de uveíte associada ao HTLV (HAU)	33

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo primário	14
2.2	Objetivos secundários	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1	Uveíte	15
3.2	HTLV-1	15
3.2.1	Epidemiologia.....	15
3.2.2	Infecção pelo HTLV-1	16
3.2.3	Vias de Transmissão.....	17
3.2.4	Carga proviral	17
3.2.5	Manifestações oculares do HTLV-1.....	18
3.2.6	Uveíte associada ao HTLV-1	19
4	MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1	Desenho de estudo e população	21
4.2	Cálculo amostral	21
4.3	Local e população do estudo	22
4.4	Diagnóstico de infecção por HTLV-1	23
4.5	Crítérios de inclusão	23
4.6	Crítérios de exclusão	23
4.7	Termo de Consentimento	24
4.8	Avaliação Oftalmológica	24
4.9	Análise Estatística	28
5	ASPECTOS ÉTICOS	299
6	RESULTADOS	30
7	DISCUSSÃO	377
8	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	APÊNDICES	46
	ANEXO	67

1 INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano isolado ¹, sendo associado ao desenvolvimento de doenças e como a leucemia-linfoma de células T do adulto (ATLL); a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM /TSP), dermatite infecciosa e a uveíte associada ao HTLV (HAU) ²⁻⁵. Estima-se que 5 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo, principalmente no Japão, Caribe, partes do continente africano e América do Sul, consideradas áreas endêmicas ⁶.

No Brasil, a prevalência do HTLV-1 varia de acordo com as regiões geográficas sendo as maiores prevalências encontradas no Norte e Nordeste e as menores no Sul e Sudeste do país. O estado da Bahia no Nordeste é considerado uma importante área endêmica de infecção pelo HTLV-1, com aproximadamente 130.000 pessoas infectadas com o vírus ⁷.

Na capital do estado, Salvador, um estudo populacional estimou 40.000 indivíduos infectados pelo HTLV -1, com uma prevalência de 1,7% ⁸.

Os linfócitos T CD4+ são as principais células alvo da infecção pelo HTLV-1. Após a infecção o vírus integra o genoma da célula hospedeira, induzindo uma infecção persistente. Isto resulta em uma proliferação espontânea dos linfócitos T, a ativação dessas células e uma intensa produção de citocinas inflamatórias do tipo Th1 (IFN-gama, TNF-alfa). A carga proviral do HTLV-1 (quantidade de vírus integrado ao genoma da célula) está associado ao desenvolvimento das doenças associadas ao HTLV-1, principalmente a HAM/TSP ⁹ e a ativação da resposta imune ¹⁰.

A uveíte é uma reação inflamatória do trato uveal, retina, nervo óptico e o corpo vítreo que pode acarretar deterioração da visão ¹¹⁻¹⁵. O diagnóstico da uveíte é feito através de um exame oftalmológico completo incluindo biomicroscopia anterior, posterior e mapeamento de retina. Quanto à etiologia elas são classificadas de acordo com a causa do processo inflamatório. Podem estar associadas a doenças sistêmicas/autoimunes, associadas a processos infecciosos (bactérias, fungos, vírus, protozoários, verminoses) ou serem idiopáticas¹³.

A primeira evidência indicando a associação entre HTLV-1 e uveítes idiopáticas foi documentada em 1992 por Mochizuki e colaboradores que detectaram a presença de DNA

proviral e RNA do HTLV-1 em tecidos oculares e em clones de células –T derivadas do humor aquoso de pacientes infectados. No Japão, a prevalência de HTLV-1 em pacientes com uveítes idiopáticas varia de 8% a 44,8%¹⁶. Estudos realizados em pacientes com uveítes idiopáticas no Japão (Southern Kyushu), identificaram uma prevalência de HTLV1 de 17,1%. Pinheiro e colaboradores (1996) avaliaram 55 pacientes em Minas Gerais com uveítes idiopáticas e confirmaram uma positividade para HTLV-1 de 3,6%¹⁷. Na Martinica, outra região endêmica da infecção, Merle e colaboradores (2002), ao estudarem 200 pacientes portadores de HTLV-1 encontraram uma prevalência de 14,5 % de uveítes¹⁸. Em Buenos Aires, Argentina, Pineda e colaboradores (2019), estudaram 124 pacientes portadores HTLV-1 e encontram uma prevalência de 1.61% de uveítes¹⁹.

Os estudos realizados no Brasil para avaliar a prevalência de uveítes em indivíduos infectados pelo HTLV-1 indicam menores taxas às descritas em outros países. Yamamoto e colaboradores (1999) encontraram 2,85% de uveítes em 105 portadores de HTLV-1 na cidade de São Paulo²⁰. No Rio de Janeiro em 2000, Soares e colaboradores ao estudarem 72 pacientes infectados pelo HTLV-1 encontraram uma prevalência de uveíte de 2,78%²¹. Em 2006, Pinheiro e colaboradores em Minas Gerais, ao estudarem 262 pacientes HTLV-1 positivos, estimaram uma prevalência de uveítes por HTLV-1 em 1,90% dos indivíduos²². Posteriormente, na cidade de Salvador, Rathsam-Pinheiro (2009) estudou 140 pacientes portadores do HTLV-1 e observou 2,85% de pacientes com uveítes²³.

No Japão, a maioria dos estudos relatou a prevalência de HTLV-1 em pacientes com uveíte idiopática^{16,24}. Poucos estudos determinaram a prevalência de uveíte em portadores de HTLV-1(HAU) em todo o mundo, com taxas variando de 1,60% em Buenos Aires a 14,5% na Martinica^{19,25}. No Brasil, quatro estudos encontraram HAU com variação 1,90% a 2,85% dos pacientes²⁰⁻²³. No entanto, estudos sobre a prevalência de HAU consideram apenas parcialmente os achados oftalmológicos relevantes, muitos não fazem diagnóstico diferencial de uveíte; além disso, poucos estudos incluíram um grupo controle não infectado pelo HTLV-1²¹⁻²³

O presente estudo procurou determinar a prevalência de HAU no Centro de Referência para HTLV na cidade de Salvador, capital do estado da Bahia, uma área endêmica para HTLV-1 no Brasil, bem como descrever os tipos de uveíte quanto a localização, lateralidade e sintomas

associados identificados em ambos os casos de pacientes infectados e não infectados pelo HTLV -1.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Determinar a prevalência de uveítes em pacientes infectados pelo HTLV-1 no Centro de Referência para HTLV, na cidade de Salvador e em pacientes não infectados pelo HTLV-1 (controles).

2.2 Objetivos secundários

- Descrever os tipos de uveítes quanto à sua localização (anterior, média e posterior), lateralidade e sintomas em pacientes infectados e não infectados (controles) pelo HTLV-1.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Uveíte

A uveíte é uma reação inflamatória do trato uveal, retina, nervo óptico e o corpo vítreo que pode acarretar deterioração da visão¹¹⁻¹⁵. Uveítes são responsáveis por 10% dos casos de deficiência visual e por 35% dos casos de baixa visual ou cegueira^{14,15}.

Quanto à etiologia elas são classificadas de acordo com a causa do processo inflamatório. Podem estar associadas a doenças sistêmicas/autoimunes, associadas a processos infecciosos (bactérias, fungos, vírus, protozoários, verminoses) ou serem idiopáticas¹³. Doenças infecciosas como toxoplasmose, toxocaríase, herpes simples, herpes zoster, citomegalovírus, rubéola, HIV, Zika vírus, Dengue e Chikungunya, sífilis e tuberculose podem induzir uveíte e devem ser investigados^{13,24,25}. De acordo com a localização do processo inflamatório as uveítes são classificadas em anterior, intermediária, posterior e pan-uveíte. Essa classificação anatômica utilizada é baseada no *International Uveitis Study Group*, que divide as uveítes em anterior, intermediária, posterior e panuveíte¹¹. Clinicamente as uveítes classificam-se em agudas e crônicas segundo a apresentação e duração do processo. As uveítes agudas tem início súbito e persistem por oito semanas ou menos. Já as crônicas têm início insidioso podendo ser assintomáticas, persistem por mais de três meses.

3.2 HTLV-1

3.2.1 Epidemiologia

O HTLV-1 é um vírus que pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretroviridae* e ao gênero *Deltaretrovirus*. Foi primeiro identificado de uma linhagem de células linfoblastoides provenientes de um paciente com linfoma cutâneo de células T¹. O vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus a ser isolado em seres humanos, de um paciente portador de linfoma, nos Estados Unidos¹. Há controvérsias em relação à origem do vírus, porém foi sugerido que a infecção pelos HTLV-1 e HTLV-2 em humanos se originou na África, sendo levado para a América através do tráfico de escravos e, para Japão, por tripulações portuguesas. Outros relatos sugerem que o HTLV já estava presente em pessoas que viviam no

Japão desde a pré-história^{26,27}, e em múmias pré-colombianas, na região dos Andes, na América do Sul²⁸⁻³⁰.

Estima-se que 5 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo, principalmente no Japão, Caribe, partes do continente Africano e América do Sul, que são consideradas áreas endêmicas⁶.

O HTLV-1 foi detectado pela primeira vez no Brasil em imigrantes japoneses em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, em 1986³¹. No Brasil, a prevalência do HTLV-1 varia de acordo com as regiões geográficas sendo as maiores prevalências encontradas no Norte e Nordeste e as menores no Sul e Sudeste do país. O estado da Bahia no Nordeste é considerado uma importante área endêmica de infecção pelo HTLV-1, com aproximadamente 130.000 pessoas infectadas com o vírus⁷. Na capital do estado, Salvador, um estudo populacional estimou 40.000 indivíduos infectados pelo HTLV -1, com uma prevalência de 1,7%⁸.

3.2.2 Infecção pelo HTLV-1

O vírus linfotrófico humano tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano isolado¹, sendo associado ao desenvolvimento de doenças e como a leucemia-linfoma de células T do adulto (ATLL); a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM /TSP), dermatite infecciosa e a uveíte associada ao HTLV (HAU)²⁻⁵. Entretanto, 90% das pessoas permanecem em infecção assintomática e apenas 10% desenvolvem manifestações ou complicações³².

Os linfócitos T CD4+ são as principais células alvo da infecção pelo HTLV-1. Após a infecção o vírus integra o genoma da célula hospedeira, induzindo uma infecção persistente. Isto resulta em uma proliferação espontânea dos linfócitos T, a ativação dessas células e uma intensa produção de citocinas inflamatórias do tipo Th1 (IFN-gama, TNF-alfa). A carga proviral do HTLV-1 (quantidade de vírus integrado ao genoma da célula) está associado ao desenvolvimento das doenças associadas ao HTLV-1, principalmente a HAM/TSP³³ e a ativação da resposta imune¹⁰. A patogênese da HAU pode ser explicada pelo rompimento da barreira hemato-ocular por células T infectadas pelo HTLV-1, levando assim à inflamação intraocular^{34,35}. A produção de citocinas inflamatórias induzida por células T infectadas pelo HTLV-1, como IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-8, IL-10, TNF- α e GM-CSF, produz um ambiente

inflamatório intraocular em pacientes com uveíte³⁶. Tal inflamação leva à opacificação vítrea e vasculite retiniana^{37,38} que se manifesta como sintomas diversos, incluindo visão nebulosa, moscas volantes, visão turva, hiperemia ocular, dor ocular e fotofobia, bem como perda da visão³⁹. A vasculite retiniana, conhecida como vazamento vascular, pode prejudicar a função retiniana e levar à deficiência visual. Células infiltrantes, incluindo células infectadas pelo HTLV-1 e células inflamatórias que podem danificar os tecidos intraoculares, foram detectadas na câmara anterior e no vítreo em até metade dos pacientes afetados e podem levar à perda irreversível da visão³⁹⁻⁴¹.

3.2.3 Vias de Transmissão

A transmissão do HTLV-1 pode ocorrer por 3 vias: via perinatal ou vertical (mãe para o filho); via sexual e via parenteral (transfusão de sangue contaminado e/ou compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas).

A transmissão vertical pode ocorrer por três vias: transplacentária ou hematogênica, durante o trabalho de parto e pelo aleitamento materno. Esse último tem sido demonstrado ser o principal fator de contaminação dos recém-nascidos⁴². A taxa de soroconversão pela amamentação é de cerca de 20% e está relacionado com o tempo de aleitamento⁴³. Estudos no Japão, mostram uma redução de 80% da transmissão do vírus com a suspensão do aleitamento materno⁴³.

A transmissão heterossexual também é uma importante via de contaminação pelo HTLV-1, sendo mais frequente dos homens para a mulheres. Estudos têm demonstrado que num período de 10 anos de relacionamento conjugal, a eficiência de transmissão é 60% do homem para a mulher, enquanto no sentido inverso é apenas de 0,4%⁴⁴.

A transmissão parenteral do HTLV-1 pode ocorrer durante a transfusão de células do sangue infectadas e no compartilhamento de seringas ou agulhas contaminadas pelo vírus⁴⁵.

3.2.4 Carga proviral

A carga proviral indica a quantidade de células mononucleares do sangue periférico, PBMCs, que carregam uma cópia integral do DNA viral. Acredita-se que a CPV do HTLV-1 exerça um papel importante no desenvolvimento de patologias nos portadores do vírus. Foi demonstrado

que a alta carga proviral do HTLV-1 pode exacerbar a resposta inflamatória em indivíduos infectados pelo HTLV-1 e está associada à HAM/TSP^{19,33,46}, CCS⁴⁷ e HAU^{22,48,49}, existem evidências de que também esteja associada a outras patologias nos portadores de HTLV-1, como dermatite infecciosa⁵⁰, ATL⁵¹, artrite reumatóide e outras doenças do tecido conectivo⁵². Embora a carga proviral, por si só, não seja suficiente para causar doença, ela foi considerada um marcador útil no monitoramento de ensaios terapêuticos⁴⁶.

3.2.5 Manifestações oculares do HTLV-1

Nas últimas décadas, foi percebido uma relação entre a infecção por HTLV-1 e diversas manifestações oculares.⁵³ Pacientes infectados apresentavam uveíte, Ceratoconjuntivite Seca, ceratite intersticial, Neurite Óptica e Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATLL). Nos pacientes com uveíte, opacidade vítrea, vasculite retiniana e exsudato algodonoso aparentemente de origem idiopático, o HTLV-1 é uma possível etiologia a ser investigada.⁵⁴ Na Martinica, região endêmica da infecção, Merle e colaboradores (2002), ao estudarem 200 pacientes portadores de HTLV-1 encontraram uma prevalência de 14,5 % de uveítes, 37% de ceratoconjuntivites seca e 10% com alterações corneanas em pacientes assintomáticos e portadores de HAM/TSP ou ATLL²⁵. Em Buenos Aires, Argentina, Pineda e colaboradores (2019), estudaram 124 pacientes portadores HTLV-1 e encontram uma prevalência de 1.61% de uveítes¹⁹. Na cidade de São Paulo, Yamamoto e colaboradores (1999) encontraram 2,85% de uveítes e 3,4% de ceratoconjuntivite seca em 105 portadores de HTLV²⁰. No Rio de Janeiro, em 2000, Soares e colaboradores, ao estudarem 72 pacientes infectados pelo HTLV-1, encontraram uma prevalência de uveíte de 2,78%. Dos 72 pacientes, 17 eram portadores HAM/TSP, que apresentavam manifestações oculares, como uveítes (11,8%), vasculites retinianas (11,8%), opacidades vítreas (5,9%) e ceratite intersticial (5,9%). Dos 72 pacientes, 55 eram assintomáticos (não HAM/TSP), e apresentavam de vasculites retinianas (8%), exsudatos algodonosos (1,8%) e de ceratite numular (1,8 %), sem relatos de uveítes²¹. Em 2006, Pinheiro e colaboradores em Minas Gerais, ao estudarem 262 pacientes HTLV-1 positivos, estimaram uma prevalência de 54,5% de ceratoconjuntivites seca em pacientes com HAM/TSP e 20,3% de ceratoconjuntivites seca em portadores assintomáticos do vírus. As uveítes por HTLV-1 estavam presentes em apenas 1,90% dos indivíduos. Dos 262 indivíduos, 207 era não HAM/TSP (assintomáticos) e 55 eram HAM/TSP, sendo encontrados um total de 5 casos de uveítes. Nos assintomáticos foram encontrados 4 casos de uveítes 4/207 (1,93%) e nos HAM/TSP foi encontrado 1 caso de uveíte 1/55 (1,82%).²² Posteriormente, na cidade de

Salvador, Rathsam-Pinheiro (2009) estudou 140 pacientes portadores do HTLV-1 e observou 2,85% de pacientes com uveítes, 36,4% de ceratoconjuntivite seca e 15,7% de opacidades corneanas ²³.

3.2.6 Uveíte associada ao HTLV-1

A primeira evidência indicando a associação entre HTLV-1 e uveítes idiopáticas foi documentada em 1992 por Mochizuki e colaboradores que detectaram a presença de DNA proviral e RNA do HTLV-1 em tecidos oculares e em clones de células-T derivadas do humor aquoso de pacientes infectados.

No Japão, a prevalência de HTLV-1 em pacientes com uveítes idiopáticas varia de 8% a 44,8% ¹⁶. Estudos realizados em pacientes com uveítes idiopáticas no Japão (Southern Kyushu), identificaram uma prevalência de HTLV-1 de 17,1%. Assim como o HTLV-1, a toxoplasmose e a tuberculose estavam entre as três maiores causas de uveítes endêmicas no país ²⁴. A maioria das uveítes no HTLV-1 (HUA) era intermediária, com moderada a intensa opacidade vítrea, acompanhada de irite e suave vasculite retiniana e ausência de lesões retinocoroideanas ⁵⁵. Pinheiro e colaboradores (1996) avaliaram 55 pacientes em Minas Gerais com uveítes idiopáticas e confirmaram uma positividade para HTLV-1 de 3,6% ¹⁷.

Nos pacientes com uveíte associado ao HTLV-1, a uveíte intermediária estava presente em 51% dos casos, a uveíte anterior está presente em 38,2%, a uveíte posterior em 5,4%, a esclerite posterior em 3,6% e a uveíte difusa em 1,8% dos casos, afetando na maioria mulheres acima de 40 anos. ¹⁷ O início súbito de moscas volantes e visão embaçada geralmente indicam uma uveíte intermediária, bastante comum na UAH. ⁵⁶

O diagnóstico é baseado na presença de uveíte em pacientes com sorologia positiva para HTLV-1 e na exclusão de outras etiologias, sendo importante o diagnóstico diferencial. ⁵⁷ Uma vez diagnosticada, a uveíte associada ao HTLV-1 pode ser tratada com uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos, e os corticoides intravítreos mostraram ótimo resultado no desmame na terapia sistêmica. ⁵⁷ Entretanto, há recidiva em mais de 60% dos pacientes. ⁵⁸

No Japão, a maioria dos estudos relatou a prevalência de HTLV-1 em pacientes com uveíte idiopática ^{16,24}. Poucos estudos determinaram a prevalência de uveíte em portadores de HTLV-1(HAU) em todo o mundo, com taxas variando de 1,60% em Buenos Aires a 14,5% na

Martinica ^{19,25}. No Brasil, quatro estudos encontraram HAU com variação 1,90% a 2,85% dos pacientes ²⁰⁻²³. Na Martinica, Em Buenos Aires, Argentina, Pineda e colaboradores (2019), estudaram 124 pacientes portadores HTLV-1 e encontram uma prevalência de 1.61% de uveítes ¹⁹.Merle e colaboradores (2002), ao estudarem 200 pacientes portadores de HTLV-1 encontraram uma prevalência de 14,5 % de uveítes. No Brasil, Yamamoto e colaboradores (1999) encontraram 2,85% de uveítes em 105 portadores de HTLV-1 na cidade de São Paulo ²⁰. No Rio de Janeiro em 2000, Soares e colaboradores ao estudarem 72 pacientes infectados pelo HTLV-1 encontraram uma prevalência de uveíte de 2.78% ²¹. Em 2006, Pinheiro e colaboradores em Minas Gerais, ao estudarem 262 pacientes HTLV-1 positivos, encontraram uma prevalência de uveíte de 1,90% ²². Posteriormente, na cidade de Salvador, Rathsam-Pinheiro (2009) estudou 140 pacientes portadores do HTLV-1 e observou 2,85% de pacientes com uveítes ²³. Na maioria desses casos a uveíte se manifestou com embaçamento visual ou moscas volantes e assintomáticas eventualmente.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo e população

Trata-se de um estudo corte transversal, analítico, para avaliar a prevalência de uveítes em pacientes infectados pelo HTLV-1. Para tal, foram avaliados dois grupos: expostos (infectados pelo HTLV-1) e não exposto (não infectados, grupo controle). Para o grupo HTLV-1 infectado foram incluídos todos os pacientes atendidos sequencialmente, que realizaram exame oftalmológico no Centro Integrativo e Multidisciplinar de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV/EBMSP) ⁵⁹ em Salvador, no período de março de 2019 a junho de 2021. Esse número foi de 168 pacientes. O grupo comparativo de indivíduos não infectados pelo HTLV-1, foi constituído de pacientes atendidos no Ambulatório de Oftalmologia do HCOE- Hospital de Olhos em Feira de Santana, Bahia no mesmo período (de março de 2019 a junho de 2021). Os pacientes desse grupo foram selecionados de forma randômica (utilizando o programa randomize.org). Esse número foi de 410 pacientes.

O diagnóstico de uveíte foi feito observando-se o exame oftalmológico detalhado: parte anterior, média e posterior do olho para a presença de reação inflamatória, células, vasculites, para se identificar quadro ativo ou sequelar. Após determinação das prevalências (infectados e não infectados), foram descritos os tipos de uveítes (anterior, média ou posterior), bilateralidade, sintomatologia entre os grupos infectados e não infectados pelo HTLV-1.

4.2 Cálculo amostral

Para calcular o tamanho da amostra, assumimos uma prevalência de uveíte de 6% em pacientes infectados pelo HTLV-1 (experiência prévia do investigador) e de 1% na população geral não infectada ^{14,15,60}. Assim, com um nível de confiança de 95% e um poder de 80% e uma proporção de pacientes não infectados para infectados de 3:1, pelo menos 118 pacientes infectados pelo HTLV e 351 pacientes não infectados deveriam ser estudados, de acordo com a fórmula proposta por Fleiss ⁶¹.

Foi feito um estudo prévio pelo investigador, onde foram avaliados 125 pacientes e foi encontrado uma prevalência de 6,34% de uveítes. Estudo esse foi citado em publicação de Galvão Castro em 2022 ⁵⁹ e foi apresentado no Webinar de HTLV mundial. ⁶² Baseado nesse

achado, maior do que o descrito anteriormente na mesma população, se resolveu ampliar a amostra e fazer essa pesquisa.

Foram avaliados 168 pacientes com HTLV (infectados) e 410 pacientes sem HTLV (não infectados).

4.3 Local e população do estudo

O estudo foi realizado em dois locais: Ambulatório de Oftalmologia do Ambulatório Docente Assistencial da EBMSP (ADAB) na Unidade Acadêmica de Brotas localizado na Rua D Joao VI, 274, Brotas, Salvador, Bahia, onde foram incluídos os pacientes infectados pelo HTLV (expostos) e no Ambulatório de Oftamologia do HCOE- Hospital de Olhos, localizado na Rua Castro Alves 1739, Kalilândia, Feira de Santana, Bahia, onde foram incluídos pacientes não infectados pelo HTLV (não expostos). No consultório de oftalmologia, foram submetidos a uma avaliação oftalmológica detalhada e exames complementares.

O ambulatório do ADAB atende rotineiramente todos os pacientes matriculados do Centro Integrativo e Multidisciplinar de Atendimento ao Portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV), atualmente representados por 2169. Estes, na sua maioria, são reavaliados anualmente. Esse atendimento é realizado em parceria com médicos do IBOPC- Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira.

Devido à complexidade das diferentes doenças associadas a esse retrovírus, torna-se necessária uma equipe de saúde multidisciplinar para cuidar das pessoas vivendo com HTLV-1 de forma integrada, em relação aos aspectos biopsicossociais. Essa assistência contempla o acolhimento, o diagnóstico laboratorial, o aconselhamento, o seguimento clínico dos portadores assintomáticos e sintomáticos, as medidas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas e de prevenção da transmissão da infecção, tanto horizontal quanto verticalmente.

O CHTLV presta esse atendimento, desde 2002, visando o bem-estar físico e mental das pessoas vivendo com HTLV, assim como dos seus familiares. Os serviços oferecidos envolvem o diagnóstico laboratorial, assistência médica, fisioterapêutica, terapia ocupacional e psicológica, assim como o aconselhamento aos familiares e cônjuges. Esses serviços são oferecidos não apenas à população de Salvador, mas também a outras cidades do Estado da Bahia, matriculados neste ambulatório com diagnóstico de HTLV-1 ⁵⁹.

4.4 Diagnóstico de infecção por HTLV-1

Anticorpos anti-HTLV-1 foram detectados por ELISA e confirmados por Western blot. Os pacientes infectados pelo HTLV-1 foram avaliados quanto à presença de mielopatia, e o diagnóstico de HAM/TSP foi feito de acordo com os critérios estabelecidos pela WHO ⁶³.

O atendimento oftalmológico foi realizado conforme descrito no Manual abaixo - item 4.6. Este exame oftalmológico é constituído de aferição da acuidade visual, refração, biomicroscopia anterior e avaliação do filme lacrimal, mediante o exame de coloração com rosa bengala, teste de Schirmer e tempo de ruptura do filme lacrimal. Os pacientes também foram submetidos à tonometria de aplanação, oftalmoscopia indireta (mapeamento de retina) e, quando necessário, exames complementares como: ultrassonografia ocular, angiofluoresceinografia, campimetria visual computadorizada e tomografia de coerência óptica.

Os dados obtidos da pesquisa foram mantidos em arquivo digital, no Centro de HTLV e Neurociência da EBMSP sob a responsabilidade do coordenador Dr. Bernardo Galvão. O sigilo dos dados é assegurado por uma senha de acesso de conhecimento do coordenador do Centro de HTLV da pesquisa e da mestrandia Daniele Piai Ozores. As cópias físicas do TLCE foram arquivadas em um armário com chaves sob a guarda do Dr. Bernardo Galvão. Cinco anos após o encerramento da pesquisa estes serão descartados de acordo com a resolução CNS 466/2012.

4.5 Critérios de inclusão

- Todos os pacientes matriculados no CHTLV/EBMSP com sorologia positiva para HTLV-1, diagnosticados pelo método de Elisa e Western Blot.
- Todos os pacientes matriculados no Ambulatório de Oftalmologia do HCOE- Hospital de Olhos.
-

4.6 Critérios de exclusão

- Pacientes que se recusarem a assinar o TCLE;
- Pacientes com sorologia positiva IgM para Toxoplasmose, Toxocaríase, Rubéola e CMV;

- Coinfecção: Sífilis, HIV, Hepatite C e B;
- Diagnóstico prévio: Doença de Crohn, Retrocolite Ulcerativa;
- Diagnóstico de Tuberculose, Espondilite Anquilosante, Doença de Bechet, Oftalmia Simpática, Harada, Sarcoidose.

4.7 Termo de Consentimento

O TCLE foi enviado para leitura e aprovação por via remota e, para aqueles com indisponibilidade de acesso remoto, a dispensa do TCLE. Muitos pacientes moram no interior do estado e não puderam retornar com facilidade ao ambulatório para assinar o TCLE. Além disso, a maioria não dispunha de computador ou impressora para assinar um TCLE digital. (Apêndice 1 e 2)

4.8 Avaliação Oftalmológica

Todos os pacientes foram submetidos ao exame oftalmológico completo.

- **Medida da Acuidade Visual com tabelas de Snellen:** foi medida mostrando ao paciente objetos de diferentes tamanhos a uma distância dos olhos de 6 metros, utilizando a tabela de Snellen. A tabela de Snellen é um quadro com letras ou símbolos de diferentes tamanhos organizados em fileiras e colunas. Com essa tabela a acuidade visual foi graduada de 20/600 a 20/20.
- **Exame Ocular Externo:** foi realizado através da inspeção e da palpação. A finalidade foi avaliar se existia alterações nas estruturas dos olhos, pálpebras e pupila. Após colocar o paciente sentado em uma cadeira foi projetado uma luz no rosto do paciente e observado: pálpebras, conjuntiva, esclera, córnea, íris e pupila. Inspeção das pálpebras: observado posição, aspecto, coloração das pálpebras e cílios. Inspeção da conjuntiva: observado se havia lacrimejamento, vermelhidão, secreção. Inspeção da córnea: analisado se a córnea estava lisa, transparente e brilhante. Inspeção da íris: observado coloração, nodulações. Inspeção da pupila: reflexo pupilar (que é o reflexo produzido pela retina quando se projeta um foco de luz no fundo de olho, com colorção normal avermelhada) e coloração da pupila que normalmente deve ser negra. Através da palpação das pálpebras e olhos se pesquisou lesões nodulares, tumorações ou sinais de creptação.

- **Refratometria:** com prescrição de lentes corretoras quando necessário. Foi realizada através de um equipamento computadorizado que mede o grau de refração (auto-refrator), com paciente sentado e o queixo apoiado em um suporte. Após essa etapa e ainda com paciente sentado, um aparelho com diversas lentes corretivas (greens) foi colocado na frente do rosto do paciente e com paciente olhando para a tabela de Snellen, era feito o teste com várias lentes corretivas até o paciente achar que estava enxergando bem a figura da tabela.
- **Biomicroscopia anterior:** exame realizado com o paciente sentado, apoiando o queixo e a testa em um suporte que mantinha a cabeça do paciente imóvel. Usando um biomicroscópio (lâmpada de fenda), foi realizado o exame da parte anterior do olho (córnea, íris, câmara anterior, cristalino e vítreo anterior). Observado na córnea: opacidades, irregularidades ou precipitados ceráticos endoteliais, esse último como indicador de reação inflamatória. Na íris observado se haviam alterações de coloração, nodulações no estroma ou no bordo pupilar, irregularidades na pupila. Na câmara anterior (espaço entre a córnea e a íris), foi investigado a presença ou ausência de reação de câmara anterior e *flare*, como um indicador de uveíte anterior. Reação de câmara anterior foi traduzida pela quantidade de células na câmara anterior. Foi quantificada essa reação de 0 a 4 cruces, onde 0 são observadas < 1 célula por campo, 0,5+ são observadas de 1 a 5 células por campo, 1+ são observadas de 6 a 15 células por campo, 2+ de 16 a 25 células por campo, 3+ de 26 a 50 células por campo e 4+ mais de 50 células por campo. *Flare* significava proteínas na câmara anterior e também é um indicador de reação inflamatória. Visualizamos através de um efeito *tindal*. Graduamos de 0 a 4+ o *flare*, onde 0 significa ausência, 1+ fraco, 2+ moderado (possível avaliar claramente detalhes da íris e do cristalino), 3+ pronunciado (possível avaliar íris e cristalino, porém com neblina), 4+ intenso (fibrina no aquoso) Essa classificação seguiu a padronização (*SUN PROTECT 2004= Standardization of uveitis nomenclature-Working Group Grading Scheme for Anterior Chamber Cells e Anterior Chamber Flare*)¹¹.
- **Fundoscopia/ mapeamento de retina:** este teste foi realizado pelo oftalmologista especialista, treinado para detecção de uveíte (exame realizado pelo pesquisador). O paciente sentado foi submetido a dilatação pupilar. Instilou-se em cada um dos olhos uma gota de colírio dilatador chamado tropicamida, por 3 vezes consecutivas e intervalo de 10 minutos e após a completa dilatação, ainda com o paciente sentado foi utilizado um oftalmoscópio binocular indireto que incidia uma luz no olho do paciente, através

de uma lente de aumento de 20 dioptrias (lente convergente de grande aumento), a fim de se analisar todas as estruturas internas do olho como: retina central e periférica, nervo óptico, vítreo e vasos sanguíneos. Através desse exame, investigou-se a presença de uveíte intermediária e posterior. Observou-se a presença de celularidade vítrea, como um indicador de uveíte intermediária, com variação de 0 a 5 cruces, onde 0 inexistem opacidades, 0,5+ traços de células, 1+mínima opacidade sendo o polo posterior claramente visível, 2+média opacidade com discreto *haze na visualização do polo posterior*, 3+. *moderada opacidade com intenso haze na visualização do polo posterior*, 4+ *acentuada opacidade com dificuldade na visualização do polo posterior e* 5+ *opacidade intensa não sendo possível visualizar o polo posterior*. Essa classificação também seguiu a padronização (*SUN 2004*)¹¹. Também foram investigadas alterações na retina como lesões focais ou difusas, lesões de coloração amarelada ou acastanhada para se afastar retinite ou retinocoroidite. Investigadas alterações nos vasos sanguíneos como embainhamento vascular como sinal de vasculite, presença de hemorragias. Investigadas alterações na área macular da retina como perda do brilho foveal, perda da depressão foveal, exsudatos duros como indicador de edema macular. Investigados aumento do brilho foveal (membrana esbranquiçada em cima da mácula) e pregueamento da mácula como indicadores de membrana epirretiniana macular. Observado também o aspecto do nervo óptico, coloração, perda do contorno do nervo óptico como indicador de papilite.

- **Tonometria de Aplanção:** esse exame foi realizado após ser instilado uma gota de colírio anestésico e uma gota de fluoresceína em cada olho do paciente. Após ser anestesiada a córnea, a pressão intraocular foi medida através de um aparelho específico chamado tonômetro de Goldman, baseando-se no contato de um instrumento à superfície da córnea.
- **Testes específicos para diagnóstico de CCS:**

-Tempo de Ruptura do Filme Lacrimal: instila-se 25µl de solução de fluoresceína a 1% no fornix inferior de cada olho, solicitando ao paciente que pisque e contando o intervalo de tempo entre o piscar e o aparecimento de um ponto seco no filme lacrimal, considerando positivo um intervalo menor que 10 segundos.

-Schirmer I sem anestesia: realizado com a introdução de uma das extremidades de uma tira milimetrada de papel de Whartman número 41 (5mm de

largura por 35mm de comprimento) no 1/3 externo do fórnice inferior da conjuntiva, observando-se em 5 minutos quantos milímetros do papel foram umidificados pela secreção lacrimal. O teste será considerado positivo (anormal) quando menos que 10mm do papel seja umedecido.

-Teste de coloração com Rosa Bengala: A solução a 1% é instilada no fórnice conjuntival inferior, precedida de anestesia tópica. Posteriormente, o número de pontos vermelhos presentes na conjuntiva nasal e lateral e na córnea são contados e graduados: 1+, cora esparsamente; 2+ cora densamente; e 3+ cora intensamente e de forma confluyente. Se a somatória das três áreas avaliadas for superior ou igual a 4+ o teste é considerado positivo segundo os critérios de Van- Bijsterveld score ⁶⁴.

A instilação de colírios como o Rosa Bengala pode provocar ardor intenso e hiperemia conjuntival nos olhos. Em casos de hiperemia e ardor, foi instilado 01gota de colírio corticóide e foi prescrito lubrificantes para melhora do desconforto ocular.

Foi considerado Ceratoconjuntivite Seca (CCS) os pacientes que ao exame oftalmológico apresentaram 2 dos 3 testes de avaliação do filme lacrimal acima descritos positivos ⁶⁴.

O diagnóstico de uveíte foi baseado em um exame oftalmológico detalhado da porção anterior, intermediária e posterior do olho para detectar a presença de reação inflamatória, células (quadro ativo ou sequelar). As classificações anatômicas foram baseadas no *International Uveitis Study Group*, que designa a uveíte em anterior, intermediária, posterior e panuveíte¹¹. O exame oftalmológico foi realizado sempre pelo mesmo oftalmologista treinado para a identificação de uveíte (pesquisador) para que se pudesse haver precisão nos achados.

Todos os pacientes, antes se serem submetidos à avaliação oftalmológica, responderam um questionário de sintomatologia ocular para se verificar a associação entre sintomas oculares e uveítes (Apêndice 3). Foi utilizado o sistema SmartDoctor da Escola Bahiana de Medicina. Nesse questionário, foram feitas as seguintes perguntas:

1. Se não apresentavam queixas oculares/assintomáticos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
2. Se a visão estava embaçada/ neblinada. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?

3. Se sentiam ardor nos olhos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
4. Se sentiam dor nos olhos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
5. Se sentiam coceira nos olhos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
6. Se a visão tinha diminuído. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
7. Se os olhos lacrimejavam. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
8. Se tinham a percepção de verem pontos se movimentando no campo de visão dos olhos (moscas volantes/ *Floaters*). Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
9. Se os olhos ficavam vermelhos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
10. Outras queixas: Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?

Os pacientes que apresentavam diagnóstico de uveíte em atividade eram encaminhados para realização de exames complementares especiais como: angiofluoresceinografia, tomografia de coerência óptica, ultrassonografia ocular e campimetria visual computadorizada quando necessário. Tais exames ajudavam na melhor caracterização da uveíte.

4.9 Análise Estatística

Os resultados foram relatados como proporções para variáveis categóricas e como média +/- desvio padrão (DP) para variáveis numéricas (contínuas). Os testes estatísticos incluíram o teste t de Student para comparação de variáveis quantitativas entre os grupos com e sem HTLV-1 e teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para comparação de proporções entre os grupos com e sem HTLV-1. Diferenças de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas. Para a análise estatística foi utilizado o software STATA, versão 13.0.

5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi realizado através do exame realizado no paciente. Não houve coleta de amostra ou intervenção nos voluntários. Os riscos envolvidos foram relacionados a privacidade de informações clínicas dos pacientes. Para minimizar esse risco, o nome dos pacientes não constou das planilhas de tabulação dos dados. Os pacientes foram identificados por códigos: aqueles infectados pelo HTLV-1 foram identificados como UV-CHTLV, seguido de um número atribuído sequencialmente de acordo com a ordem de inclusão (UV-CHTLV 001 para o primeiro até UV-CHTLV168, para o último). Para os controles não infectados (grupo não exposto), a codificação foi feita de forma semelhante, considerando-se a sigla UV-HCOE. Os dados obtidos da pesquisa, incluindo a lista de nomes e respectivos códigos foram mantidos em arquivo digital, no CHTLV/EBMSP sob a responsabilidade do coordenador Dr. Bernardo Galvão. O sigilo dos dados foi assegurado por uma senha de acesso de conhecimento do coordenador do Centro de HTLV da pesquisa e da mestrandia Daniele Piai Ozores. As cópias físicas do TLCE foram arquivadas em um armário com chaves sob a guarda do Dr. Bernardo Galvão. Cinco anos após o encerramento da pesquisa estes serão descartados de acordo com a resolução CNS 466/2012. Não houve de forma alguma, compartilhamento de e-mails ou telefones dos pacientes a parceiros comerciais para oferta de produtos e serviços. Não houve armazenamento de dados em ambiente compartilhado ou “nuvem”. Não houve benefício direto aos voluntários, no entanto, a uveíte no paciente com HTLV-1 pode estar sendo subdiagnosticada pelas características e pela forma como ela se apresenta. O não diagnóstico leva a redução da visão, muitas vezes irreversível. Acreditamos que um diagnóstico precoce e assertivo leve a uma possibilidade de tratamento precoce, com preservação e recuperação visual.

O referido projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa da EBMSP e aprovado com **CAAE 5040621.4.0000.5544**.

6 RESULTADOS

A população estudada consistiu em 168 indivíduos infectados pelo HTLV-1 e 410 pacientes não infectados que serviram como grupo controle. As características sociodemográficas e clínicas dos dois grupos são apresentadas abaixo:

Tabela 1 - Comparação das características da população

	Grupo HTLV-1	Grupo controle
População	N=168	N=410
Sexo	Feminino: 138	Feminino: 264
	Masculino: 30	Masculino: 146
Idade (anos) DP	53,2±12,5	62,8±14,5

A proporção de mulheres foi de 82,14% no grupo exposto e 64,4% no grupo não exposto (PR= 1,96; CI95% 1,38 -2,79; p<0.001). A média de idade dos expostos e não expostos foi de 53,2 e 62,8 anos de idade respectivamente (p<0,001)

A **Tabela 1 mostra que** proporção de mulheres no grupo infectado pelo HTLV-1 (82,1%) foi maior do que no grupo não infectado (64,4%), (PR= 1,96; CI95% 1,38 -2,79; p<0.001) A média de idade dos pacientes infectados e não infectados foi de 53,2±12,5 e 62,8±14,5 anos, respectivamente (p < 0,001).

No grupo de infectados pelo HTLV-1, 74,4% eram de Salvador, ao passo que no grupo não infectados 68.54% eram de Feira de Santana, ambas cidades no estado de Bahia. No grupo de infectados pelo HTLV-1 a maioria dos pacientes se autodeclararam pardos (39.29%) ou negros (38.10%).

A prevalência de uveíte em pacientes infectados pelo HTLV-1 (12/168; 7,14%) foi significativamente maior do que em indivíduos não infectados (3/410; 0,73%), RP =9,76; IC95% (2,79 - 34,15) p < 0,001). Em relação à causa da uveíte, nenhuma outra doença associada foi encontrada no grupo de pacientes HTLV-1, enquanto tuberculose e herpes simples foram encontrados em 2 pacientes no grupo não infectado. (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Prevalência de uveíte em pacientes infectados pelo HTLV-1 e controles não infectados

	Grupo HTLV-1 N=168	Grupo de controle N=410
Prevalência de uveíte (%)	7.14	0.73
Uveíte associada ao HTLV	12	0
Uveíte associada a outras doenças*	0	2*
Uveíte indeterminada	0	1

* Tuberculose e Herpes simples

A prevalência de uveíte em pacientes infectados foi de 7,14%. A prevalência em pacientes não infectados foi 0,73% (PR=9.76; CI95%:2.79-34.15; p<0.001)

A uveíte bilateral esteve presente em 66% (8/12) dos pacientes do grupo infectado, enquanto não houve paciente com uveíte bilateral no grupo controle não infectado. A uveíte intermediária (7/12; 58,3%) foi a forma mais frequente no grupo de infectados pelo HTLV-1, seguida pela uveíte anterior (3/12; 25%) e pan-uveíte (2/12; 16,7%). Em contraste, nenhum caso de uveíte intermediária nos controles não infectados pelo HTLV-1. No entanto, uveíte anterior foi observada em 2 de 3 pacientes (66,6%) e pan-uveíte em 1 de 3 (33,3%). (**Tabela 3**). Dos 12 pacientes com uveíte, apenas 1 deles (8,33%) tinha antecedente de uveíte prévia, tratando-se de um quadro de recidiva.

Em relação às principais queixas oculares dos pacientes diagnosticados com uveíte, 50% (6 de 12) dos pacientes infectados pelo HTLV-1 relataram embaçamento visual e moscas volantes, enquanto os outros seis pacientes (50%) eram assintomáticos. No grupo não infectado, todos os três pacientes relataram sintomas de embaçamento visual e dor ocular. (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Características da uveíte associada ao HTLV-1 e uveíte em indivíduos não infectados

Uveítes	Grupo HTLV-1 N=12	Grupo controle N= 3
Localização		
Anterior	3	2
Intermediária	7	0
Posterior	0	0
Pan-uveíte	2	1
Lateralidade		
Bilateral	8	0
Unilateral	4	3
Sintomas		
<i>Floaters</i>	6	0
Embaçamento visual	6	3
Dor ocular	0	3
Assintomático	6	0

Uveíte intermediária (58,3%) bilateral (66,6%) associada a embaçamento visual e moscas volantes ou assintomáticos foi mais comum em pacientes infectados. Uveíte anterior (66,6%) unilateral (100%) associada a sintomas de embaçamento e dor ocular (100%) foi mais comum no grupo não infectado

Tabela 4 - Características dos pacientes infectados pelo HTLV-1 com diagnóstico de uveíte associada ao HTLV (HAU)

ID Paciente	Sexo	Idade (anos)	HAM/TSP	Diagnóstico HTLV-1 (anos)	Tipo de uveíte	Lateralidade	CCS
1	F	58	+	<1	Panuveíte	Unilateral	+
2	F	29	+	2	Intermediária	Bilateral	+
3	F	64	+	19	Intermediária	Bilateral	-
4	F	53	+	11	Intermediária	Unilateral	-
5	F	61	+	6	Anterior	Unilateral	-
6	M	48	+	10	Intermediária	Bilateral	-
7	M	77	+	16	Anterior	Bilateral	+
8	F	49	+	3	Intermediária	Bilateral	+
9	F	53	+	16	Intermediária	Bilateral	-
10	F	54	+	3	Anterior	Unilateral	-
11	M	59	+	18	Panuveíte	Bilateral	+
12	F	69	+	22	Intermediária	Bilateral	+

A **Tabela 4** fornece uma descrição mais detalhada das 12 HAU observadas neste estudo. Todos os pacientes HAU foram diagnosticados com HAM/TSP, e 50% tinham KCS. **Cinco** (41,6%, 5 de 12) indivíduos apresentaram alterações na câmara anterior, como reação na câmara anterior, precipitados ceráticos endoteliais, sinéquias posteriores e pigmento endotelial (**Figura 1**). Na câmara posterior, foram observadas as seguintes alterações: **cinco** indivíduos (41,6%, 5 de 12) apresentaram células vítreas provavelmente devido às sequelas de uveíte intermediária, sendo **um** deles (8,3%, 1 de 12) com uma anormalidade do epitélio pigmentar da retina (**paciente 9**), e **quatro** indivíduos (33,3%, 4 de 12) apresentaram células vítreas moderadas características de uveíte intermediária ativa, sendo **um** deles (8,3%, 1 de 12) um quadro

recidivado (**Figura 2**). *Snow balls* e papiledema foram detectados em **um** paciente (8,3% 1 de 12) (**Figura 3**), que também apresentava dermatite atópica e seborreica (**paciente 2**), enquanto **outro** (8,3%, 1 de 12) apresentava edema macular e membrana epirretiniana (**Figura 4**) (**paciente 4**).

Os pacientes com diagnóstico de uveíte anterior (3 de 12) todos apresentavam quadro sequelar, sem atividade da uveíte, não sendo necessário tratamento. Dos pacientes com uveíte intermediária (7 de 12), quatro (4 de 12) apresentavam quadro sequelar e três (3 de 12) quadro em atividade (desses 3 em atividade, 1 foi considerado recidivado), sendo necessário tratamento com corticoterapia oral. Dos pacientes com panuveíte (2 de 12), um deles (1 de 12) apresentava quadro sequelar e o outro (1 de 12) apresentava quadro em atividade e foi tratado com corticoterapia tópica e oral.

Foram observadas variações de acuidade visual com correção (AVc/c) nos pacientes. Nos casos de uveíte anterior, houve variação de 20/20 parcial a 20/30. Nos casos de uveíte intermediária, houve variação de 20/20 a 20/40. Nos casos de panuveíte, houve variação de 20/25 a 20/30.

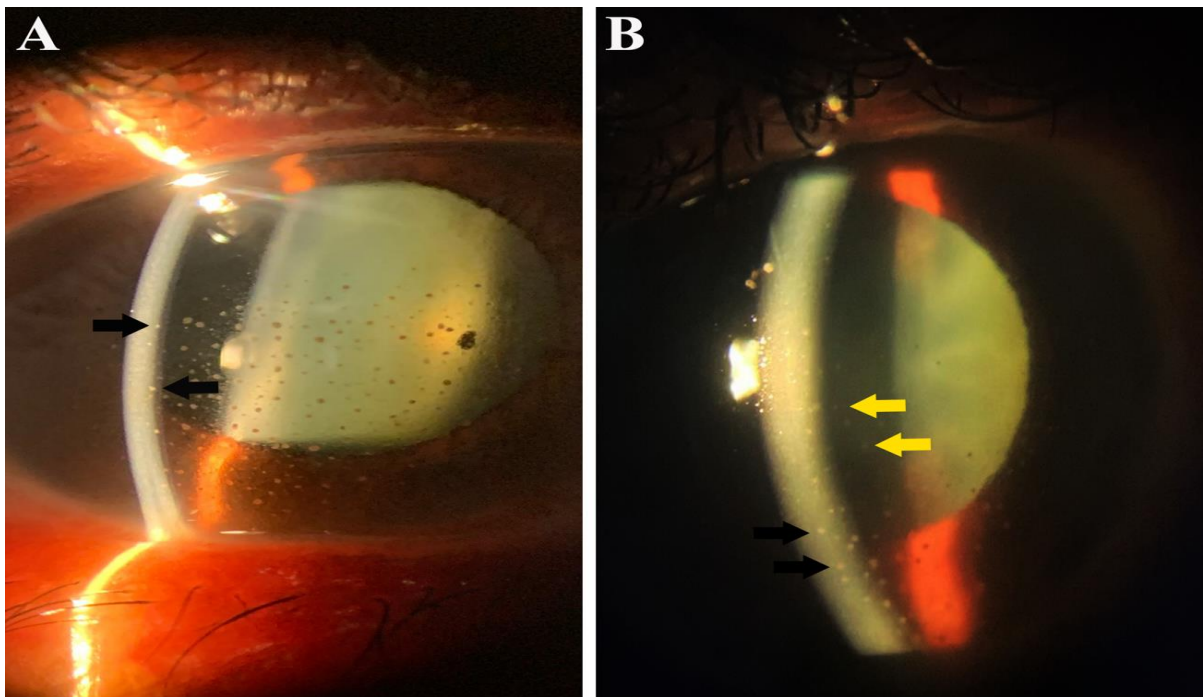


Figura 1 - Precipitados ceráticos endoteliais (seta preta) e reação de câmara anterior (setas amarelas) e em pacientes com HTLV-1 (exame biomicroscópico com lâmpada de fenda anterior). (**Pacientes 11 e 1, respectivamente**).

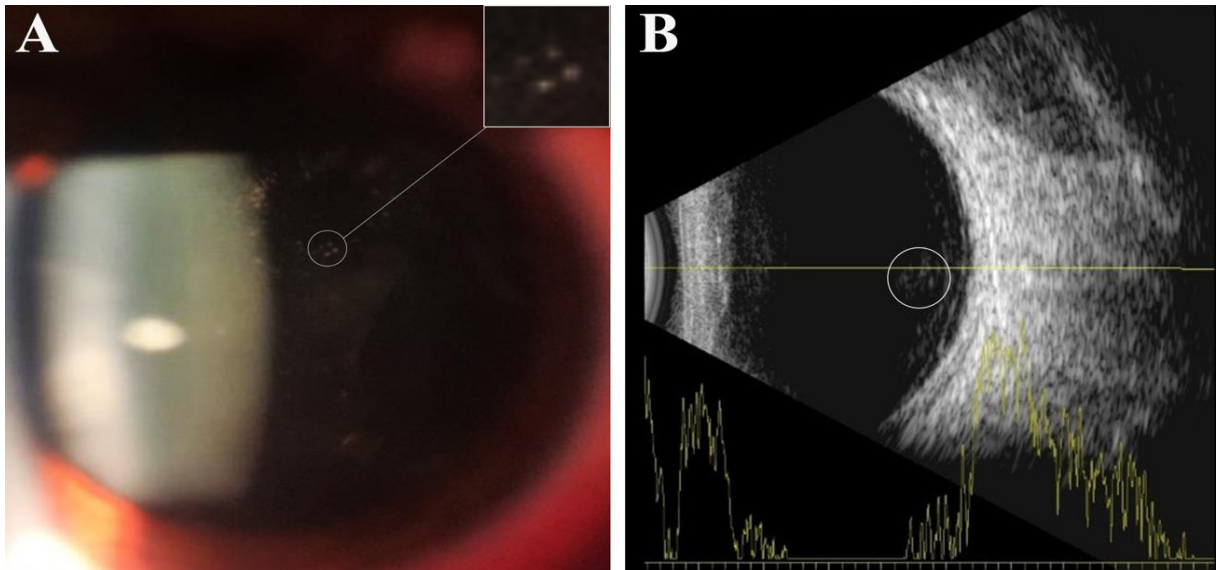


Figura 2 - Exame de biomicroscopia anterior com lâmpada de fenda (A) e ultrassonografia ocular (B) mostrando células vítreas características de uveíte intermediária ativa em paciente HTLV-1. (Paciente 3).

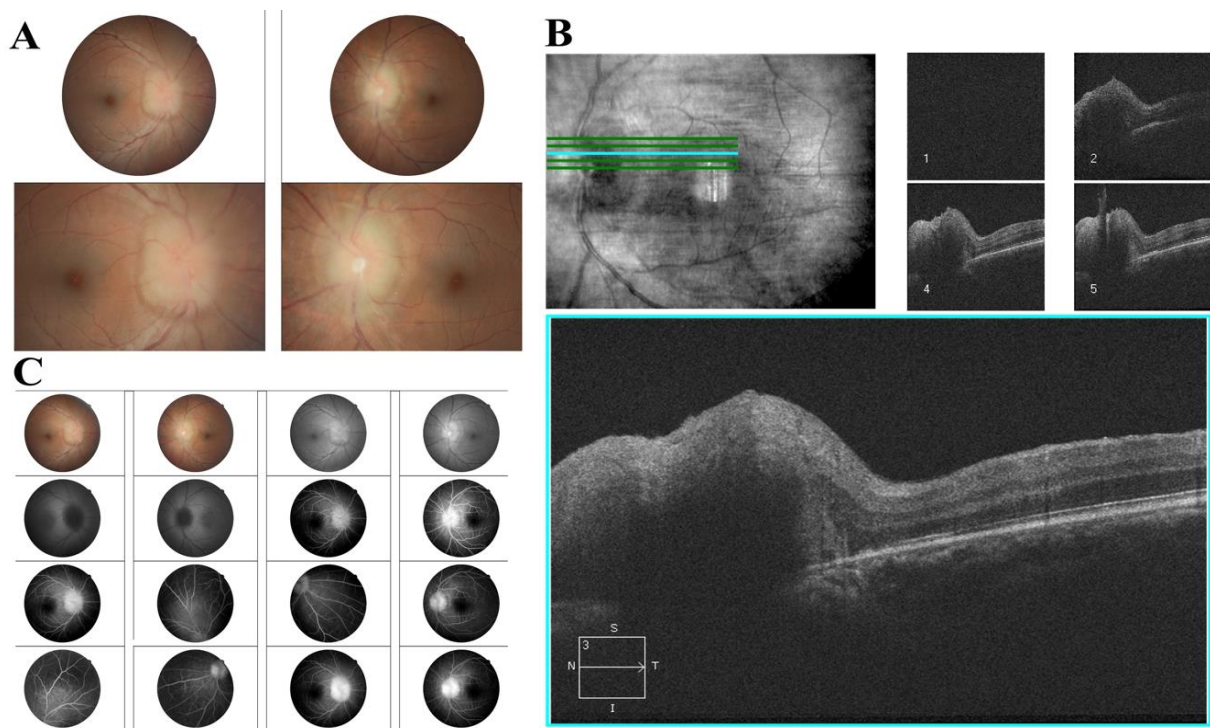


Figura 3 - Papiledema em paciente com HTLV-1 em retinografia (A), tomografia de coerência óptica (B) e angiografia (C). (Paciente 2).

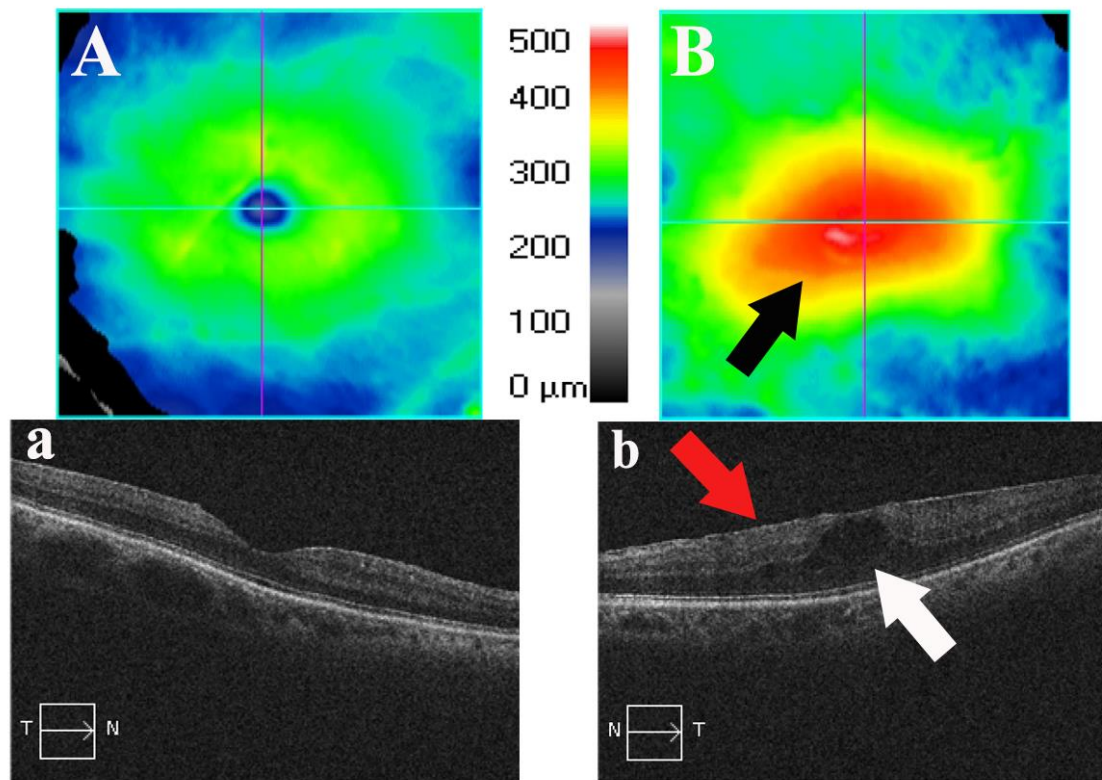


Figura 4 - Olho direito com mácula normal (imagem A) e olho esquerdo com exame anormal (imagem B). Edema macular (seta preta e branca) e membrana epirretiniana (seta vermelha) em paciente HTLV-1 (tomografia de coerência óptica).(Paciente 4).

Em relação aos três casos de uveíte identificados no grupo não infectado pelo HTLV-1, alterações da câmara anterior foram identificadas em todos os indivíduos (100%), incluindo precipitados ceráticos endoteliais e reação de câmara anterior e em um indivíduo (33,3%) com uveíte ativa, células vítreas foram observadas.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo identificou uma prevalência de uveíte quase 10 vezes maior em indivíduos infectados pelo HTLV-1 do que em indivíduos não infectados. Além disso, as características da uveíte diferiram entre indivíduos infectados e não infectados pelo HTLV-1. HAU foi principalmente bilateral, mais frequentemente localizada na câmara intermediária do olho, sendo metade dos pacientes com embaçamento visual e moscas volantes e a outra metade assintomáticos. Em contraste, a uveíte em indivíduos não infectados era unilateral, envolvia a câmara anterior do olho e estava associada a dor e embaçamento visual em todos os casos. A infecção pelo HTLV-1 foi a única causa associada à uveíte no grupo infectado, pois foram excluídos um paciente com panuveíte bilateral e doença de Crohn e outro com uveíte intermediária bilateral e infecção pelo HIV. No grupo de controle não infectado pelo HTLV-1, o herpes simples e a tuberculose foram associados à uveíte (Tabela 2). Outros estudos brasileiros investigando alterações oftalmológicas no HTLV-1 relataram uma prevalência de HAU menor (de 1,9% para 2,85%) do que a encontrada aqui (7,14%)²⁰⁻²³. No entanto, ao contrário de outros relatos^{20,21,23,25}, o presente estudo foi projetado especificamente para determinar a prevalência de HAU, e um procedimento de exame abrangente foi realizado em todos os pacientes por um único investigador treinado no diagnóstico de uveíte (pesquisador). Além disso, nossa amostra de pacientes infectados pelo HTLV-1 foi maior do que os envolvidos em outros estudos^{19-21,23}, nossa população apresentou uma idade média mais avançada que em outros estudos^{19,22,23} e todos os pacientes aqui investigados foi diagnosticado com HAM/TSP²¹⁻²³.

A prevalência de HAU em outras áreas endêmicas varia de acordo com a região geográfica. Na Martinica, HAU foi encontrada em 14,5% dos indivíduos infectados²⁵, enquanto no Japão, HAU varia de 0,4% a 17,1%, com maior prevalência observada na região sudeste, que é uma região com maior concentração de casos de HTLV-1²⁴, sugerindo uma possível relação entre desenvolvimento de HAU e fatores genéticos e/ou ambientais^{16,65}. Isso também pode explicar as diferenças na prevalência de HAU em todo o Brasil, uma vez que a Bahia é uma área endêmica para infecção pelo HTLV-1⁷.

Além disso, a via de transmissão do HTLV-1 também pode influenciar na ocorrência de HAU. Por exemplo, a transmissão sexual do HTLV-1 tem sido associada ao desenvolvimento de HAU^{34,66,67}, além da progressão da HAM/TSP⁶³. De fato, como o HTLV-1 é

predominantemente transmitido sexualmente em Salvador, capital do estado da Bahia, esse fato merece uma investigação mais aprofundada ⁶⁸.

Semelhante a outros relatos, a apresentação de HAU foi principalmente bilateral em nossos pacientes ²⁵, e localizada na câmara intermediária^{22,25}, com apresentações assintomáticas ou oligossintomáticas consistindo em embaçamento visual e moscas volantes^{20-23,25}. Alterações no segmento anterior do olho, células vítreas, edema macular, membranas epirretinianas e anormalidades na distribuição do pigmento retiniano também foram observadas, em consonância com outros relatos da literatura ^{20-23,25}. Entretanto, ao contrário da literatura, nenhuma vasculite retiniana foi identificada nos pacientes estudados atualmente²⁰⁻²². Curiosamente, papiledema foi observado em um caso com uveíte intermediária, dermatite atópica e dermatite seborreica (**Paciente 2**), o que não foi relatado em nenhum outro estudo. Até o momento, não existem relatos de que a infecção pelo HTLV-1 possa levar a um aumento da PIC (pressão intracraniana) e causar papiledema. Porém, se questiona se o processo inflamatório crônico, que ocorre no tubo neural e que leva a HAM/TSP, também poderia levar a um aumento da PIC. Existem relatos de que outras infecções virais, como a infecção pelo HIV, possam levar a um aumento da PIC por obstrução da malha aracnóide.⁶⁹ É possível que ocorra um processo semelhante na infecção pelo HTLV-1. Estudos maiores nesse sentido precisam ser aprofundados. Outra possibilidade a ser aventada seria o aumento da PIC na Paciente 2 ser idiopática, pois essa paciente era obesa, com baixa estatura e hipertensa. No entanto, diferente da maioria dos casos de PIC, apresentava uma hipertensão arterial sistêmica sob controle medicamentoso e sem sintomas de cefaleia, zumbido ou tontura.^{70,71} A paciente apresentou perda de peso, fez uso de acetazolamida e corticoide oral, com melhora do quadro do papiledema.

A alta carga proviral do HTLV-1 poderia também representar um fator responsável por exacerbar a resposta inflamatória em indivíduos infectados pelo HTLV-1, pois constitui um biomarcador para o desenvolvimento de doenças inflamatórias, como HAM/TSP ^{9,19,46}, KCS⁴⁷ e HAU ^{22,48,49}. Nesse estudo não conseguimos coletar a carga proviral na maioria dos indivíduos, mas existe a intenção futura de se fazer essa análise, por acreditarmos em sua importância e contribuição nos achados dessa pesquisa. No Japão, a HAU tem sido associada ao aparecimento precoce de HAM/TSP ²⁵. É importante ressaltar que, no presente estudo, todos os pacientes diagnosticados com HAU também apresentavam HAM/TSP.

Consideramos como pontos fortes do nosso estudo o fato de se estudar os pacientes com uveíte em um importante ambulatório especializado em HTLV na Bahia, demonstrar a prevalência de uveíte nessa população e ser um estudo de atualização de prevalência de uveíte em HTLV-1 no Brasil.

Nosso estudo é limitado pelas diferenças entre os grupos infectados e não infectados pelo HTLV-1, pois o sexo feminino predominou no grupo infectado, e a média de idade dos indivíduos infectados foi significativamente menor do que a dos indivíduos não infectados. Além disso, os pacientes infectados pelo HTLV-1 eram predominantemente residentes na cidade de Salvador, enquanto a maioria dos indivíduos não infectados residia na vizinha Feira de Santana, localizada a 100 km de Salvador. No entanto, as características sociodemográficas dos dois municípios são consideradas semelhantes em termos socioeconômicos e étnicos, como baixa escolaridade, baixa condição socioeconômica, raça predominantemente parda e negra, segundo dados do IBGE de 2010 ⁷². Tivemos dificuldades em selecionar uma população não infectada pelo HTLV-1 como grupo controle no mesmo local em que avaliamos o grupo infectado, pelo fato de o grupo infectado ter sido avaliado em um Centro de Referência para HTLV, onde todos os pacientes são infectados. Além disso, todos os pacientes desse estudo foram examinados por um único examinador (pesquisador). Como o pesquisador atua em um serviço em Feira de Santana (HCOE) com grande fluxo de pacientes e de atendimentos, foi possível selecionar e randomizar um grupo relevante de pacientes para utilizar como grupo controle deste estudo.

8 CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos resultados indicam uma maior prevalência de uveíte em indivíduos infectados pelo HTLV-1 do que em controles não infectados. Os pacientes com HAU geralmente são assintomáticos ou oligossintomáticos. Distúrbios visuais podem passar despercebidos e podem potencialmente levar a danos visuais permanentes. As evidências aqui servem para confirmar a importância de exames oftalmológicos regulares em pacientes infectados por HTLV-1, a fim de obter um diagnóstico precoce e tratar adequadamente a uveíte.

REFERÊNCIAS

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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(12 II):7415–9.
2. Yoshida M MIHY. Isolation and characterization of retrovirus from clls lines of human adult T-cell leukemia and its implications in the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79:2031–5.
3. Gessain A BEVJGOMLCA. Antibodies to human T-Lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2. 1985;407–10.
4. La Grenade L HBFVCBBW. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet* 336. 1990;1345–7.
5. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K. HTLV-I Uveitis: A Distinct Clinical Entity Caused by HTLV-I. *Japanese Journal of Cancer Research*. 1992;83:236–9.
6. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3(NOV):1–23.
7. Pereira FM, Santos FLN, Silva ÁAO, Nascimento NM, Almeida M da CC, Carreiro RP, et al. Distribution of Human Immunodeficiency Virus and Human T-Leukemia Virus Co-infection in Bahia, Brazil. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8(January).
8. Dourado I, Alcantara CJ, Barreto ML, Da M, Teixeira G, Galvão-Castro B. HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil A City With African Ethnic and Sociodemographic Characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)*. 15 de dezembro de 2003;34(5):527–31.
9. Grassi MFR, Olavarria VN, Krucheswaky R de A, Yamano Y, Jacobson S, Taylor GP, et al. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(3):584–6.
10. Coutinho R, Grassi MFR, Korngold AB, Olavarria VN, Galvão-Castro B, Mascarenhas RE. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load induces activation of T-lymphocytes in asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1).
11. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–16.
12. Organização Mundial da Saúde. CID -10. Classificação Estatística internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Em: 10a rev São paulo: Universidade de São Paulo. São Paulo; 1997.
13. Kanski JJ. *Oftalmologia Clínica uma abordagem sistemática*. 4 edição. 2004. 521–558 p.
14. Kim EC FC. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(2):141–64.
15. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):1–13.
16. Ikeda E OAHNAKMMYKTKKH. Estimated prevalence rate of HTLV-1 uveitis in Chikugo. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1998;102:327–32.

17. Pinheiro SR, Carneiro-Proietti AB, Lima-Martins M V, Proietti FA, Pereira AA, Oréface F. HTLV-I/II seroprevalence in 55 Brazilian patients with idiopathic uveitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;29(4):383–4.
18. Merle H, Cabre P, Olindo S, Merle S, Smadja D. Ocular Lesions in 200 Patients Infected by the Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 in Martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol*. 2002;134(2):190–5.
19. Pineda MV, Bouzas MB, Remesar M, Fridman A, Remondegui C, Mammana L, et al. Relevance of HTLV-1 proviral load in asymptomatic and symptomatic patients living in endemic and non-endemic areas of Argentina. *PLoS One*. 2019;14(11):1–10.
20. Yamamoto JH, Segurado AA, Hirata CE, Sampaio MW, Souza EC, Nukui Y, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in Sao Paulo, Brazil. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(4):513–7.
21. Soares RMG, Moraes Júnior HV de. Manifestações oculares observadas em indivíduos infectados por HTLV-I no Rio de Janeiro. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(4):293–8.
22. Pinheiro SRAA, Martins-Filho OA, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Proietti FA, Namen-Lopes S, et al. Immunologic Markers, Uveitis, and Keratoconjunctivitis Sicca Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(5):811–6.
23. Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Aldir Pinheiro C, Castro-Lima H, Galvão-Castro B. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2009;42(6):633–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209345/>
24. Takeda A, Ishibashi T, Sonoda KH. Epidemiology of Uveitis, Caused by HTLV-1, Toxoplasmosis, and Tuberculosis; the Three Leading Causes of Endemic Infectious Uveitis in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25:S19–23.
25. Merle H, Cabre P, Olindo S, Merle S, Smadja D. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol*. 2002;134(2):190–5.
26. Fleming A. HTLV from Africa to Japan. *Lancet*. 1984;(1):279.
27. Gallo R, Sliski A, Wong-Staal F. Origin of Human T- Cell leukemia – lymphoma virus. *Lancet*. 1983;(2):962–3.
28. Ishida T, Yamamoto K, Omoto K, Iwanaga M, Osato T, Hinuma Y. Prevalence of a human retrovirus in native Japanese:evidence for a possibilidadade ancient origin. *Journal Infection* . 1985;11:153–7.
29. Yanagihara R, Jenkins CL, Alexander SS, Mora CA, Garruto RM. Human T Lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the hagahai confirmed by Western analysis. *Journal Infectious Diseases*. 1990;162:649–54.
30. Li HC, Fujiyoshi T, Lou H, Yashiki S, Sonoda S. The presence of ancient human T-Cell lymphotropic vírus type I provirus DNA in na Andean mummy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000;16:1753–6.
31. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *JAMA*. 1986;256(17):2342.
32. Alvarez C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Verdonck K. Family Aggregation of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Diseases: A Systematic Review. *Front Microbiol*. 2016;7:1–15.

33. Grassi MFR, Olavarria VN, Kruschewsky RA, Mascarenhas RE, Correia LCL, Dourado I, et al. Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Proviral Load of HTLV-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) Patients According to New Diagnostic Criteria of HAM/TSP. *J Med Virol*. 2011;83:1269–74.
34. Kamoi K. HTLV-1 in Ophthalmology. *Front Microbiol* [Internet]. 2020;11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218778/>
35. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res*. 2012;(November):1–18.
36. Mochizuki M. Human T -Lymphotropic virus type 1 and its ocular manifestations. *Int Ophthalmol Clin*. 1995;107–20.
37. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(6):557–61.
38. Kamoi K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. *Emerging Infectious Uveitis*. 2017;143–8.
39. Terada Y, Kamoi K, Komizo T, Miyata K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. *Journal of Ocular Phamacology and Therapeutics*. 2017;00(00):1–8.
40. Nakao K, Ohba N. Clinical features of HTLV-I associated uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. 1993;274–9.
41. Takahashi T, Takase H, Urano T, Sugita S, Miyata N, Mochizuki M. Clinical features of human T-lymphotropic virus type 1 uveitis : a long-term follow-up. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000;8(4):235–41.
42. Takahashi K, Take T, Kawakami K, Yashiki S. INHIBITORY EFFECT OF MATERNAL ANTIBODY ON MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE I. Vol. 49. 1991.
43. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia*. 1997;11(3):57–9.
44. Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology*. 1996;12(2):193–201.
45. Manns A, Miley WJ, Wilks RJ. Quantitative proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-1 infection. *J Infect Dis*. 1999;5:1487–93.
46. Olindo S, Lézin A, Cabre P, Merle H, Saint-Vil M, Kaptue ME, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: A marker of disease progression. *J Neurol Sci*. 15 de outubro de 2005;237(1–2):53–9.
47. Vargens CC lima, Fernanda M, Grassi R, Boa-sorta N, Rathsam- RH, Nilla V, et al. Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. *Journal of Clinical Virology*. 2011;52:177–80.
48. Ayako Ono, Eiko Ikeda, Manabu Mochizuki, M. M, K. Y, T. S, et al. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Graves' disease and disease activities. *Japanese Journal of Cancer Research* [Internet]. 1998;89(6):608–14. Disponível em: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=28376875>

49. Taylor GP, Tosswill JHC, Matutes E. Prospective study of HTLV-I infection in an initially asymptomatic cohort.pdf. *Journal of Acquires Immune Deficiency Syndromes*. 1999;(22):92–100.
50. Primo J, Siqueira I, Nascimento MC, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, et al. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009;42:761–4.
51. Okayama A, Stuver S, Matsuoka M, Ishizaki J. Role of HTLV-1 proviral DNA load and clonality in the development of adult T-cell leukemia/lymphoma in asymptomatic carriers. *Int J Cancer*. 2004;110:621–5.
52. Yakova M, Lézin A, Dantin F, Lagathu G, Olindo S, Jean-Baptiste G, et al. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Retrovirology*. 2005;2:1–9.
53. Ocular Manifestations and Pathology of Adult T-cell leukemia/lymphoma Associated With Human T-lymphotropic Virus Type 1. *pagepress*. 2010;2.
54. Soares RMG, Moraes Júnior HV de. Manifestações oculares observadas em indivíduos infectados por HTLV-I no Rio de Janeiro. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(4):293–8.
55. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol*. 2012;3:1–4.
56. Uchida M, Kamoi K, Ando N, Wei C, Karube H, Ohno-Matsui K. Safety of Infliximab for the Eye Under Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infectious Conditions in vitro. *Front Microbiol*. 2019;10(September):1–8.
57. Relapsing Uveitis due to Human T-lymphotropic Virus Type 1 in a Patient Living With HIV Diagnosed by Metagenomic Deep Sequencing. 2020; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206676/>
58. Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, Nakashima M, Sakai M, Sakito S, et al. Primary Sjogren's syndrome with antibodies to HTLV-I: Clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(6):769–76.
59. Galvão-Castro B, Grassi MFR, Galvão-Castro AV, Nunes A, Galvão – Barroso AK, Araújo THA, et al. Integrative and Multidisciplinary Care for People Living With Human T-Cell Lymphotropic Virus in Bahia, Brazil: 20 Years of Experience. *Front Med (Lausanne)*. 7 de junho de 2022;9.
60. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(5):705–17.
61. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. New York: John Wiley & Sons; 1981.
62. Ozores D. Prevalência de Uveíte Associada ao HTLV em Pacientes de Salvador-Brasil [Internet]. 2021 [citado 5 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://www.paho.org/sites/default/files/agenda-health-policy-elimination-htlv-en_0.pdf [Google Acadêmico]
63. Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. Blattner W (ed) *Human Retrovirology:HTLV 1st edition* Raven Press: New York. 1990;191–7.
64. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach*. 5 ediditio. Vol. 5. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2003. 270–308 p.
65. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K. Uveitis Associated With Human T-Lymphotropic Virus Type I. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:123–9.

66. Kamoi K, Uchimaruk K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. HTLV-1 uveitis and Graves' disease presenting with sudden onset of blurred vision. *The Lancet*. 2022;399(10319):60.
67. Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Isao Hamaguchi YYKUATTW. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. *Lancet Infect Dis*. 2021;(21):578.
68. Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR, Taylor GP, Teixeira MG, Barreto ML, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS One*. 2017;12(2):1–10.
69. Prevett MC, Plant GT. Intracranial hypertension and HIV associated meningoradiculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(7):407–9.
70. Luiz M, Monteiro R, Moura FC. Aspectos oftalmológicos da síndrome da hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebral) Ophthalmic aspects of idiopathic intracranial hypertension syndrome (pseudotumor cerebri). Vol. 67, *Rev Bras Oftalmol*. 2008.
71. Mondragon J, Klovenski V. Pseudotumor Cerebri. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022.
72. Azevedo A do S. Jovens. IBGE Educa Jovens. 2010.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

AValiação DAS UVEÍTES EM PORTADORES DO HTLV-1 EM SALVADOR-BA

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

RESOLUÇÃO CNS Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

Você é portador (a) do Vírus Linfotrópico de Células T-humanas (HTLV) e está sendo convidada (o) para participar da pesquisa acima citada. As informações que seguem estão sendo fornecidas para o seu esclarecimento e participação voluntária.

A uveíte é uma doença do olho, que pode causar uma inflamação da parte da frente e na parte do fundo dos olhos, que causa o embaçamento e diminuição da vista e pode até, se não tratada, levar a perda da visão. As pessoas que têm HTLV-1 podem ter mais uveíte do que as não tem o vírus. Você está sendo convidada (o) para participar dessa pesquisa porque um médico treinado e especialista lhe examinou para tentar detectar a presença ou ausência da uveíte.

Nós gostaríamos de colher as informações relacionadas a quem você é (idade, sexo, escolaridade, se tem doença associada ao HTLV como por exemplo a HAM/TSP e os dados que médico do olho achou no seu exame.

Essa pesquisa tem o objetivo de identificar em você as possíveis alterações oftalmológicas causadas pelo HTLV. Essa pesquisa não lhe trará nenhum benefício imediato, mas será útil para outros pacientes. Se nós descobirmos que a uveíte é mais frequente do que pensamos, outras pessoas irão se beneficiar.

Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa e terá total liberdade de se recusar a participar, ou retirar seu consentimento, em qualquer momento da pesquisa, sem que isso leve a qualquer prejuízo no seu acompanhamento. É garantido sigilo quanto aos seus dados, pois as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você não terá qualquer despesa com a pesquisa, incluindo exames e consultas. Também não há nenhuma compensação financeira relativa à sua participação. Os dados obtidos da pesquisa serão mantidos em arquivo digital, no Centro de HTLV e Neurociência da EBMSP sob a responsabilidade do coordenador Dr. Bernardo Galvão. Além disso, seu nome não aparecerá nas planilhas dos dados, pois faremos um código diferente para cada pessoa que participar. A ficha contendo o nome e código ficará guardada em armário fechado.

O sigilo dos dados é assegurado por uma senha de acesso de conhecimento do coordenador do Centro de HTLV da pesquisa e da mestrandia Daniele Piai Ozores. As cópias físicas do TCLE serão arquivadas em um armário com chaves sob a guarda do prof. Bernardo Galvão. Cinco anos após o encerramento da pesquisa estes serão descartados de acordo com a resolução CNS 466/2012.

Em qualquer momento do estudo você poderá entrar em contato com os profissionais responsáveis através de ligação telefônica ou pessoalmente, para esclarecimento de eventuais dúvidas. Em caso de danos pessoais decorrentes da pesquisa você terá toda a assistência

necessária e poderá solicitar indenização. Os pesquisadores responsáveis são: Dra. Maria Fernanda Rios Grassi, que pode ser encontrada pelo fone (071) 988287469 e Dra. Daniele Piai Ozores, que pode ser encontrada na Rua Waldemar Falcão 1695 apto 402 Torre Norte- Fone (75) 999636630

Este termo é composto de duas vias de igual conteúdo sendo a primeira para arquivamento pelos pesquisadores, e a segunda para o paciente ou seu responsável legal. Pedimos para que você rubriche todas as páginas desse documento e assine a última.

Em caso de dúvida ou denuncia contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação para Desenvolvimento das Ciências localizado na Av D. Joao VI, 274, Brotas, CEP: 40.285.001, Salvador, Bahia. Tel: (71) 2101-1900.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo a pesquisa: ***AVALIAÇÃO DAS UVEÍTES EM PORTADORES DO HTLV-1 EM SALVADOR-BA***

Assinatura do paciente ou representante legal

Assinatura da testemunha



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

AVALIAÇÃO DAS UVEÍTES EM PORTADORES DO HTLV-1 EM SALVADOR-BA

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

RESOLUÇÃO CNS Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

Você está sendo convidada (o) para participar da pesquisa acima citada porque não é portador (a) do Vírus Linfotrófico de Células T-humanas (HTLV) e fará parte como um **grupo de comparação** com as pessoas infectadas. As informações que seguem estão sendo fornecidas para o seu esclarecimento e participação voluntária.

A uveíte é uma doença do olho, que pode causar uma inflamação da parte da frente e na parte do fundo dos olhos, que causa o embaçamento e diminuição da vista e pode até, se não tratada, levar a perda da visão. As pessoas que têm HTLV-1 podem ter mais uveíte dos que as não tem o vírus. Você está sendo convidada (o) para participar dessa pesquisa porque um médico treinado e especialista lhe examinou para tentar detectar a presença ou ausência da uveíte.

Nós gostaríamos de colher as informações relacionadas a quem você é (idade, sexo, escolaridade, se tem doença associada ao HTLV como por exemplo a HAM/TSP e os dados que médico do olho achou no seu exame.

Essa pesquisa tem o objetivo de identificar em você as possíveis alterações oftalmológicas causadas pelo HTLV. Essa pesquisa não lhe trará nenhum benefício imediato, mas será útil para outros pacientes. Se nós descobirmos que a uveíte é mais frequente do que pensamos, outras pessoas irão se beneficiar.

Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa e terá total liberdade de se recusar a participar, ou retirar seu consentimento, em qualquer momento da pesquisa, sem que isso leve a qualquer prejuízo no seu acompanhamento. É garantido sigilo quanto aos seus dados, pois as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você não terá qualquer despesa com a pesquisa, incluindo exames e consultas. Também não há nenhuma compensação financeira relativa à sua participação. Os dados obtidos da pesquisa serão mantidos em arquivo digital, no Centro de HTLV e Neurociência da EBMSB sob a responsabilidade do coordenador Dr. Bernardo Galvão. Além disso, seu nome não aparecerá nas planilhas dos dados, pois faremos um código diferente para cada pessoa que participar. A ficha contendo o nome e código ficará guardada em armário fechado.

O sigilo dos dados é assegurado por uma senha de acesso de conhecimento do coordenador do Centro de HTLV da pesquisa e da mestrandia Daniele Piai Ozores. As cópias físicas do TCLE serão arquivadas em um armário com chaves sob a guarda do prof. Bernardo Galvão. Cinco anos após o encerramento da pesquisa estes serão descartados de acordo com a resolução CNS 466/2012.

Em qualquer momento do estudo você poderá entrar em contato com os profissionais responsáveis através de ligação telefônica ou pessoalmente, para esclarecimento de eventuais dúvidas. Em caso de danos pessoais decorrentes da pesquisa você terá toda a assistência necessária e poderá solicitar indenização. Os pesquisadores responsáveis são: Dra. Maria

Fernanda Rios Grassi, que pode ser encontrada pelo fone (071) 988287469 e Dra. Daniele Piai Ozores, que pode ser encontrada na Rua Waldemar Falcão 1695 apto 402 Torre Norte- Fone (75) 999636630

Este termo é composto de duas vias de igual conteúdo sendo a primeira para arquivamento pelos pesquisadores, e a segunda para o paciente ou seu responsável legal. Pedimos para que você rubrique todas as páginas desse documento e assine a última.

Em caso de dúvida ou denuncia contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação para Desenvolvimento das Ciências localizado na Av D. Joao VI, 274, Brotas, CEP: 40.285.001, Salvador, Bahia. Tel: (71) 2101-1900.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo a pesquisa: ***AVALIAÇÃO DAS UVEÍTES EM PORTADORES DO HTLV-1 EM SALVADOR-BA***

Assinatura do paciente ou representante legal

Assinatura da testemunha



Apêndice 3 - Questionário de Sintomatologia Ocular, utilizado o sistema SmartDoctor da Escola Bahiana de Medicina

Se o paciente tinha SINTOMAS OCULARES como:

1. Se não apresentavam queixas oculares/assintomáticos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
2. Se a visão estava embaçada/ neblinada. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
3. Se sentiam ardor nos olhos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
4. Se sentiam dor nos olhos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
5. Se sentiam coceira nos olhos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
6. Se a visão tinha diminuído. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
7. Se os olhos lacrimejavam. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
8. Se tinham a percepção de verem pontos se movimentando no campo de visão dos olhos (moscas volantes/ *Floaters*). Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
9. Se os olhos ficavam vermelhos. Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?
10. Outras queixas: Em qual olho? OD /OE e há quanto tempo?

SmartDoctor — Escola Bahiana x +
 www8.bahiana.edu.br/smartweb/?
 Atualizar

Consulta Oftalmologia Ambulatorio HTLV Belline Da Silva Barbosa, 32 anos, Feminino, #681093, Prontuario 450076

Profissional: DANIELE PIAI OZORES Status: Laudo Provisório Data Evento: 30/03/2022 14:08
 Convênio: SUS OS: Registro: 30/03/2022 14:16 Consultar Prontuário

Editar Assinar... Imprimir Enviar por Email Enviar para outro email Cancelar Arquivos (0) Gravar Audio Planilha de Resultados CID Atalhos

Revisões (1) O laudo não pode ser alterado/excluído após 4h.

Atual

CONSULTA OFTALMOLOGIA- AMBULATÓRIO HTLV

DADOS PESSOAIS

Branco Solteiro Salvador Analfabeto
 Pardo Casado/União estável Outras cidades da Bahia 1 Grau incompleto
 Negro Separado/Divorciado Outros Estados 1 Grau completo
 Amarelo Viuvo 2 Grau incompleto
 2 Grau completo
 3 Grau incompleto
 3 Grau completo
 Pós graduação

SINAIS E SINTOMAS OCULARES

	OD	OE	TEMPO (ANOS)		OD	OE	TEMPO (ANOS)
Sem queixas:				Sensação de corpo estranho:			
Visão embaçada:				Lacrimejamento:			
Ardor/dor ocular:				Moscas volantes:	x	x	
Prurido:				Hiperemia:			
BAV:				Outras queixas:			

Apêndice 4 – Artigo intitulado “Prevalence and characteristics of HTLV-associated uveitis in patients from Bahia, an endemic area for HTLV -1 in Brazil, submetido no Virology Journal.

Daniele P Ozores^{1,2,4}, Regina R Pinheiro^{1,2}, Ney Boa-Sorte¹, Maurício C S Dias¹, Raianne S Lima⁴, Thessika Hialla Almeida Araújo¹, Bernardo Galvão-Castro^{1,3}, Maria Fernanda Rios Grassi^{1,3}

1- Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brazil

2- Hospital Humberto Castro Lima, Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção a Cegueira, Salvador, BA, Brazil

3- Instituto Gonçalo Moniz-Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, BA, Brazil

4- Hospital de Olhos, Feira de Santana, BA, Brazil

**Corresponding author: Maria Fernanda Rios Grassi –fernanda.grassi@fiocruz.br
danieleozores.pos@bahiana.edu.br/**

Key words: HTLV-1 uveitis (HAU), HAU uveitis types, endemic area, prevalence.

ABSTRACT

BACKGROUND: HTLV-1-associated uveitis (HAU) is an inflammatory reaction of the choroid, retina, optic nerve and vitreous that can lead to vision impairment. The worldwide prevalence of HAU varies widely.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of HAU in patients from Salvador, Bahia-Brazil, and describe uveitis type and associated symptoms.

METHODS: Cross-sectional analytical study to determine the prevalence of uveitis in HTLV-1-infected patients recruited in Bahia, Brazil, a region considered endemic for HTLV-1. Patients were enrolled at a local reference center for HTLV (infected) and at an outpatient ophthalmology clinic (noninfected group). All patients were examined by the same ophthalmologist following a single protocol. Prevalence ratios (PR) were calculated.

RESULTS: A total of 168 consecutively examined HTLV-1-infected patients and 410 noninfected patients (randomly selected) were included. Females predominated (82.1%) in the HTLV-1-infected group (versus 64.4% in the uninfected group) ($p < 0.001$). The mean age of infected and uninfected patients was 53.2 and 62.8 years, respectively ($p < 0.001$). The prevalence of uveitis in HTLV-1⁺ and HTLV-1⁻ patients was 7.14% and 0.73%, respectively (PR=9.76; 95CI%:2.79-34.15; $p < 0.01$). Bilateral intermediate uveitis, associated with symptoms including visual disturbances and floaters, was most commonly identified in the HTLV-1-infected patients, whereas unilateral anterior uveitis, in association with symptoms such as blurring and ocular pain, was more common in the uninfected group.

CONCLUSION: The prevalence of uveitis in patients with HTLV-1 was markedly higher than in uninfected subjects. HAU patients were mostly asymptomatic and exhibited bilateral presentation, with uveitis more frequently localized in the intermediate chamber.

INTRODUCTION

Human lymphotropic virus type 1 or human T leukemia virus (HTLV-1) was the first human retrovirus to be isolated and associated with disease ¹. It is estimated that 5 to 10 million people are infected worldwide, primarily in Japan, the Caribbean, parts of the African continent, and South America ². In Brazil, the northeastern state of Bahia is considered an important endemic area for HTLV-1 infection, with approximately 130,000 infected persons ³.

HTLV-1 is the causative agent of diseases such as adult T-cell leukemia lymphoma, HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), infective dermatitis, and HTLV-associated uveitis (HAU) ⁴⁻⁹.

Uveitis is an inflammation of the choroid, retina, optic nerve and vitreous that can lead to visual impairment or blindness¹⁰⁻¹². In addition to systemic/autoimmune diseases and idiopathic causes^{10,13}, infectious diseases, such as toxoplasmosis, toxocariasis, herpes simplex, herpes zoster, cytomegalovirus and tuberculosis, may also induce uveitis and should be investigated¹⁴. The diagnosis of uveitis requires slit lamp biomicroscopy and retinal mapping to detect the presence of an inflammatory process.

In Japan, studies have estimated the prevalence of HTLV-1 in patients with idiopathic uveitis^{15,16}. However, few studies have attempted to determine the prevalence of HAU worldwide, with reported rates ranging from 1.6% in Argentina to 14.5% in Martinique^{17,18}. In Brazil, four studies have described HAU in 1.9% to 2.85% of patients¹⁹⁻²². However, studies on HAU prevalence only partially consider relevant ophthalmologic findings and do not perform differential diagnosis of uveitis; moreover, few studies included a control group not infected with HTLV-1^{18,19,22}.

The present study endeavored to determine the prevalence of HAU in the city of Salvador, the capital of the state of Bahia, an endemic area for HTLV-1 in Brazil, as well as to describe the types of uveitis and associated symptoms identified in both HTLV-1-infected patients and uninfected subjects.

MATERIAL AND METHODS

Study design and population

The present cross-sectional, controlled study aimed to determine the prevalence of uveitis in HTLV-1-infected patients. The study was conducted between March 2019 to June 2021 at the HTLV Integrative and Multidisciplinary Center of the Bahia School of Medicine and Public Health (CHTLV/EBMSP)²³ in Salvador, and at the HCOE Ophthalmology Outpatient Clinic (Hospital de Olhos) in Feira de Santana, both neighboring municipalities in the state of Bahia.

Inclusion and Exclusion criteria

Patients infected with HTLV-1 (serological diagnosis: ELISA confirmed by Western Blot) were consecutively enrolled at CHTLV. HTLV-1 patients diagnosed with acute (IgM-positive) toxoplasmosis, toxocariasis, rubella or cytomegalovirus infection, or those with a previous diagnosis of syphilis, HIV, hepatitis B or C, tuberculosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, Bechet's disease, sympathetic ophthalmia, Harada's disease or sarcoidosis were excluded. The control group of individuals not infected with HTLV-1 consisted of patients randomly selected (using the randomize.org program) by assigning an alphanumeric sequence to medical records.

The present study protocol was approved by the EBMSIP Institutional Research Board; all participating patients provided signed informed consent or waived consent, as appropriate.

Sample calculation

To calculate the sample size, we assumed a uveitis prevalence of ~6% in HTLV-1-infected patients ²³ compared to 1% in the general noninfected population ^{11,12,24}. Thus, considering a confidence level of 95%, a power of 80% and a ratio of noninfected to infected patients of 3:1, the minimum sample size necessary was 118 HTLV-1-infected patients and 351 noninfected patients ²⁵.

Diagnosis of HTLV-1 infection

Anti-HTLV-1 antibodies were detected by ELISA and confirmed by Western blot assay. Patients infected with HTLV-1 were evaluated for the presence of myelopathy, and HAM/TSP was diagnosed using criteria established by WHO ⁸.

Ophthalmologic examination

All ophthalmologic examinations were performed by an ophthalmologist (DPO) specialized in the diagnosis of uveitis. Ophthalmologic signs and symptoms were assessed through the comprehensive examination of both eyes: Measurement of visual acuity using Snellen charts, applanation tonometry, refractometry, biomicroscopy of the anterior and posterior eye chambers, retinal mapping, and tear film evaluation using tear film breakup time (BUT), Rose Bengal Staining 0.1%, and Schirmer I test. The diagnosis of keratoconjunctivitis sicca (KCS) was based on the presence of symptoms, along with positivity on at least two of the three latter tests, as described elsewhere ²⁶.

The diagnosis of uveitis was based on a detailed ophthalmologic examination of the anterior, intermediate and posterior portions of the eye to detect the presence of an inflammatory reaction. Anatomic classifications were based on the International Uveitis Study Group, which designates uveitis into anterior, intermediate, posterior and panuveitis classifications ¹⁰.

Anterior and posterior biomicroscopy (performed via slit lamp) was employed to evaluate the presence or absence of anterior chamber reaction, flare, and keratic precipitates as indicators of anterior uveitis, as well as to analyze the cellularity of the anterior vitreous ¹⁰. Anterior chamber response was assessed by determining the number of cells in the anterior chamber and quantified from 0- 4 crosses, with 0 indicating < 1 cell observed per field, 0.5+ from 1 to 5 cells per field, 1+ from 6 to 15 cells per field, 2+ from 16 to 25 cells per field, 3+ from 26 to 50 cells per field, and 4+ over 50 cells per field. Opacities were graded from 0 to 4+, with 0 indicating no opacity, 1+ weak, 2+ moderate (iris and lens can be clearly visible), 3+ marked (iris and lens can be visualized but with opacities), 4+ severe (fibrin in aqueous humor).

Indirect binocular ophthalmoscopy was performed using an indirect binocular ophthalmoscope and a 20-diopter loupe after pupil dilation to assess the presence of intermediate and posterior uveitis. The presence of vitreous cellularity, snowballs, snowbanks, vasculitis, papillitis, retinitis, retinochoroiditis, exudates, and cystoid macular edema were noted. Vitreous cellularity was classified as 0 to 5 crosses, with 0 representing no opacities, 0.5+ representing trace cells, 1+ representing minimal opacities with clearly visible posterior pole, 2+ representing moderate opacities with mild posterior pole opacities, 3+ representing moderate opacities with severe posterior pole opacities, 4+ representing severe opacities with difficulty in posterior pole visibility, and 5+ representing severe opacities with no posterior pole visibility.

Statistical analysis

Results were reported as proportions for categorical variables and as means \pm standard deviation (SD) for continuous variables. Statistical tests included the Student t test for independent variables and the Pearson chi-square test or Fisher's exact test for comparisons between proportions of ocular disease and sociodemographic data between HTLV-1-infected and uninfected patients. Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

RESULTS

The population studied consisted of 168 individuals infected with HTLV-1 and 410 uninfected patients who served as controls. The proportion of women in the HTLV-1-infected group (82.1%) was higher than in the uninfected group (64.4%), $p < 0.001$. The mean age of infected and uninfected patients was 53.2 ± 12.5 and 62.8 ± 14.5 years, respectively ($p < 0.001$).

The prevalence of uveitis was significantly higher in HTLV-1 infected patients than in uninfected subjects [7.14% (12 of 168) versus 0.73% (3 of 410); PR =9.76%, CI95% (2.79 - 34.15) $p < 0.001$], (Table 1). Regarding the cause of uveitis, no other associations were found in the HTLV-1 patients, whereas in two subjects of the uninfected group, tuberculosis and herpes simplex were each associated with this disease. A third uninfected subject was diagnosed with uveitis, but without a clear etiological association.

Table 1. Prevalence of uveitis in HTLV-1-infected patients and uninfected controls

	HTLV-1 group N=168	Control group N=410
Prevalence of uveitis (%)	7.14	0.73

Uveitis associated with HTLV	12	0
Uveitis associated with other diseases	0	2*
Undetermined uveitis	0	1

*Tuberculosis and Herpes simplex

Bilateral uveitis was present in 66% (8 of 12) of HTLV-1-infected patients, whereas no individuals with bilateral uveitis were identified in the uninfected control group. Intermediate uveitis was the most common form identified in the HTLV-1-infected group (58.3%; 7 of 12), followed by anterior uveitis (25%; 3 of 12) and pan uveitis (16.7%; 2 of 12). In contrast, no cases of intermediate uveitis were observed in the uninfected controls. However, anterior uveitis was seen in 2 of 3 patients (66.6%) and pan uveitis in 1 of 3 (33.3%) (Table 2).

Regarding the main ocular complaints of patients diagnosed with uveitis, 50% (6 of 12) of HTLV-1-infected patients reported visual disturbances and floaters, whereas the other six patients (50%) were asymptomatic. In the uninfected group, all three patients reported symptoms of blurring and ocular pain.

Table 2. Characteristics of HTLV-1-associated uveitis and uveitis in uninfected individuals

Uveitis	HTLV-1 group N=12	Control group N= 3
Localization		
Anterior	3	2
Intermediate	7	0
Posterior	0	0
Pan-uveitis	2	1
Laterality		
Bilateral	8	0
Unilateral	4	3
Symptoms		
Floaters	6	0
Visual blurring	6	3
Ocular pain	0	3

Asymptomatic

6

0

Table 3 provides a more detailed description of the 12 HAU observed in this study. All HAU patients were diagnosed with HAM/TSP, and 50% had KCS. Five (41.6%, 5 of 12) subjects had anterior chamber changes, such as anterior chamber reaction, endothelial keratic precipitates, posterior synechiae, and endothelial pigment (Figure 1). In the posterior chamber, the following changes were observed: Five (41.6%, 5 of 12) subjects had vitreous cells likely due to the sequelae of intermediate uveitis, one with an abnormality of the retinal pigment epithelium (patient 9), while four (33.3%, 4 of 12) had moderate vitreous cells characteristic of active intermediate uveitis (Figure 2). Snowballs and papilledema were detected in one patient (8.3% 1 of 12) (Figure 3), who also had atopic and seborrheic dermatitis (patient 2), while another (8.3% 1 of 12) had macular edema and epiretinal membrane (Figure 4) (patient 4). Regarding the three cases of uveitis identified in the HTLV-1-uninfected group, anterior chamber changes were identified in all subjects (100%), including endothelial keratic precipitates and shallow anterior chamber; in one subject (33.3%) with active intermediate uveitis, moderate vitreous cells were observed.

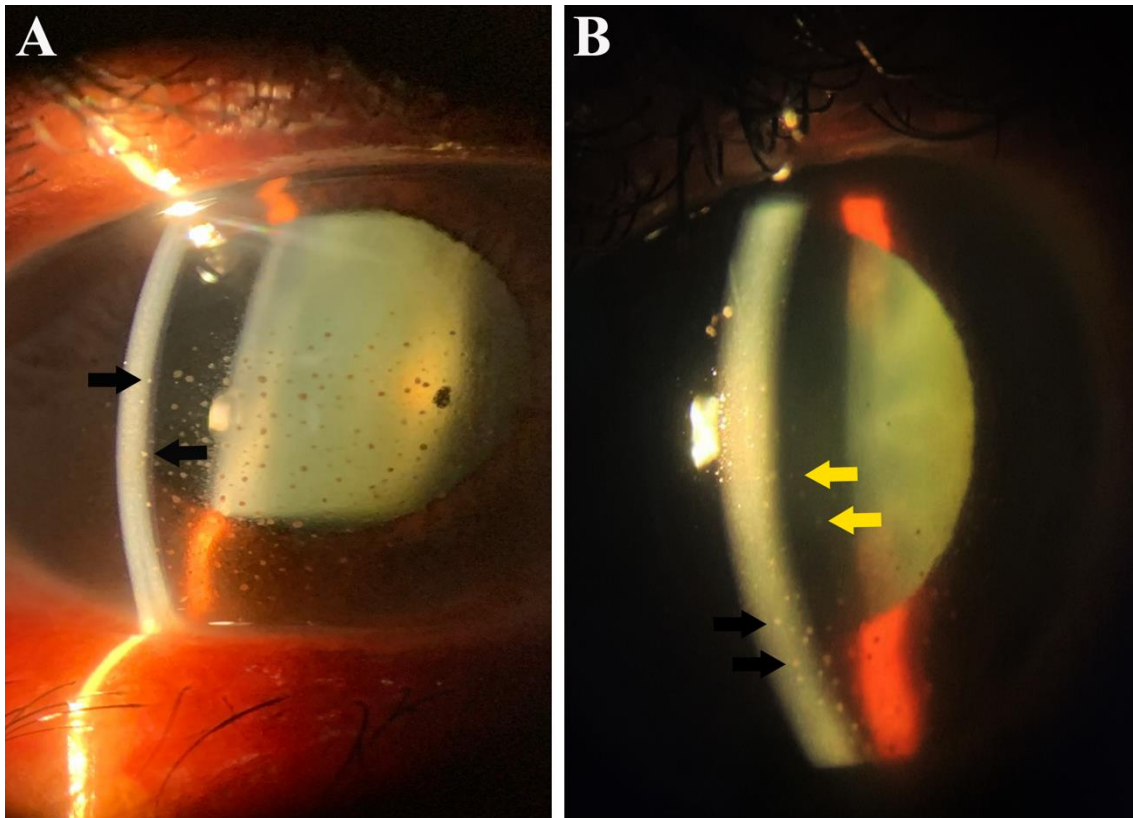


Figure 1. Endothelial keratic precipitates (black arrow) and anterior chamber reaction (yellow arrows) and in HTLV-1 patients (anterior slit-lamp biomicroscopic examination). Patients 11 and 1, respectively.

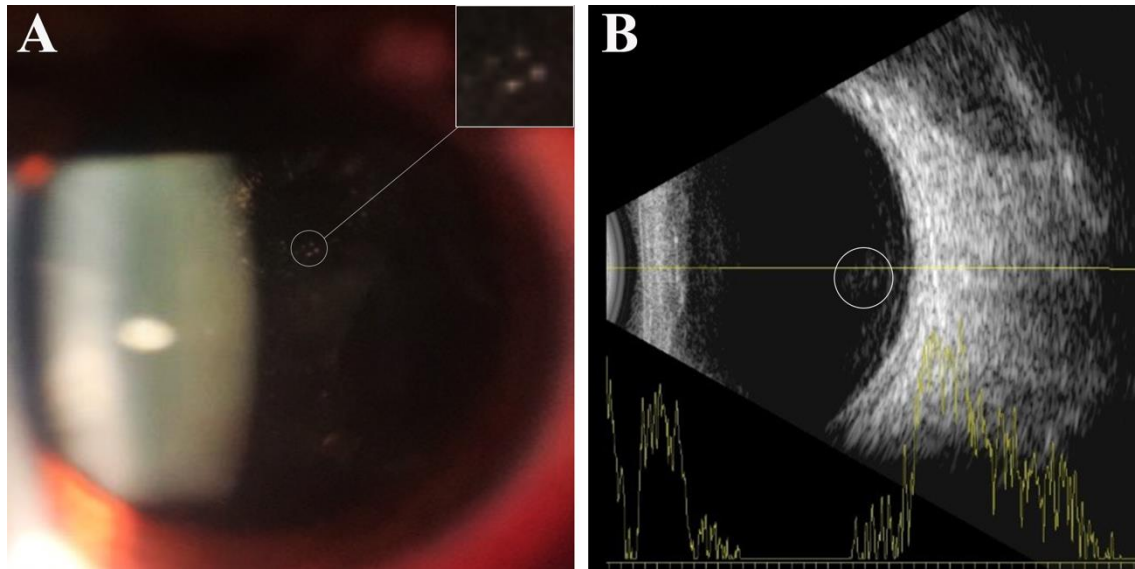


Figure 2. Anterior slit-lamp biomicroscopic examination (A) and ocular ultrasound (B) showing vitreous cells characteristic of active intermediate uveitis in an HTLV-1 patient (patient 3).

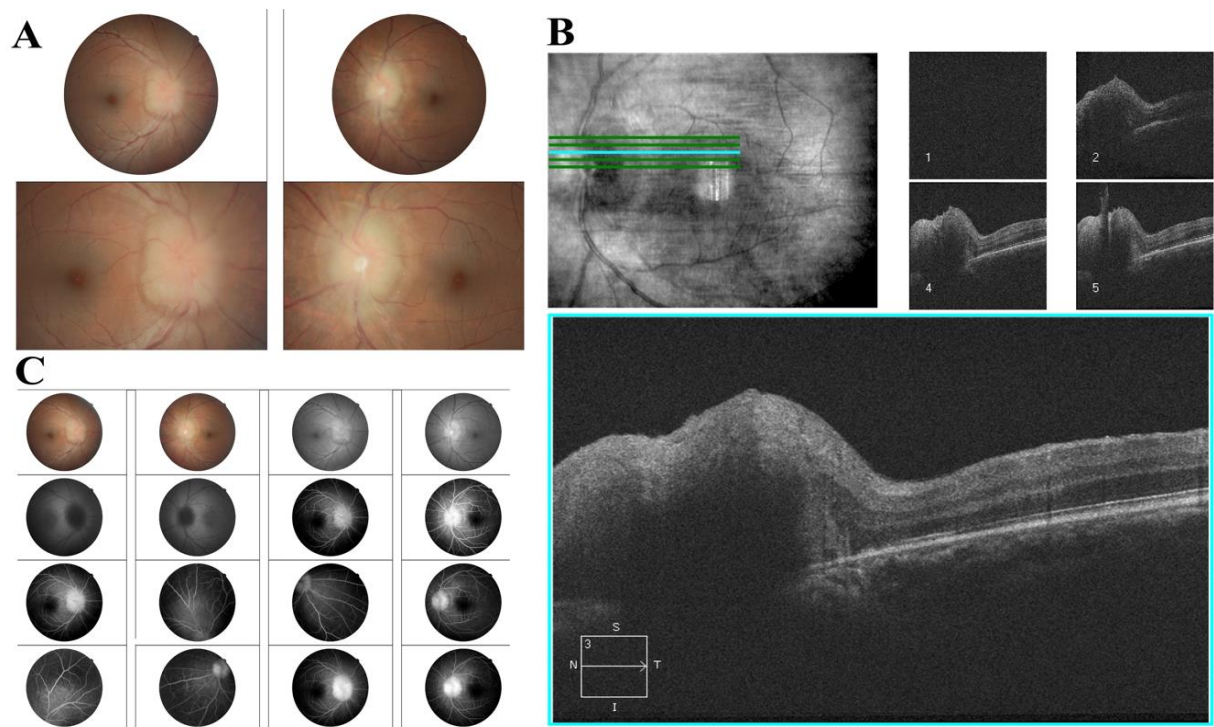


Figure 3. Papilledema in an HTLV-1 patient in retinography (A), optical coherence tomography (B) and fluorescein angiography (C). Patient 2.

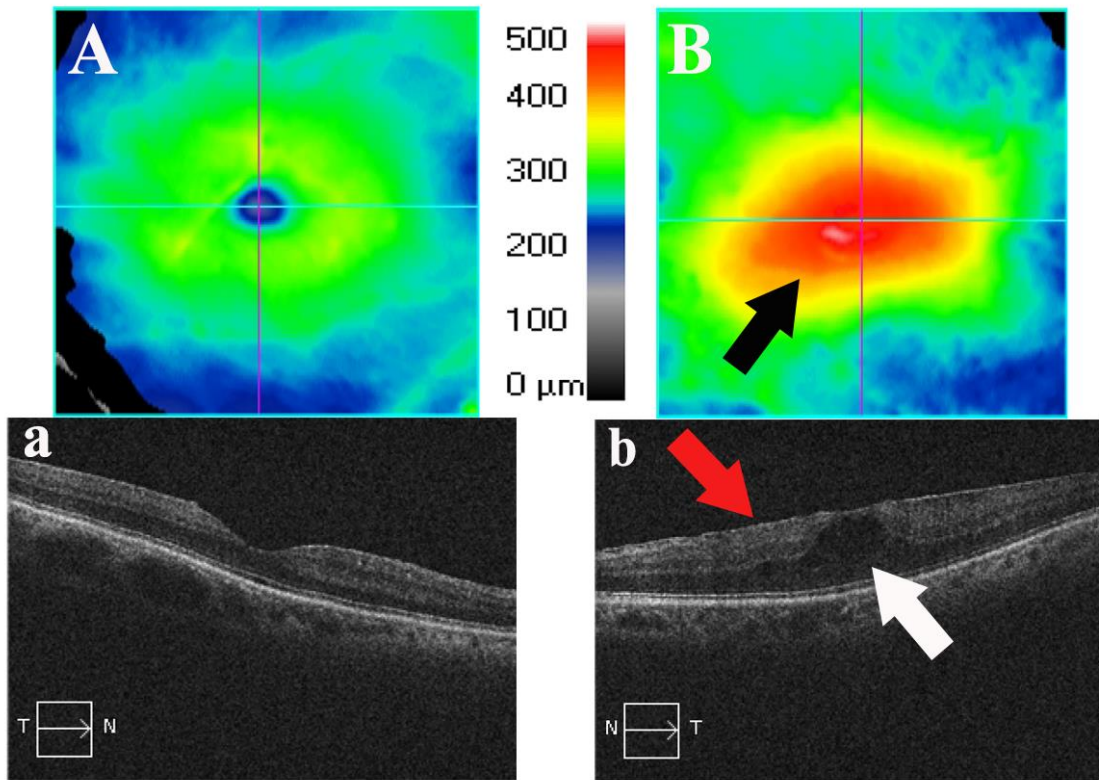


Figure 4. Right eye with normal macula (image A) and left eye with abnormal exam (image B). Macular edema (black and white arrow) and epiretinal membrane (red arrow) in an HTLV-1 patient (optical coherence tomography). Patient 4.

Table 3. Characteristics of HTLV-1-infected patients with diagnosis of HTLV-associated uveitis (HAU)

Patient ID	Sex	Age (years)	HAM/TSP	HTLV-1 Diagnosis (Years)	Type of uveitis	Laterality	KCS
1	F	58	+	<1	Panuveitis	Unilateral	+
2	F	29	+	2	Intermediate	Bilateral	+
3	F	64	+	19	Intermediate	Bilateral	-
4	F	53	+	11	Intermediate	Unilateral	-
5	F	61	+	6	Anterior	Unilateral	-
6	M	48	+	10	Intermediate	Bilateral	-
7	M	77	+	16	Anterior	Bilateral	+
8	F	49	+	3	Intermediate	Bilateral	+
9	F	53	+	16	Intermediate	Bilateral	-
10	F	54	+	3	Anterior	Unilateral	-
11	M	59	+	18	Panuveitis	Bilateral	+
12	F	69	+	22	Intermediate	Bilateral	+

HAM/TSP: HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; KCS: keratoconjunctivitis sicca (+ present or - absent). F: female; M: male.

DISCUSSION

The present study identified a prevalence of uveitis almost 10-fold higher in HTLV-1-infected subjects than in uninfected subjects. In addition, the characteristics of uveitis differed between HTLV-1-infected and uninfected individuals. HAU was mostly bilateral, more often localized in the intermediate chamber of the eye, and patients were asymptomatic. In contrast, uveitis in uninfected individuals was unilateral, involved the anterior chamber of the eye, and was associated with pain and visual blurring. HTLV-1 infection was the only cause associated with uveitis in the infected group, as one patient with bilateral panuveitis and Crohn's disease and another with bilateral intermediate uveitis and HIV infection were excluded. In the HTLV-1-uninfected control group, herpes simplex and tuberculosis were found to be associated with uveitis (Table 3). Other Brazilian studies investigating ophthalmologic changes in HTLV-1 reported a lower prevalence of HAU (from 1.9% to 2.85%) than that found herein (7.14%)^{19–22}. However, unlike other reports^{18,20–22}, the present study was specifically designed to determine the prevalence of HAU, and a comprehensive examination procedure was performed in all patients by a single investigator trained in the diagnosis of uveitis. In addition, our sample of patients infected with HTLV-1 was larger than those involved in other studies^{17,20–22}, and most of the patients investigated herein were diagnosed with HAM/TSP^{19–21}.

The prevalence of HAU in other endemic areas varies by geographic region. In Martinique, HAU was found in 14.5% of infected individuals¹⁸, whereas in Japan, HAU reportedly ranges from 0.4% to 17.1%, with higher prevalence noted in the southeastern region with a higher concentration of HTLV-1 cases¹⁴, suggesting a possible relationship between HAU development and genetic and/or environmental factors^{7,15}. This may also serve to explain differences in HAU prevalence throughout Brazil, since Bahia is an area endemic for HTLV-1 infection³.

In addition, the route of HTLV-1 transmission may also influence the occurrence of HAU. For example, the sexual transmission of HTLV-1 has been associated with HAU development^{27–29} in addition to the progression of HAM / TS⁸. Indeed, as HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the capital of the state of Bahia, this fact warrants further investigation³⁰.

Similar to other reports, the presentation of HAU was mostly bilateral in our patients¹⁸ and localized in the intermediate chamber^{18,19}, with asymptomatic or oligosymptomatic

presentations consisting of visual disturbances and floaters¹⁸⁻²². Changes in the anterior segment of the eye, vitreous cells, macular edema, epiretinal membranes, and abnormalities in retinal pigment distribution were also noted, in consonance with other reports in the literature¹⁸⁻²². However, in contrast, no retinal vasculitis was identified in the presently studied patients^{19,21,22}. Interestingly, papilledema was observed in one case with intermediate uveitis, atopic dermatitis, and seborrheic dermatitis (Patient 2), which has not been reported by any other studies.

The pathogenesis of HAU may be explained by HTLV-1-infected T cells disrupting the blood-ocular barrier, thereby leading to intraocular inflammation^{27,31}. The production of inflammatory cytokines induced by HTLV-1-infected T cells, such as IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-8, IL-10, TFN- α and GM-CSF, produces an intraocular inflammatory environment in patients with uveitis⁶. Such inflammation leads to vitreous opacification and retinal vasculitis^{32,33}, which manifests as diverse symptoms, including nebulous vision, ocular flutter, blurred vision, ocular hyperemia, ocular pain and photophobia, as well as vision loss³⁴. Retinal vasculitis, known as vascular leakage, can impair retinal function and lead to visual impairment. Infiltrating cells, including HTLV-1-infected cells and inflammatory cells that can damage intraocular tissues, have been detected in the anterior chamber and vitreous in up to half of affected patients, and may lead to irreversible vision loss³⁴⁻³⁶.

High HTLV-1 proviral load could represent a factor responsible for exacerbating the inflammatory response in HTLV-1-infected individuals, as this constitutes a biomarker for the development of inflammatory diseases, such as HAM/TSP^{17,37,38}, KCS³⁹ and HAU^{19,40,41}. In Japan, HAU has been associated with the early onset of HAM/TSP¹⁸. Importantly, in the present study, all patients diagnosed with HAU also had HAM/TSP. Our study is limited by differences between the HTLV-1-infected and -uninfected groups, as females predominated in the infected group, and the mean age of infected subjects was significantly lower than that of the uninfected subjects. In addition, the HTLV-1-infected patients were predominantly residents of the city of Salvador, whereas the majority of the uninfected subjects resided in nearby Feira de Santana, located 100 km from Salvador. Nevertheless, the sociodemographic characteristics of the two municipalities are similar in terms of socioeconomic and ethnic characteristics⁴².

In conclusion, our results indicate a higher prevalence of uveitis was in HTLV-1-infected subjects than in uninfected controls. HAU patients are usually asymptomatic or oligosymptomatic. Visual disturbances may go unnoticed and can potentially lead to permanent visual damage. The findings herein serve to confirm the importance of regular ophthalmologic examinations in HTLV-1-infected patients in order to achieve early diagnosis and properly treat uveitis.

References

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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(12):7415-7419. doi:10.1073/pnas.77.12.7415
2. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388. doi:10.3389/fmicb.2012.00388
3. Pereira FM, Santos FLN, Silva ÂAO, et al. Distribution of Human Immunodeficiency Virus and Human T-Leukemia Virus Co-infection in Bahia, Brazil. *Frontiers in Medicine*. 2022;8(January). doi:10.3389/fmed.2021.788176
4. Gessain A. Le rétrovirus humain oncogène HTLV-1: Épidé miologie descriptive et moléculaire, origine, évolution et aspects diagnostiques et maladies associées. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*. 2011;104(3):167-180. doi:10.1007/s13149-011-0174-4
5. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*. 1990;336(8727):1345-1347. doi:10.1016/0140-6736(90)92896-p
6. Mochizuki M. Human T -Lymphotropic virus type 1 and its ocular manifestations. *International Ophthalmology CLINICS*. Published online 1995:107-120.
7. Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, Tajima K. HTLV-I and uveitis. *Lancet*. 1992;339(8801):1110. doi:10.1016/0140-6736(92)90699-4
8. Osame M. Osame M. (1990). “Review of WHO kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP,” in *Human Retrovirology*, ed. Blattner W. A. (New York, NY: Raven Press;), 191–197. Published online 1990.
9. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(6):2031-2035. doi:10.1073/pnas.79.6.2031

10. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516.
11. Kim EC FC. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(2):141-164.
12. D wakefield, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45(2):1-13.
13. Kanski JJ. *Oftalmologia Clínica Uma Abordagem Sistemática*. 4 edição.; 2004.
14. Takeda A, Ishibashi T, Sonoda KH. Epidemiology of Uveitis, Caused by HTLV-1, Toxoplasmosis, and Tuberculosis; the Three Leading Causes of Endemic Infectious Uveitis in Japan. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2017;25:S19-S23.
doi:10.1080/09273948.2016.1253851
15. Ikeda E KH Ono A, Hikita N, Arima K, Mochizuki M, Yamaguchi K, Tajima K. Estimated prevalence rate of HTLV-1 uveitis in Chikugo. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1998;102:327-332.
16. Miyanaga M, Shimizu K, Kawaguchi T, Miyata K, Mochizuki M. A clinical survey of uveitis in HTLV-1 endemic region. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2009;17(5):335-341. doi:10.3109/09273940903137667
17. Pineda MV, Bouzas MB, Remesar M, et al. Relevance of HTLV-1 proviral load in asymptomatic and symptomatic patients living in endemic and non-endemic areas of Argentina. *PLoS ONE*. 2019;14(11):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0225596
18. 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):190-195. doi:10.1016/S0002-9394(02)01521-0
19. Pinheiro SRAA, Martins-Filho OA, Ribas JÁGR, et al. Immunologic Markers, Uveitis, and Keratoconjunctivitis Sicca Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142(5):811-816.
doi:10.1016/j.ajo.2006.06.013
20. Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Aldir Pinheiro C, Castro-Lima H, Galvão-Castro B. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009;42(6):633-637.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209345/>

21. Soares RMG, de Moraes Júnior HV. Manifestações Oculares Observadas em Indivíduos Infectados por HTLV-I no Rio de Janeiro. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2000;63(4):293-298. doi:10.1590/s0004-27492000000400010
22. Yamamoto JH, Segurado AA, Hirata CE, et al. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Ocular Manifestations in São Paulo, Brazil. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(4):513-517. doi:10.1001/archophth.117.4.513
23. Galvão-Castro B, Grassi MFR, Galvão-Castro AV, et al. Integrative and Multidisciplinary Care for People Living With Human T-Cell Lymphotropic Virus in Bahia, Brazil: 20 Years of Experience. *Front Med*. 2022;9:884127. doi:10.3389/fmed.2022.884127
24. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *European Journal of Ophthalmology*. 2013;23(5):705-717. doi:10.5301/ejo.5000278
25. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. John Wiley & Sons; 1981.
26. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach*. Vol 5. 5 eddition.; 2003.
27. Kamoi K. HTLV-1 in Ophthalmology. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218778/>
28. Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, et al. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(4):578. doi:10.1016/S1473-3099(21)00063-3
29. Kamoi K, Uchimarui K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. HTLV-1 uveitis and Graves' disease presenting with sudden onset of blurred vision. *The Lancet*. 2022;399(10319):60. doi:10.1016/S0140-6736(21)02442-9
30. Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171303. doi:10.1371/journal.pone.0171303
31. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012;(November):1-18.
32. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2012;23(6):557-561. doi:10.1097/ICU.0b013e328358b9ec
33. Kamoi K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. *Emerging Infectious Uveitis*. Published online 2017:143-148. doi:10.1007/978-3-319-23416-8_15
34. Terada Y, Kamoi K, Komizo T, Miyata K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;00(00):1-8. doi:10.1089/jop.2016.0124

35. Nakao K, Ohba N. Clinical features of HTLV-I associated uveitis. *British Journal of Ophthalmology*. Published online 1993:274-279.
36. Takahashi T, Takase H, Urano T, Sugita S, Miyata N, Mochizuki M. Clinical features of human T-lymphotropic virus type 1 uveitis : a long-term follow-up. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2000;8(4):235-241.
37. Grassi MFR, Olavarria VN, Krucheswaky R de A, et al. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(3):584-586.
doi:10.1016/j.jcv.2013.09.003
38. Olindo S, Lézin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci*. 2005;237(1-2):53-59. doi:10.1016/j.jns.2005.05.010
39. Castro-Lima Vargens C, Grassi MFR, Boa-Sorte N, et al. Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. *J Clin Virol*. 2011;52(3):177-180.
doi:10.1016/j.jcv.2011.07.016
40. Taylor GP, Tosswill JH, Matutes E, et al. Prospective study of HTLV-I infection in an initially asymptomatic cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;22(1):92-100.
doi:10.1097/00042560-199909010-00012
41. Ono A, Ikeda E, Mochizuki M, et al. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Graves' disease and disease activities. *Jpn J Cancer Res*. 1998;89(6):608-614. doi:10.1111/j.1349-7006.1998.tb03262.x
42. Azevedo ALM dos S. IBGE - Educa | Jovens. IBGE Educa Jovens. Accessed August 8, 2022. <https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18319-cor-ou-raca.html>

ANEXO

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS UVEÍTES EM PORTADORES DO HTLV-1 EM SALVADOR-BA

Pesquisador: Maria Fernanda Rios Grassi

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50406321.4.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.035.930

Apresentação do Projeto:

A uveíte é uma reação infamatória do trato uveal, retina, nervo óptico e o corpo vítreo que pode acarretar deterioração da visão. Podem estar associadas a doenças sistêmicas, associadas a processos infecciosos (bactérias, fungos, vírus, protozoários, verminoses) ou serem idiopáticas.(9,10). A primeira evidência indicando a associação entre HTLV-1 e uveítes idiopáticas foi documentada em 1992 por Mochizuki e colaboradores(4) A prevalência de HTLV-1 em pacientes com uveítes idiopáticas varia de 8% a 44,8%(11). As infecções virais como CMV, Rubéola, Herpes simples, Varicela zoster, HIV, Zika vírus, Dengue e Chikungunya assim como doenças autoimunes podem levar ao aparecimento de uveítes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Determinar a prevalência de uveítes em pacientes com diagnóstico de HTLV-1 no Centro de Atendimento Integrado e Multidisciplinar dos portadores de HTLV da EBMS/FBDC/Fiocruz.

Objetivo Secundário: Descrever os tipos de uveítes e sintomas associados. Relacionar a carga proviral e níveis de citocinas inflamatórias/regulatórias à presença de uveítes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não haverá coleta de amostra ou intervenção nos voluntários. Os riscos envolvidos estão relacionados a privacidade de informações clínicas dos pacientes. Para minimizar esse risco, o nome dos pacientes não constará das planilhas de tabulação dos dados. Os pacientes serão

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274	CEP: 40.285-001
Bairro: BROTAS	
UF: BA Município: SALVADOR	
Telefone: (71)2101-1921	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.035.930

identificados por códigos: aqueles infectados pelo HTLV-1 serão identificados como UV-CHTLV, seguido de um número atribuído sequencialmente de acordo com a ordem de inclusão (UV-CHTLV 001 para o primeiro até UV-CHTLV171, para o último). Para os controles não infectados (grupo não exposto), a codificação será feita de forma semelhante, considerando-se a sigla UV-HCOE. Os dados obtidos da pesquisa, incluindo a lista de nomes e respectivos códigos serão mantidos em arquivo digital, no CHTLV/EBMSP sob a responsabilidade do coordenador Dr. Bernardo Galvão. O sigilo dos dados é assegurado por uma senha de acesso de conhecimento do coordenador do Centro de HTLV da pesquisa e da mestrandia Daniele Piai Ozores. As cópias físicas do TLCE serão arquivadas em um armário com chaves sob a guarda do Dr. Bernardo Galvão. Cinco anos após o encerramento da pesquisa estes serão descartados de acordo com a resolução CNS 466/2012.

Não haverá benefício direto aos voluntários, no entanto, a uveíte no paciente com HTLV-1 pode estar sendo subdiagnosticada pelas características e pela forma como ela se apresenta. O não diagnóstico leva a redução da visão, muitas vezes irreversível. Acreditamos que um diagnóstico precoce e assertivo leve a uma possibilidade de tratamento precoce, com preservação e recuperação visual.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresentou a seguinte metodologia:

4.1 Tipo de estudo/Desenho da pesquisa: estudo transversal

4.2 Local do estudo: Serão dois locais de estudo: 1) Ambulatório de Oftalmologia do Ambulatório Docente Assistencial da EBMSP (ADAB), na Unidade Acadêmica de Brotas SSA, onde serão incluídos os pacientes infectados pelo HTLV (grupo I e grupo II, expostos) e no Ambulatório de Oftalmologia do HCOE- Hospital de Olhos, Feira de Santana, Bahia, onde serão incluídos pacientes não infectados pelo HTLV (grupo III não expostos).

4.3 Período do estudo: Novembro de 2021 a Setembro 2022

4.4 Data prevista para início do estudo: 01/11/2021

4.5 População alvo do estudo: A amostra a ser Avaliada será constituída por 3 grupos: Grupo I: Pacientes HTLV-1 positivos acompanhados no Centro Integrativo e Multidisciplinar de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV/EBMSP), diagnosticados através de sorologia pelo método ELISA, e Western Blot para confirmação, com diagnóstico de uveíte. • GRUPO II: Pacientes HTLV-1 positivos acompanhados no Centro Integrativo e Multidisciplinar de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV/EBMSP), diagnosticados através de sorologia

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.035.930

pelo método ELISA, e Western Blot para confirmação, sem diagnóstico de uveíte. • GRUPO III: Grupo controle comparativo de pacientes não infectados pelo HTLV-1 atendidos no Ambulatório de Oftalmologia do HCOE- Hospital de Olhos Para atingir os objetivos do estudo de forma mais acurada, incluíram, além dos pacientes infectados pelo HTLV (expostos), um grupo comparativo de pessoas não infectado pelo HTLV (não expostos) que denominamos de grupo III. Para pesquisadores esse grupo será importante para determinar a prevalência de uveítes em pessoas não infectadas pelo HTLV-1.

4.6 Tamanho amostral do estudo: 581 indivíduos, com cálculos amostrais apresentados, Os pacientes desse grupo serão selecionados de forma randômica (utilizando o programa randomize.org) atribuindo aos prontuários uma sequência alfa numérica. O número de pacientes atendidos no HCOE nesse período foi de cerca de 3000 indivíduos.

4.7 Cálculo amostral, consideramos a prevalência de uveítes de 6% (expostos) e 1% (não expostos). Assim estimamos avaliar os 171 pacientes com HTLV (expostos) e 410 pacientes sem HTLV (não expostos). O diagnóstico de uveíte será feito observando-se o exame oftalmológico detalhado: parte anterior do olho média e posterior para a presença de reação inflamatória, células, vasculites. Após determinação das prevalências (expostos e não expostos) para calcular o risco relativo, serão descritos os tipos de uveítes (anterior, média ou posterior), bilateralidade, sintomatologia entre os grupos expostos e não expostos. O nome dos pacientes não constará desta planilha. Os pacientes infectados pelo HTLV-1 serão identificados por um código (UVCHTLV) acompanhado de um número atribuído sequencialmente de acordo a inclusão (UVCHTLV 001 para o primeiro até UVCHTLV171, para o último). Para os controles não infectados (grupo não exposto), a codificação será feita de forma semelhante, considerando-se a sigla UVHCOE.

4.8 Tipo de dados: primários

4.9 Coleta dos dados: O ambulatório do ADAB atende rotineiramente todos os pacientes matriculados do Centro Integrativo e Multidisciplinar de Atendimento ao Portador de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV) CHTLV, atualmente representados por 1728.

Após a triagem realizada pela equipe de saúde multidisciplinar, os pacientes são encaminhados ao laboratório de análises clínicas do ADAB, para a realização de exames laboratoriais. Por venopunctura, é realizada uma coleta de 20 ml de sangue, com posterior análise laboratorial de rotina, sorologias e determinação da carga proviral e de citocinas do HTLV-1 e após, encaminhados para o consultório de oftalmologia, onde são submetidos a uma avaliação oftalmológica detalhada.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)2101-1921

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.035.930

O material biológico será armazenado no Laboratório Avançado de Saúde Pública da Fiocruz sob a guarda da Dra. Maria Fernanda Rios Grassi pelo tempo que durar a pesquisa. Após o término da pesquisa, caso sobrem amostras, as mesmas serão descartadas seguindo as normas da ANVISA.

Os dados obtidos da pesquisa serão mantidos em arquivo digital, no Centro de HTLV e Neurociência da EBMSp sob a responsabilidade do coordenador Dr. Bernardo Galvão.

O sigilo dos dados é assegurado por uma senha de acesso de conhecimento do coordenador do Centro de HTLV da pesquisa e da mestrandia Daniele Piai Ozores.

As cópias físicas do TCLE serão arquivadas em um armário com chaves sob a guarda do Dr. Bernardo Galvão. Cinco anos após o encerramento da pesquisa estes serão descartados de acordo com a resolução CNS 466/2012.

4.9 Critério de Inclusão: Todos os pacientes matriculados no CHTLV/EBMSp com sorologia positiva para HTLV-1, diagnosticados pelo método de Elisa e Western Blot. • Pacientes maiores de 18 anos. • Todos os pacientes matriculados Ambulatório de Oftalmologia do HCOE- Hospital de Olhos, com sorologia negativa para HTLV-1

4.10 Critério de Exclusão: Pacientes que se recusarem a assinar o TCLE; • Pacientes com sorologia positiva IgM para Toxoplasmose, Toxocaríase, Rubéola e CMV; • Ausência de coinfeção: Sífilis, HIV, Hepatite C e B; • Diagnóstico prévio: Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa; • Diagnóstico de Tuberculose, Espondilite Anquilosante, Doença de Bechet, Oftalmia Simpática, Harada, Sarcoidose.

4.11 Tipo de análise dos dados: As variáveis qualitativas serão descritas em percentuais e as quantitativas utilizando medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil). A prevalência será calculada para os eventos de interesse.

Comentários éticos: Pesquisadores não explicitam a forma de recrutamento da amostra, nem como ocorrerá a coleta de dados de forma a garantir a privacidade do participante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: anexada, totalmente preenchida, com data da assinatura 23/07/2021, assinada digitalmente por Atson Carlos de Souza Fernandes

Cronograma: anexado, contempla todas as etapas (submissão ao cep, período de coleta, análise dados, redação texto, relatórios parciais e final), porém será necessário ajustes a resolução de pendências.

Orçamento: No valor de R\$27.787,52; Financiamento Próprio.

TCLE: Necessitando ajustes. A pesquisa propõe dispensa do TCLE de alguns participantes. Justificativa:

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)2101-1921

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.035.930

Devido a atual situação sanitária do país e às restrições de mobilidade dos pacientes, estamos solicitando a este CEP, a permissão para utilizar os dados dos prontuários dos pacientes obtidos nos seguintes períodos: i) junho a novembro de 2019; ii) setembro a dezembro de 2020 e iii) março a junho de 2021. Será enviado um TCLE para todos os pacientes para leitura e aprovação por via remota. Porém, para aqueles com indisponibilidade de acesso remoto solicitamos a dispensa do TCLE. Muitos pacientes moram no interior do estado e não podem retornar com facilidade ao ambulatório para assinar o TCLE. Além disso, muitos não dispõem de computador ou impressora para assinar um TCLE digital.

Carta de anuência: Apresenta as seguintes cartas de anuência

- 1) Do Instituto Gonçalo Moniz Fiocruz, assinada pela diretora Marilda de Souza Gonçalves, com data 31/05/2021;
- 2) Do Hospital Humberto de Castro Lima, assinada pelo diretor Técnico Luiz Magalhães com data de 12/04/2021
- 3) Do Hospital do Olhos HCOE, assinada pela diretora técnica Dra. Danielle Piai Ozores, com data de 12/04/2021

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise bioética embasada na Res. 466/12 e documentos afins, as pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 4.947.965 foram devidamente sanadas garantindo a execução deste projeto na versão ora apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação deste protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1789689.pdf	03/09/2021 20:45:47		Aceito
Outros	Respostas.docx	03/09/2021 20:44:54	Maria Fernanda Rios Grassi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO_CEP_JAgo2021.docx	03/09/2021 20:37:40	Maria Fernanda Rios Grassi	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.035.930

Investigador	PROJETO_CEP_JAgosto2021.docx	03/09/2021 20:37:40	Maria Fernanda Rios Grassi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HTLV.docx	03/09/2021 20:34:31	Maria Fernanda Rios Grassi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles.docx	03/09/2021 20:31:43	Maria Fernanda Rios Grassi	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO_ASSINADA.pdf	26/07/2021 11:47:30	DANIELE PIAI OZORES	Aceito
Declaração do Patrocinador	ANUENCIA_HCOE.pdf	23/07/2021 00:41:32	DANIELE PIAI OZORES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA_IBOPC.pdf	23/07/2021 00:38:41	DANIELE PIAI OZORES	Aceito
Declaração de concordância	ANUENCIA_FIOCRUZ.pdf	23/07/2021 00:37:36	DANIELE PIAI OZORES	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	09/07/2021 23:49:07	DANIELE PIAI OZORES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 13 de Outubro de 2021

**Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador(a))**

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
Bairro: BROTAS
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Anexo B – Comprovante de submissão do artigo intitulado “Prevalence and characteristics of HTLV-associated uveitis in patients from Bahia, an endemic area for HTLV -1 in Brazil, submetido no Virology Journal.

**Virology Journal - Receipt of Manuscript
'Prevalence and characteristics...'**



Virology Journal
Para Você

09:54

...



Ref: Submission ID de922d2a-8e8f-4fb0-9a25-c7970ff555dd

Dear Dr Ozores,

Please note that you are listed as a co-author on the manuscript "Prevalence and characteristics of HTLV-associated uveitis in patients from Bahia, an endemic area for HTLV -1 in Brazil", which was submitted to Virology Journal [on 15 November 2022 UTC](#).

If you have any queries related to this manuscript please contact the corresponding author, who is solely responsible for communicating with the journal.

Kind regards,