DANIELA ASSIS DO VALE

Prevalência da Síndrome de Sjögren em infectados pelo HTLV em São Paulo

São Paulo

2013

DANIELA ASSIS DO VALE

Prevalência da Síndrome de Sjögren em infectados pelo HTLV em São Paulo

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientador: Profa. Dra. Karem López Ortega

São Paulo

2013

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Vale, Daniela Assis do.

Prevalência da Síndrome de Sjögren em infectados pelo HTLV em São Paulo / Daniela Assis do Vale ; orientadora Karem López Ortega. -- São Paulo, 2013.
108 p. : fig.: tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Patologia Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Síndrome de Sjögren. 2. Xerostomia. 3. Vírus. 4. Infecções por HTLV -I.
5. Manifestações Bucais. I. Ortega, Karem López. II. Título.

Vale DA. Prevalência da Síndrome de Sjögren em uma população vivendo com HTLV em São Paulo. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: / /2013

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico este trabalho primeiramente à meus pais, Jorge e Ester, pelo amor e apoio incondicionais, por serem um exemplo de honestidade e dedicação, por serem minha fortaleza.

À minha família que, mesmo distante, sempre transmitiram seu carinho e incentivo.

Às minhas queridas amigas, Cláudia, Jee, Michele, Kathy, por todo o carinho, por terem me incentivado tanto e por toda a torcida!

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Karem Lopez Ortega pela orientação, não só neste trabalho, mas ao longo de todo este caminho que até agora percorri. Obrigada pela paciência, por todas as oportunidades, pela amizade (a lista é infinita!), mas foi a sua confiança em mim e seu incentivo que me deram a segurança para sempre seguir em frente.

Ao Prof. Dr. Jorge Casseb pela oportunidade em participar do ambulatório de HTLV, por aquele empurrãozinho sempre que era necessário, enfim, por todo o apoio e disposição em responder e discutir minhas dúvidas (que nunca foram poucas).

Ao Prof Dr. Ivo Bussoloti Filho, exemplo de profissional, à Profa. Dra. Bianca Liquidato, por ter me apresentando pessoas incríveis, à Profa. Dra. Ana Cristina Kfoury Camargo, por todo aprendizado, à Profa. Dra. Rita Soler, por toda ajuda com esses pacientes. Obrigada a todos por terem me acolhido tão bem no departamento de Otorrino da Santa Casa, por todo o ensinamento passado, e por toda a paciência em responder minhas dúvidas (que, de novo, nunca são poucas).

A todos os colegas e funcionários do CAPE, pela companhia e por todas as experiências compartilhadas, sobretudo à Profa. Dra. Marina Gallottini por enriquecer meus conhecimentos e por todas as oportunidades.

Aos colegas e funcionários do ambulatório de HTLV, em especial à Rosa Marcusso, e do setor de Estomatologia da ISCMSP, em especial à Telma, pelas inúmeras vezes que me auxiliaram, obrigada por toda a assistência e por serem sempre tão solícitas.

Aos pacientes que tão gentilmente contribuíram para a realização deste estudo.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro.

"Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito. Não somos o que deveríamos ser, não somos o que iremos ser.. mas Graças a Deus, não somos o que éramos".

Martin Luther King

RESUMO

Vale DA. Prevalência da Síndrome de Sjögren em infectados pelo HTLV em São Paulo [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2013. Versão corrigida.

O HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus type 1) foi o primeiro retrovírus humano a ser identificado. É comprovadamente o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T no adulto (ATLL) e da paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP). Porém se evidencia que o vírus possa estar relacionado a várias outras manifestações sistêmicas. A Síndrome de Sjögren (SS) é uma das desordens que têm sido associada ao HTLV-1. Embora a infecção pelo HTLV seja reconhecidamente endêmica no Brasil, não há informações sobre essa associação na população brasileira. Este trabalho propõe-se a investigar a prevalência de SS em pacientes infectados pelo HTLV e a prevalência de HTLV em pacientes diagnosticados com SS. Exames sorológicos para investigação do HTLV foram realizados em 50 pacientes da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP) que apresentavam queixas compatíveis com a SS (grupo 1). No Instituto de Infectologia Emílio Ribas foram avaliados 129 pacientes HTLV+ que passaram pelo processo diagnóstico para a SS (grupo 2). Nenhum dos pacientes do grupo 1 apresentou soropositividade para o HTLV. No grupo 2, 46 (35,7%) apresentaram algum grau de xerostomia, 18 (13,95%) apresentaram xerofthalmia, 8 (6,2%) apresentaram hipossalivação, 2 (1,55%) apresentaram fluxo lacrimal alterado e 1 paciente (0,77%) apresentou autoanticorpos reagentes (anti-SSB). Foram executadas biópsias incisionais de glândulas salivares menores em 5 pacientes do grupo 2. Apenas 2 pacientes (1,55%) HTLV+ completaram os critérios para o diagnóstico de SS. A SS mostrou ser três vezes mais prevalente em pacientes HTLV+ do IIER do que nos pacientes que buscaram atendimento no serviço de Otorrinolaringologia da ISCMSP.

Palavras-chave: HTLV. HAM/TSP. Síndrome de Sjögren. Xerostomia. Síndrome seca.

ABSTRACT

Vale DA. Prevalence of Sjögren's Syndrome among HTLV-infected individuals in São Paulo [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2013. Versão corrigida.

HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus type 1) was the first human retrovirus identified. It is proven to be the etiological agent of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and of a neurological disease known as HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). However, there is the evidence that the virus could be related to several other systemic manifestations. Sjögren's Syndrome (SS) is one of the disorders that have been associated with HTLV-1. Although HTLV infection is known to be endemic in Brazil, there is no information about this association in Brazilian population. This study proposes to investigate the prevalence of SS among patients infected with HTLV and the prevalence of HTLV among patients diagnosed with SS. Serological tests for HTLV were performed in 50 patients from Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP) with complaints compatible with the SS (group 1). At Institute of Infectious Diseases Emilio Ribas (IIER), 129 HTLV+ patients were evaluated and the diagnostic process for SS was performed (group 2). None of the patients in group 1 was positive for HTLV. In group 2, 46 (35.7%) reported any degree of xerostomia, 18 (13.95%) had xerophthalmia, hyposalivation was present in 8 (6.2%) patients and decrease in tear secretion, in only one patient (0.77%) the auto-antibodies was positive (Anti-SSB). Incisional biopsies of labial minor salivary glands were executed in 5 patients in group 2. Only 2 HTLV+ patients (1.55%) have fulfilled the classification criteria for SS. SS proved to be three times more prevalent in HTLV patients from IIER than in patients who sought care in the service of Otorhinolaryngology at ISCMSP.

Keywords: HTLV. HAM/TSP. Sjögren's Syndrome. Xerostomia. Sicca syndrome

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Distribuição geográfica mundial do HTLV- 1	19
Figura 2.2 – Prevalência do HTLV-1/2 em doadores de sangue no Brasil.....	20
Figura 2.3 – Sequência hipotética de eventos da patogênese das doenças inflamatórias associadas ao HTLV- 1	24
Figura 5.1 – Distribuição geográfica da procedência dos 129 pacientes com HTLV	44
Figura 5.2 – Distribuição das frequências de todos os medicamentos passíveis de causar xerostomia em uso pelos pacientes com HTLV (n=62)	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Relação de doenças comumente associadas ao HTLV-1	21
Tabela 5.1 – Variação da idade segundo sexo de 50 pacientes com queixas compatíveis com a SS.....	40
Tabela 5.2 – Fluxo salivar medido pela técnica de sialometria de 45 pacientes com queixas relacionadas à SS.....	41
Tabela 5.3 – Variação da idade segundo classificação da SS (n=19)	41
Tabela 5.4 – Sinais e sintomas característicos da SS em pacientes diagnosticados com a doença (n=19)	42
Tabela 5.5 – Fluxo salivar segundo a classificação da SS (n=19)	42
Tabela 5.6 – Positividade para autoanticorpos comumente presentes na SS	42
Tabela 5.7 – Variação da idade segundo sexo de 129 pacientes HTLV+	43
Tabela 5.8 – Resultado da carga proviral.....	45
Tabela 5.9 – Grau de incapacidade motora de 125 pacientes HTLV+ segundo a escala OSAME	46
Tabela 5.10 – Grau de xerostomia relatado por 129 pacientes HTLV+.....	46
Tabela 5.11 – Fluxo salivar de 42 pacientes HTLV+ com queixa de boca seca .	47
Tabela 5.12 – Sinais e sintomas característicos da SS apresentados por pacientes HTLV+ segundo sua situação clínica (n=129)	49

Tabela 5.13 – Análise correlacional entre xerostomia e xeroftalmia com diversos aspectos clínicos dos pacientes HTLV+.....	50
Tabela 5.14 – Resultados do modelo de regressão logística para xerostomia ...	51
Tabela 5.15 – Resultados do modelo de regressão logística para xeroftalmia ...	52
Tabela 5.16 – Análise da relação entre o grau de xerostomia e o quadro clínico (n=129).....	52
Tabela 5.17 – Análise de distribuição do resultado do teste de fluxo salivar	53
Tabela 5.18 – Comparação entre as variáveis métricas, idade e fluxo salivar entre os dois grupos.....	54
Tabela 5.19 – Distribuição do Qui quadrado com correção de Yates para a prevalência de SS nos dois grupos.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATLL	leucemia/linfoma de células T do adulto
ATLV	vírus linfotrópico das células T do adulto
DNA	ácido desoxirribonucleico
EBV	vírus Epstein-Barr
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FAN	fator antinuclear
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
FR	fator reumatoide
G1	grupo1
G2	grupo2
HAM/TSP	mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical
HE	hematoxilina e eosina
HCV	vírus da hepatite C
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HTLV	vírus linfotrópico das células T humanas
IgA	imunoglobulina A
IIER	Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”
ISCMSP	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
ITFy	interferon gama
LES	lúpus eritematoso sistêmico
LTC	linfócitos T citotóxicos
MHC	complexo principal de histocompatibilidade
mRNA	RNA mensageiro
OMDS	Osame’s Motor Disability Score
OR	odds ratio
PCR	reação em cadeia de polimerase
RNA	ácido ribonucleico
SNC	sistema nervoso central
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SS	síndrome de Sjögren

TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TESS	Treatment Emergent System Scale
TNF	fator de necrose tumoral
UDI	usuário de drogas injetáveis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 HTLV	17
2.1.1 Aspectos gerais	17
2.1.2 Organização genômica	18
2.1.3 Distribuição geográfica	18
2.1.4 Doenças associadas	20
2.1.4.1 ATLL	22
2.1.4.2 HAM/TSP	22
2.1.5 Patogênese da HAM/TSP	23
2.2 Síndrome de Sjögren	25
2.2.1 Aspectos gerais	25
2.2.2 Etiopatogênese	26
2.3 HTLV-1 e SS	27
3 PROPOSIÇÃO	31
3.1 Objetivos secundários	31
4 CASUÍSTICA – MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1 Casuística	32
4.2 Desenho da pesquisa	32
4.3 Critérios de inclusão	33
4.3.1 Grupo 1	33
4.3.2 Grupo2	33
4.4 Fase de calibração	34
4.5 Material e métodos	34
4.5.1 Anamnese	34
4.5.2 Exame físico	35
4.5.3 Critérios de diagnóstico da SS	36
4.5.4 Critérios de diagnóstico do HTLV	37
4.6 Análise estatística	38
5 RESULTADOS	40
5.1 Avaliação descritiva dos grupos estudados	40

5.1.1 Grupo 1	40
5.1.2 Grupo 2	43
5.2 Análise correlacional do G2	48
5.3 Comparação entre G1 e G2	54
6 DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÕES	64
REFERÊNCIAS	65
APÊNDICE	79
ANEXOS	95

1 INTRODUÇÃO

Os retrovírus são conhecidos agentes etiológicos de diversas patologias relacionadas com a morbidade e mortalidade humana. Alvo de vários estudos para se determinar a associação desses agentes com alterações inflamatórias, degenerativas e oncogênicas, o HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus type 1), isolado em 1980, foi o primeiro retrovírus humano identificado (Poiesz et al., 1980) e o primeiro a ser associado à processos patológicos, sendo comprovadamente o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) (Popovic et al., 1982) e de uma doença neurológica conhecida como paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP) (Gessain et al., 1985).

O tipo 1 é o mais prevalente na população global e endêmico em diversas regiões como Japão, Caribe, África, América Central e do Sul, incluindo o Brasil, considerado o país com o maior número absoluto de casos (Carneiro-Proietti et al., 2002).

O HTLV-1 é capaz de interagir com as células linfocitárias do hospedeiro, ativando-as e gerando um processo inflamatório crônico progressivo e degenerativo que afeta predominantemente a medula espinhal conhecido como HAM/TSP (Bangham; Osame, 2005). Acredita-se que essa desregulação do sistema imune, com consequente linfoproliferação espontânea e intensa ativação de células T, possam gerar diversas alterações sistêmicas, não só restritas ao sistema nervoso central (SNC) (Carneiro-Proietti et al., 2002; Verdonck et al., 2007).

De fato, uma grande variedade de manifestações tem sido descritas em indivíduos infectados por essa retrovirose. Do complexo neurológico, embora a mais comum seja a HAM/TSP, em um número expressivo de casos observa-se a associação de várias manifestações como miopatia, neuropatia periférica, ataxia cerebelar e disfunção cognitiva. Entre as manifestações dermatológicas estão as dermatites infecciosas e autoimunes. Relacionadas ao sistema oftalmológico surge a uveíte como mais observada (Ferraz-Chaoui et al., 2010). A síndrome de Sjögren

(SS) e a artrite crônica aparecem como as manifestações reumatológicas (Carvalho et al., 2006).

A SS é a segunda doença reumática autoimune mais comum (Fox et al., 2000), e uma das desordens autoimunes que tem sido associada ao HTLV-1. Classificada como doença autoimune das glândulas exócrinas, envolve particularmente as glândulas salivares e lacrimais (Liquidato et al., 2002).

Nessa síndrome a capacidade secretora das glândulas exócrinas é comprometida pela infiltração linfocitária e pela progressiva substituição do tecido glandular pelo conjuntivo (Dalavanga et al., 1986). E embora sua etiopatogênese não esteja bem esclarecida, acredita-se que infecções virais possam desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da doença (Mavragani; Moutsopoulos, 2010).

A relação entre o HTLV-1 e a SS foi sugerida pela primeira vez em 1987 em um estudo observacional que relatou infectados pelo HTLV-1 com quadro concomitante de SS (Vernant et al., 1987).

Desde então vários trabalhos têm sido realizados investigando diversas vias para a associação do vírus com essa síndrome. Os resultados apresentados pelas pesquisas ainda são conflitantes.

A maioria das pesquisas foi desenvolvida no Japão, país de alta endemicidade para o HTLV. Mas as Américas do Norte e Central e países da Europa também apresentaram publicações referentes a essa possível associação entre o HTLV e a SS. Embora a infecção pelo HTLV seja reconhecidamente endêmica na América do Sul, e o Brasil contabilize o maior número absoluto de casos, não há informações disponíveis sobre essa associação na população brasileira.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HTLV

2.1.1 Aspectos gerais

Em 1980, através de uma linhagem de linfócitos T CD4⁺ provenientes de um paciente com linfoma de células T cutâneo, um novo retrovírus foi isolado e denominado de vírus linfotrópico das células T humanas (HTLV) (Poiesz et al., 1980). Em 1982, outro grupo de pesquisadores, também em um paciente com linfoma de células T, verificou a infecção dessas células por um vírus que recebeu a denominação de vírus linfotrópico das células T do adulto (ATLV) (Hinuma et al., 1981). Após análises comparativas de sequenciamento, logo se demonstrou que o HTLV e o ATLTV eram o mesmo vírus, assim sendo, a terminologia HTLV foi adotada (Popovic et al., 1982).

Posteriormente, um segundo retrovírus humano foi descrito, contendo uma estrutura genômica 70% homóloga à do HTLV-1 esse novo retrovírus foi denominado de HTLV-2 (Kalyanaraman et al., 1982).

Ao longo dos anos outros retrovírus semelhantes foram relatados em regiões mais isoladas do globo e denominados HTLV-3 e HTLV-4 (Wolfe et al., 2005). No entanto, apesar do HTLV-2 ter sido associado a algumas manifestações neurológicas, semelhantes às vistas em infectados pelo HTLV-1, somente deste último o potencial patogênico foi comprovado (Araujo; Hall, 2004; Feuer; Green, 2005).

Em populações onde a infecção é endêmica acredita-se que a propagação do vírus ocorra principalmente através do aleitamento materno, porém, outras formas de transmissão vertical, como durante a gestação por comunicação transplacentária ou durante o parto, também podem ocorrer (Nakano et al., 1984; Ando et al., 1987). A transfusão sanguínea ou de hemoderivados foi confirmada como a via de infecção mais efetiva (Carneiro-Proietti et al., 2012). A transmissão através do uso compartilhado de agulhas e seringas também é possível, assim como

a transmissão pelo contato sexual que ocorre principalmente, mas não exclusivamente, do homem para a mulher (Roucoux et al., 2005).

2.1.2 Organização genômica

Em sua estrutura genômica, composta por duas fitas simples de RNA, o HTLV-1, da família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae, possui em comum com outros retrovírus, os genes *env*, *gag* e *pol*, responsáveis pela codificação de proteínas estruturais do vírus além das enzimas transcriptase reversa e integrase. (Seiki et al., 1983; Delamarre et al., 1996).

Também fazem parte do seu genoma os genes *tax* e *rex*, encontrados exclusivamente em membros do gênero Deltaretrovirus, localizados na região *pX*, transcrevem proteínas regulatórias responsáveis pela expressão dos genes virais. A proteína codificada pelo gene *rex*, denominada p27^{rex} (Rex), regula a síntese de proteínas estruturais e atua na estabilização do RNA mensageiro (mRNA) facilitando também seu transporte do núcleo para o citoplasma (Younis; Green, 2005). Já a proteína p40^{tax} (Tax) age regulando a transcrição do genoma proviral, além de induzir a expressão de diversos genes celulares (Bai et al., 2012). Pelo importante papel na regulação da transcrição viral e na transformação celular a proteína Tax é alvo de diversos estudos que têm comprovado sua capacidade de promover a immortalização de linfócitos infectados e seu potencial oncogênico, além de ser o principal alvo da resposta imune (Jacobson et al., 1990; Kannagi et al., 1991; Grassmann et al., 1992; Grassmann et al., 2005).

2.1.3 Distribuição geográfica

Embora o número exato de infectados pelo HTLV-1 seja desconhecido estima-se que cerca de 20 milhões de pessoas estejam contaminadas pelo vírus no mundo (Proietti et al., 2005). E, apesar do Japão ser a área mais representativa da infecção, regiões como Caribe, África (especialmente subsaariana) e países da

América Central e do Sul, incluindo o Brasil, são considerados de alta endemicidade para o HTLV-1 (Goncalves et al., 2010).

Figura 2.1 – Distribuição geográfica mundial do HTLV-1 (Goncalves et al., 2010)

No Brasil o vírus foi demonstrado pela primeira vez em 1986, entre imigrantes japoneses (Kitagawa et al., 1986). Desde então a epidemia de HTLV-1 no país vem evoluindo e ganhando novas dimensões. Atualmente o Brasil é considerado de baixa prevalência para o HTLV-1 (Mueller, 1991), quando comparado com índices do Japão (6% - 37%) (Yamaguchi, 1994), mas é o país com o maior número absoluto de casos (Carneiro-Proietti et al., 2002). Contudo, sabe-se que esta infecção apresenta taxas de soroprevalência diferentes de acordo com a região geográfica. Estudo recente, abrangendo bancos de sangue de todos os estados brasileiros, identificou os estados de maior prevalência para o HTLV-1/2 como o Maranhão (1%), a Bahia (0,94%) e o Pará (0,91%). A cidade de São Paulo conta com uma prevalência de 0,32% de infectados entre a sua população (Catalan-Soares et al., 2005).

Figura 2.2 – Prevalência do HTLV-1/2 em doadores de sangue no Brasil.(Catalan-Soares et al., 2005)

Ainda não existem estimativas globais para a infecção pelo HTLV-2. Entretanto este vírus parece ser mais prevalente em usuários de drogas injetáveis (UDI) e em populações indígenas em países do continente americano, incluindo o Brasil (Alcantara et al., 2003).

2.1.4 Doenças associadas

O HTLV-1 é comprovadamente o agente etiológico de uma neoplasia maligna hematopoiética, a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) (Poiesz et al., 1980; Popovic et al., 1982) e de uma doença neurológica degenerativa conhecida como paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV

(HAM/TSP) (Gessain et al., 1985), porém à medida que os estudos se desenvolvem mais se evidencia que o vírus possa estar relacionado a várias outras manifestações sistêmicas.

Embora o HTLV-1 possa permanecer latente no hospedeiro por longos períodos, de fato a maioria se mantém assintomática. Entre os infectados o risco de se ter HAM/TSP oscila entre 0,3% a 4% e para a ATLL esse risco é de 1% a 5%. Quando são contabilizadas todas as doenças associadas ao vírus, incluindo ATLL, HAM/TSP, uveíte, polimiosite e artropatias, o risco parece estar próximo a 10% (Murphy et al., 1989; Kaplan et al., 1990). Ademais, existem na literatura dados que evidenciam o complexo de afecções possivelmente vinculadas a esse vírus (Tabela 2.1) (Verdonck et al., 2007; Goncalves et al., 2010). E, embora a manifestação relacionada ao complexo neurológico mais relevante seja a HAM/TSP, observa-se, em um número expressivo de casos, a associação de várias manifestações em um mesmo paciente como miopatia, neuropatia periférica, ataxia cerebelar e disfunção cognitiva. Doenças infecciosas também podem surgir em decorrência da imunossupressão causada pelo HTLV-1, como pneumonia broncoalveolar e dermatites infecciosas (Hirata et al., 2006). Estudos clínicos, soroepidemiológicos e virológicos têm apontado a uveíte endógena como a terceira entidade clínica associada ao vírus HTLV-1 (Mochizuki et al., 1992; Sagawa et al., 1995; Ferraz-Chaoui et al., 2010). Porém a comunidade científica ainda carece de provas definitivas da associação dessas doenças com o vírus.

Tabela 2.1 – Relação de doenças comumente associadas ao HTLV-1 (Verdonck et al., 2007)

Desordens inflamatórias	Neoplasias malignas	Doenças infecciosas
HAM/TSP Uveíte Artropatias Síndrome de Sjögren Polimiosite Pneumopatias Alveolite de linfócitos T	ATLL Linfoma de células T cutâneo	Estrongiloidíase Escabiose Dermatite infecciosa Tuberculose

2.1.4.1 ATLL

Originalmente descrita em 1977 a ATLL é uma desordem linfoproliferativa maligna cujo agente etiológico é o HTLV-1 (Uchiyama et al., 1977; Popovic et al., 1982). Manifesta-se em geral após longo período de latência, que, no Japão, é por volta dos 60 anos de idade, o acometimento de crianças é raro. No Brasil a doença parece ocorrer uma década mais cedo do que no Japão (Shimoyama, 1991; Bittencourt et al., 2006; Bittencourt et al., 2007).

As manifestações clínicas mais observadas são linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, imunossupressão, hipercalcemia e lesões osteolíticas. O envolvimento cutâneo ocorre em 43-75% dos casos com o aparecimento de nódulos, placas ou pápulas eritematosas, ocasionalmente ulceradas, dispersas pelo corpo (Uchiyama et al., 1977; Shimoyama, 1991; Yamaguchi et al., 2005).

A patogênese não está bem elucidada, porém, acredita-se que a expressão de certas proteínas virais possa induzir a proliferação e transformação celular. A expansão do DNA proviral do HTLV-1 é monoclonal, indicativo de que todas as células neoplásicas se originam de uma mesma célula (Yoshida, 2001; Kamihira et al., 2005).

Naqueles que desenvolvem uma forma indolente ou crônica o prognóstico costuma ser bom quando comparado com a forma mais agressiva da doença, em que a sobrevida é em torno de 6 a 10 meses (Bittencourt et al., 2007).

2.1.4.2 HAM/TSP

A HAM/TSP é uma desordem neurológica que afeta os portadores do HTLV-1, geralmente após longo período de incubação, os sintomas ocorrem de maneira insidiosa comumente na quarta década de vida, acometendo preferencialmente o sexo feminino (Araujo et al., 1998).

As primeiras manifestações clínicas aparecem como dores lombares e fraqueza muscular, embora os primeiros sintomas possam ser sensoriais, como formigamento ou queimação dos membros inferiores, ou disfunção vesical. A doença

evolui com piora do quadro de fraqueza com progressivo comprometimento da marcha, que se torna espástica ou hiper-reflexiva, disfunções sexual e urinária além de constipação intestinal são queixas frequentes. Membros superiores também podem estar afetados, porém em menor grau. Há prejuízo sensorial sutil, poucas vezes afetando a propriocepção. Dor neuropática é comum especialmente nos estágios avançados. A doença progride por um período de 5 a 10 anos tendendo a estabilizar-se com grau severo de deficiência motora e sensitiva (Gessain et al., 1985; Shibasaki et al., 1988; Araujo et al., 1998; Orland et al., 2003).

Não há tratamento eficaz, a terapia baseia-se na tentativa de conter a progressão da doença e no manejo da sintomatologia. A terapia da HAM/TSP inclui corticosteroides, outras medicações imunossupressoras, altas doses de vitamina C e interferons. Entretanto, nenhum desses tratamentos é satisfatório e ainda não se dispõe de métodos eficazes de prevenir o desenvolvimento de doenças graves em pessoas infectadas (Proietti et al., 2005).

2.1.5 Patogênese da HAM/TSP

Ainda não se conhece com exatidão os mecanismos que levam à degeneração neural vista na HAM/TSP. Sabe-se, no entanto que esse dano tecidual ocorre devido à exacerbada resposta imune do hospedeiro ao vírus (Bangham; Osame, 2005). Fatores como carga pró-viral e a eficiência da resposta imune celular contra o vírus, determinada pela constituição genética do hospedeiro, parecem estar envolvidos na transição do quadro assintomático para o desenvolvimento da doença (Verdonck et al., 2007).

O HTLV-1 pode infectar diversos tipos celulares como linfócitos B, linfócitos T, fibroblastos e monócitos, possuindo tropismo especial por células T CD4+ (Goon et al., 2004). Não há evidências de que o HTLV-1 infecte diretamente células do SNC, como células da glia, apesar dessa hipótese ter sido considerada. Há indícios da indução de uma reação autoimune, ou seja, uma reação cruzada entre antígenos do HTLV-1 e teciduais, no entanto essa hipótese ainda é controversa já que devido à sua localização esses antígenos parecerem não estar acessíveis ao ataque de anticorpos.

Entre as teorias testadas para explicar o mecanismo patogênico da HAM/TSP a mais aceita envolve uma cascata de acontecimentos ilustrada na figura 2.3. Resumidamente, a invasão do sistema nervoso central, especificamente da porção inferior do neuroeixo, por células inflamatórias, predominantemente de linfócitos T CD4+, infectados pelo vírus, acarreta a migração de células T citotóxicas ativadas específicas para o HTLV-1 que liberarão diversas citocinas responsáveis pela destruição das células infectadas causando consequente dano ao tecido adjacente e provocando a desmielinização observada na medula espinhal (Bangham; Osame, 2005).

Figura 2.3 – Sequência hipotética de eventos da patogênese das doenças inflamatórias associadas ao HTLV-1 (Bangham; Osame, 2005)

Portanto, o primeiro estágio da doença apresenta-se como um intenso infiltrado linfocitário crônico primeiramente com predominância de células T CD4+ infectadas, que vão sendo gradualmente substituídas por linfócitos T CD8+, com a progressão da doença esse padrão torna-se menos celularizado e mais atrófico (Goncalves et al., 2010).

2.2 Síndrome de Sjögren

2.2.1 Aspectos gerais

A Síndrome de Sjögren (SS) é a segunda doença reumática autoimune mais comum, superada apenas pela artrite reumatoide (Fox et al., 2000). Classificada como doença autoimune das glândulas exócrinas, envolve particularmente as glândulas salivares e lacrimais (Liquidato et al., 2002)

É uma doença de progressão lenta que afeta principalmente mulheres, em uma proporção de 9:1, entre a quinta e sétima décadas de vida. Existem poucos estudos direcionados para se estimar a prevalência da SS e os até hoje realizados mostram ampla variação de 0,1 a 4,8%. Divergências que podem ser devidas tanto à escolha e método de aplicação dos critérios para o diagnóstico da SS como às diferenças demográficas, influenciadas por fatores genéticos e ambientais (Mavragani; Moutsopoulos, 2010). Em consulta às principais bases de dados, não foram encontrados estudos de prevalência da SS realizados no Brasil.

A SS pode ser vista isoladamente (SS primária) ou em associação com outras doenças autoimunes (SS secundária), principalmente lúpus e artrite reumatoide (Vitali et al., 2002). Pelo amplo quadro clínico que a SS apresenta, podendo manifestar-se apenas com diminuição do lacrimejamento e xerostomia ou, concomitantemente, com alterações articulares, pulmonares ou renais, a abordagem diagnóstica é bastante complicada (Liquidato et al., 2002).

Um estudo multicêntrico orientado pelo Grupo de Estudo da Comunidade Europeia sobre Critérios para Diagnóstico da SS procurou estabelecer critérios e testar sua especificidade e sensibilidade. Dentre esses critérios estão sinais de

comprometimento ocular e das glândulas salivares, sintomas de diminuição do lacrimejamento e da salivação, além de testes específicos para detecção de autoanticorpos anti-Ro (SSA) ou La (SSB) (Vitali et al., 2002).

2.2.2 Etiopatogênese

A etiologia da SS continua desconhecida, porém acredita-se na inter-relação de fatores genéticos e ambientais. O fato da doença se estabelecer em uma idade avançada e preferencialmente em mulheres indica que fatores hormonais podem estar envolvidos, de fato alterações hormonais já foram relatadas e comprovadas nesses pacientes (Laine et al., 2007). Eventos traumáticos e elevado grau de estresse psicológico também foram listados como possíveis fatores de risco moderados para o desenvolvimento da SS. A produção de interferons tipo 1, uma clássica proteína antiviral, pelas células presentes no infiltrado inflamatório das glândulas salivares afetadas, levantou a hipótese de que uma infecção viral possa ser o evento desencadeador para o desenvolvimento da SS (Bave et al., 2005). Vírus como Epstein-Barr (EBV), HTLV-1, vírus da hepatite C (HCV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV), além de certos enterovírus, foram previamente propostos como patógenos imunoativadores, porém nenhuma relação definitiva foi até o momento estabelecida (Mavragani; Moutsopoulos, 2010). Altos níveis de autoanticorpos encontrados no plasma de pacientes com a síndrome, como fatores antinuclear (FAN) e reumatoide, SSA e SSB, sugerem uma etiologia autoimune (Hansen et al., 2003).

Na SS a capacidade secretora das glândulas exócrinas é comprometida pela infiltração linfocitária e pela progressiva substituição do parênquima glandular pelo conjuntivo. Histologicamente o que se evidencia no estágio inicial é o acúmulo de linfócitos nas regiões periductais das glândulas salivares e lacrimais, gradualmente esse infiltrado dissemina-se envolvendo todo o lóbulo. A alta atividade linfocitária, mediada principalmente por linfócitos T CD4+, resulta na destruição das células epiteliais glandulares que gradualmente são substituídas por células mononucleares e fibrose levando à perda gradual e progressiva da função secretora da glândula. Embora alguns lóbulos sejam completamente destruídos, a arquitetura pode estar

preservada, com outros lóbulos intactos e aparentemente normais. A associação de hiperplasia do epitélio do ducto salivar e infiltrado linfocítico pode apresentar-se clinicamente como aumento da glândula (Dalavanga et al., 1986; Xanthou et al., 1999).

2.3 HTLV-1 e SS

A SS é uma das desordens autoimunes que tem sido associada ao HTLV-1. Existem na literatura 65 artigos, encontrados em pesquisa à base de dados Pubmed, investigando e descrevendo essa associação, sendo 16 relatos de caso e dois de revisão de literatura (Apêndice A).

A relação HTLV-1/SS foi sugerida pela primeira vez em 1987 quando, suspeitando-se que a infecção pelo HTLV-1 poderia ser um fator desencadeante de doenças autoimunes, um estudo observacional constatou um indivíduo infectado pelo HTLV-1 com a SS (Vernant et al., 1987). Posteriormente o mesmo grupo decidiu avaliar a presença da síndrome em um pequeno grupo de infectados com HAM/TSP procedentes da Martinica e a SS foi diagnosticada nos cinco pacientes estudados (Vernant et al., 1988). No ano seguinte, com o intuito de investigar as alterações teciduais decorrentes da infecção pelo HTLV-1 foi desenvolvido um modelo animal de ratos transgênicos que expressavam o gene *tax* do HTLV-1. Dentre outras alterações foi evidenciada uma intensa proliferação epitelial e infiltração linfocitária por células contendo a proteína Tax nas glândulas exócrinas (Green et al., 1989).

Desde então inúmeros estudos foram publicados analisando a possível relação do HTLV-1 na patogênese da SS. Houve relatos de alta soroprevalência do HTLV-1 entre pacientes com SS em áreas endêmicas para o vírus (Eguchi et al., 1992; Terada et al., 1994), propostas de que a atividade viral seria elevada em pacientes com HTLV-1 e SS (Terada et al., 1994), além de evidências de que células T infectadas pelo HTLV-1 estariam infiltradas em glândulas salivares de pacientes com SS (Nakamura et al., 2000).

Apesar da etiologia da SS continuar controversa, acredita-se que ela represente uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e

ambientais, agindo de forma multifatorial. Além disso, alguns autores acreditam que o HTLV-1 possa funcionar como um patógeno imunoativador para o desenvolvimento da síndrome (Terada et al., 1994; Nakamura et al., 2000; Hida et al., 2010).

Um estudo realizado em uma área altamente endêmica para o HTLV-1 no Japão avaliou a soropositividade para o vírus em três grupos de pacientes do gênero feminino. O primeiro era composto por portadoras da SS, o segundo por pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e o terceiro, um grupo controle, composto por doadoras de sangue. A prevalência do HTLV-1 entre os pacientes com SS foi significativamente maior que entre as doadoras de sangue enquanto que a diferença entre as doadoras de sangue e pacientes com LES foi insignificante. Estes achados, segundo os autores, sugerem fortemente que o HTLV-1 pode estar envolvido na patogênese da SS em áreas endêmicas. No mesmo estudo, anticorpos salivares IgA anti-HTLV-1 foram achados comuns em pacientes com SS, o que pode indicar aumento da atividade viral nas glândulas salivares (Terada et al., 1994).

Seguindo essa linha, alguns estudos buscaram e comprovaram a presença de linfócitos T CD4 infectados pelo HTLV-1, de proteínas específicas do HTLV-1 e de resposta inflamatória específica contra o HTLV-1 em glândulas salivares de pacientes com SS associada ao HTLV-1 (Ohya et al., 1998; Sasaki et al., 2000; Lee et al., 2012).

Propostas de que genes provenientes do HTLV-1 poderiam estar envolvidos na patogênese da SS também foram aventadas. Essas hipóteses tiveram como base estudos que comprovaram a presença do gene *tax* nas células epiteliais das glândulas salivares de pacientes com SS. Estudo realizado em conjunto na França e na Martinica, regiões de baixa e alta endemicidades para o HTLV-1 respectivamente, avaliou 12 amostras de glândulas salivares de pacientes com SS em cada região e verificou a presença do gene *tax* em 16% das amostras francesas e em 41% das amostras caribenhas, sendo que nenhum paciente mostrava soropositividade para o HTLV-1 (Tangy et al., 1999).

Em outras regiões não endêmicas para o vírus, como os Estados Unidos, o Reino Unido, França, Espanha e Coreia do Sul, não foi encontrado aumento da soroprevalência de HTLV-1 entre pacientes com SS (Talal et al., 1990; Shattles et al., 1992; Leon-Monzon et al., 1993; Mariette et al., 1995; Lee et al., 2012). No

entanto, genes específicos para o HTLV-1 foram encontrados em amostras de glândulas salivares desses pacientes.

Mariette e colaboradores evidenciaram a presença do gene *tax* nas glândulas salivares em 24% das amostras de 40 indivíduos com SS, nenhum outro gene do HTLV foi encontrado e exames sorológicos foram negativos para o HTLV (Mariette et al., 1995).

Na Espanha foi encontrada positividade para as sequências *pol* e para o *p24* do HTLV nas glândulas salivares de 78% entre 14 amostras de pacientes com SS e negativos para o HTLV. Nenhuma das amostras foi positiva para o gene *tax* (Leon-Monzon et al., 1993).

Na Coréia do Sul os pesquisadores detectaram a presença do gene *tax* no sangue de 3,8% entre 53 indivíduos com SS. Nenhuma outra sequência foi amplificada. No entanto a proteína Tax ou a p19 do HTLV-1 apresentaram marcação imunohistoquímica positiva em 42,4% das 33 amostras de glândulas salivares disponíveis desses pacientes (Lee et al., 2012).

Hipóteses de que o contato com o vírus possa gerar uma resposta crônica, que persiste no hospedeiro mesmo após a resolução da infecção inicial, ou de que os genes detectados possam pertencer a outro retrovírus, ainda desconhecido, começaram então a ser consideradas (Mariette et al., 1995; Lee et al., 2012).

Contudo, mesmo em regiões onde a associação desse retrovírus com a síndrome parece bem definida, são encontrados resultados conflitantes como na pesquisa realizada por Yamano e colaboradores no Japão. Em 15 pacientes com SS nenhum indício de material genético do HTLV foi encontrado nas glândulas salivares desses pacientes (Yamano et al., 1997).

Vários outros trabalhos têm sido realizados investigando diversas vias para a associação do vírus com essa síndrome, entretanto grande parte desses estudos está sendo realizada em populações provenientes do Japão, país onde a endemicidade para o HTLV-1, em certas regiões, chega a atingir a prevalência de 37% (Mueller, 1991; Yamaguchi, 1994). Ainda assim, pela alta incidência comprovada desta síndrome entre portadores da HAM/TSP, foi sugerido que testes sorológicos para o HTLV-1 sejam realizados para pacientes com SS (Nakamura et al., 1997).

Até agora, a bibliografia estende-se, em grande parte, a relatos de caso e pesquisas envolvendo pequenas amostragens, com expressiva participação do sexo

feminino, nas 3ª ou 4ª décadas de vida (época com maior predisposição para o desenvolvimento da SS), além de trabalhos com metodologias divergentes, desenvolvidas a critério de cada autor (Vernant et al., 1988; Pinheiro et al., 1995; Nakamura et al., 1997; Hida et al., 1999; Yu et al., 2009).

Com relação a alterações estomatológicas em indivíduos infectados pelo HTLV apenas um estudo foi encontrado na literatura. Desenvolvido no ambulatório de HTLV do IIER durante o ano de 2008, os autores avaliaram 139 pacientes, sendo 112 (80,5%) HTLV-1, 26 (18,7%) HTLV-2 e 1 paciente soropositivo para ambos os tipos virais. Entre os pacientes soropositivos para o HTLV-1, 88 (64,7%) eram assintomáticos e 48 (35,3%) apresentavam HAM/TSP. As alterações bucais mais comumente encontradas foram: xerostomia (26,5%), candidíase (25,4%), língua fissurada (22,1%) e língua despilada (12,4%). Modelos estatísticos confirmaram que a associação entre a HAM/TSP e a xerostomia é independente do uso de medicamentos. Ou seja, a HAM/TSP pode ser considerada um fator de risco independente para a xerostomia, apresentando, pacientes com HAM/TSP, três vezes mais chances de desenvolver xerostomia quando comparados com aqueles sem HAM/TSP. A possibilidade desses pacientes apresentarem a SS não foi avaliada (Martins et al., 2010).

3 PROPOSIÇÃO

Desde 1987 tem-se discutido a possibilidade da patogenia da SS ser devida, pelo menos em parte, ao HTLV. No entanto, até hoje, não há consenso na literatura sobre essa possível relação.

Sendo a xerostomia um dos indícios clínicos da SS e a literatura apontando para uma associação entre a SS e a infecção pelo HTLV-1, propomo-nos a investigar a existência de relação entre essas duas doenças. Como o Brasil é um país sabidamente endêmico para o HTLV-1, este estudo traria novo conhecimento sobre a doença e suas manifestações bucais.

3.1 Objetivos secundários

- a) Verificar a prevalência de SS em uma coorte de pacientes com HTLV-1 na cidade de São Paulo
- b) Verificar a prevalência de HTLV-1 em uma coorte de pacientes com SS na cidade de São Paulo.

4 CASUÍSTICA – MATERIAL E MÉTODOS

O projeto desta pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), protocolo 69/11 (Anexo A); do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER), protocolo 039/2012 (Anexo B) e da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP), projeto 119/12 (Anexo C).

4.1 Casuística

Dois grupos foram estudados

O grupo 1, G1, (grupo controle) conta com todos os pacientes que buscaram o serviço do Ambulatório de Estomatologia do Departamento de Otorrinolaringologia da ISCMSP referindo alguma queixa característica da SS ou em acompanhamento com diagnóstico prévio de SS. Esse ambulatório conta com 104 pacientes que chegaram ao serviço com o objetivo de diagnosticar à SS.

O grupo 2, G2, (grupo de estudo) é formado por pacientes soropositivos para o HTLV do IIER. O ambulatório de HTLV conta com cerca de 450 indivíduos infectados pelo HTLV, sendo 80 com quadro de HAM/TSP. Esses pacientes fazem visita semestral e realizam exames clínico e neurológico completos quando necessário.

4.2 Desenho da pesquisa

A pesquisa é um estudo de prevalência, que avaliou consecutivamente todos os pacientes HTLV+ em acompanhamento médico no IIER e todos os pacientes do ambulatório de Estomatologia da ISCMSP com suspeita de SS, durante o período de um ano.

4.3 Critérios de inclusão

4.3.1 Grupo 1

- Todos os pacientes do ambulatório de Estomatologia do Departamento de Otorrinolaringologia da ISCMSP com queixas sugestivas de SS ou diagnosticados com SS.
- Não apresentar infecções sistêmicas pelo HIV ou HCV.
- Consentir em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE-1) (Anexo D).
- Ser maior de 18 anos e capaz de compreender e assinar o TCLE-1.

4.3.2 Grupo 2

- Todos os pacientes do ambulatório de HTLV do IIER, com diagnóstico confirmado de infecção pelo HTLV tipo 1 ou 2.
- Não apresentar coinfeções (HIV, HCV ou HBV).
- Consentir em participar da pesquisa assinando o TCLE-2 (Anexo E).
- Ser maior de 18 anos e capaz de compreender e assinar o TCLE.

Nos dois serviços a sorologia para essas infecções virais são realizadas na primeira consulta do paciente ao ambulatório, sendo assim, não foram necessários novos testes para essas afecções. Os resultados foram verificados no prontuário de todos os pacientes antes da inclusão destes no estudo.

4.4 Fase de calibração

Antes de iniciar a avaliação dos pacientes, a examinadora passou por treinamento, junto ao Departamento de Otorrinolaringologia da ISCMSP, com a finalidade de aprimorar a precisão para a classificação de SS e padronizar os procedimentos de diagnóstico nos dois grupos.

4.5 Material e métodos

Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa foram submetidos a exame clínico completo, constando de anamnese e exame físico, além de exame complementar para verificação de fluxo salivar.

Os dados colhidos no exame clínico foram anotados em ficha específica desenvolvida para este estudo (Anexos F e G) e transferidos posteriormente para um programa de computador onde foram analisados.

4.5.1 Anamnese

Na anamnese foram colhidos os seguintes dados (G1 e G2):

- Nome
- Sexo
- Idade
- Presença de xerostomia
- Presença de xeroftalmia

Nos pacientes do grupo 2 também foram colhidas as seguintes informações:

- Presença de hábitos nocivos: uso de drogas ilícitas, tabagismo e etilismo
- Medicações em uso
- Data do 1º exame anti-HTLV com resultado positivo
- Carga pró-viral

- Presença de HAM/TSP ou ATLL

O grau de xerostomia (sensação de boca seca) foi avaliado com a aplicação do teste TESS (Treatment Emergent System Scale) (Wang et al., 1998), onde o paciente indica sua situação segundo o seguinte score:

- 0 – sem queixa de boca seca;
- 1 – pequena sensação de secura ao amanhecer e ao acordar;
- 2 – sensação sutil de boca seca, porém que não afeta as funções normais de fala e deglutição;
- 3 – sensação moderada de boca seca, com algum tipo de alteração que causa dificuldade de engolir alimentos secos ou falar;
- 4 – sensação clara de boca seca, com grande dificuldade de engolir qualquer tipo de alimento e necessidade de água a qualquer momento ou dor na boca.

O grau de incapacidade causada pela HAM/TSP foi medido de acordo com a escala de OSAME ou OMDS (Osame's Motor Disability Score) (Osame, 1990), a mesma utilizada pelo ambulatório de HTLV do IIER, com o objetivo de graduar o déficit motor causado por essa mielopatia, seguindo os seguintes padrões:

- 0 – marcha e corrida normais;
- 1 – marcha normal, mas corre lentamente;
- 2 – marcha anormal;
- 3 – marcha anormal e incapaz de correr;
- 4 – necessita apoio para subir escadas;
- 5 – necessita apoio unilateral para caminhar;
- 6 – necessita apoio bilateral para caminhar;
- 7 – incapaz de caminhar, mas capaz de engatinhar;
- 8 – incapaz de caminhar, mas vira-se na cama;
- 9 – incapaz de virar-se na cama, mas pode mover os dedos dos pés;
- 10 – completamente restrito ao leito (imóvel).

4.5.2 Exame físico

Os pacientes (G1 e G2) que apresentaram sintomas de boca seca foram avaliados quanto à possibilidade de apresentarem SS seguindo os critérios

estabelecidos pelo consenso Americano-Europeu para diagnóstico da SS (Vitali et al., 2002).

4.5.3 Critérios de diagnóstico da SS

Foram empregados os seguintes critérios:

I. Sintomas oculares de diminuição do lacrimejamento. Resposta positiva a pelo menos uma das seguintes questões:

- Você tem diariamente problemas de olhos secos há mais de três meses?
- Você tem sensação recorrente de areia nos olhos?
- Você usa substitutos para lágrima mais de três vezes ao dia?

II. Sintomas orais de diminuição da salivagem. Resposta positiva a pelo menos uma das seguintes questões:

- Você tem sensação diária de boca seca há mais de três meses?
- Você tem inchaço persistente ou recorrente das glândulas salivares com frequência?
- Você frequentemente bebe líquidos para ajudar na ingestão de alimentos secos?

III. Sinais de comprometimento ocular. Evidência objetiva de comprometimento ocular, com resultados positivos ao seguinte teste:

- Teste de Schirmer I ($<$ ou $=$ 5 mm em 5 min).

No teste de Schirmer tiras de papel tornassol de 0,1 mm de espessura, 5 mm de largura e 50 mm de comprimento são posicionadas entre o globo ocular e a parte mais lateral da pálpebra inferior, sem uso de anestésico ou estimulação. O paciente permanece sentado com os olhos fechados, por um período de 5 minutos. Após este tempo, o comprimento da área de papel molhada é medido a partir da dobra correspondente à margem da pálpebra inferior.

IV. Histopatologia: presença de um ou mais focos (aglomerado de 50 ou mais células inflamatórias) por 4mm² em biópsia de glândula salivar menor.

Na técnica para biópsia das glândulas salivares menores é feita uma incisão horizontal na face mucosa do lábio inferior paralela à parte vermelha, com a retirada de 4 a 6 glândulas salivares menores, sem retirada de mucosa labial.

A biópsia foi realizada pela pesquisadora e o material colhido nas biópsias de glândulas salivares foi fixado em formol a 10% e enviado ao Laboratório de Patologia Cirúrgica da Disciplina de Patologia Bucal da FOU SP. As lâminas foram coradas com hematoxilina e eosina (HE) e avaliadas sob microscopia ótica.

V. Sinais de envolvimento de glândula salivar, demonstrado pelo teste:

- Sialometria com fluxo salivar não estimulado $< \text{ou} = 1,5 \text{ ml}$ em 15 minutos.

A técnica de sialometria não estimulada empregada foi a coleta da saliva através de um par de chumaços de algodão previamente pesados, em conjunto com pote coletor universal, numa balança digital. Os pacientes foram orientados a deglutir toda a saliva que tivessem na cavidade oral e os chumaços de algodão colocados no assoalho da boca próximo ao rebordo gengival, permanecendo nessa posição durante 2 minutos. Após este tempo, o conjunto foi novamente pesado. A diferença de peso foi transformada de g/min diretamente em ml/minuto (Pupo et al., 2002). As sialometrias consideradas alteradas foram aquelas com valor menor que 0,1 ml/minuto.

VI. Anticorpos anti-Ro (SS-A) ou La (SS-B).

Sendo que, em pacientes sem outra doença associada, a presença de 4 dos 6 itens é indicativa de SS primária, sendo mandatória positividade para os itens IV (histopatologia) ou VI (sorologia). Para SS secundária a presença do item I ou II mais 2 dos itens III, IV, ou V é suficiente.

Pacientes previamente diagnosticados com linfoma, sarcoidose, doença do enxerto versus hospedeiro, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), infecção pelo HCV e que passaram por tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço estão entre os critérios de exclusão para o diagnóstico da SS e, portanto foram automaticamente excluídos desta pesquisa (Vitali et al., 2002).

4.5.4 Critérios de diagnóstico do HTLV

Os pacientes do G1 foram submetidos ao diagnóstico laboratorial de infecção pelo HTLV-1, a coleta de sangue e a análise primária foram realizadas na ISCMSP, nos possíveis casos de sorologia positiva o paciente seria encaminhado para o

ambatório de HTLV do IIER para confirmação e subtipagem do vírus, confirmando-se a positividade o paciente seria acompanhado também pelo IIER.

Para a etapa de triagem foram utilizados testes sorológicos, que detectam indiretamente a presença de anticorpos contra o vírus (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA).

Caso o ELISA fosse positivo, seria utilizado um teste sorológico, o Western Blot. Teste que além de confirmar a infecção, determina se a mesma é causada pelo vírus HTLV-1 ou HTLV-2. Em casos onde nem a confirmação nem a discriminação são possíveis através do Western Blot, testes moleculares como a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) são aplicados.

4.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 17.0.

A análise descritiva dos dados foi realizada com números absolutos, percentuais, médias, medianas e desvio-padrão. Através destas estatísticas descritivas e de um teste de normalidade foram feitas as análises exploratórias dos dados, para saber se seriam utilizados testes paramétricos ou não-paramétricos. O teste de normalidade utilizado neste trabalho foi o de Shapiro-Wilk.

Nos casos em que a hipótese de normalidade não foi rejeitada aplicou-se o teste t para médias (paramétrico). Quando a hipótese de normalidade foi rejeitada o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado.

Para se medir o grau associação entre duas variáveis métricas utilizou-se o coeficiente de correlação. Quando a amostra não apresentava normalidade, o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado.

Para o cruzamento entre variáveis categóricas a técnica estatística aplicada foi a tabela cruzada com teste qui-quadrado. O teste qui-quadrado não é executado quando se tem células com resultados esperados menores do que cinco para a hipótese nula, em cuja situação foi utilizado o teste Exato de Fisher (para tabelas 2x2) ou a razão da máxima verossimilhança quando a variável de exposição admitia mais de duas categorias.

Para se comparar as proporções das variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado o teste z.

A regressão logística foi usada para a análise dos dados no intuito de descobrir a relação entre uma ou mais variáveis que refletem a exposição e a doença (efeito).

Para este estudo usou-se o teste de ajuste de modelo de Hosmer-Lemeshow, baseado em agrupar os riscos e em comparar a probabilidade observada com a prevista dentro de cada grupo. Em cada passo, testou-se a hipótese nula de que o modelo se adequou bem aos dados, através do teste de Hosmer-Lemeshow. A medida de associação calculada a partir do modelo logístico foi o odds ratio (OR). O intervalo de confiança estipulado foi de 95%, nível de significância $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Avaliação descritiva dos grupos estudados

5.1.1 Grupo 1

Segundo o sistema online de gestão e monitoramento do fluxo de atendimentos da ISCMSP, 3440 novos pacientes passaram pelo setor de Otorrinolaringologia durante os 12 meses da pesquisa, 471 pacientes foram encaminhados para o serviço de Estomatologia do Departamento de Otorrinolaringologia da ISCMSP com diversas queixas. Apenas 50 (10,61%) compareceram referindo sintomatologias que pudessem caracterizar a SS, como xerostomia, xeroftalmia e/ou aumento das glândulas parótidas.

Dos 50 pacientes com queixas compatíveis com a SS, 45 (90%) eram do sexo feminino e somente 5 (10%) do masculino. A idade média do grupo foi de 58,76 anos, não sendo a diferença dessa média, entre os sexos, estatisticamente significativa (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 – Variação da idade segundo sexo de 50 pacientes com queixas compatíveis com a SS

Sexo	Idade					p
	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	
Feminino (n=45)	59,17	60,00	12,03	32,00	88,00	0,51
Masculino (n=5)	55,00	55,00	15,14	33,00	75,00	

Nos pacientes em investigação ou diagnosticados com SS o fluxo salivar foi medido através da técnica da sialometria e os resultados expostos na tabela 5.2. O fluxo salivar foi considerado alterado quando se apresentou menor que 0,1ml/min. Quarenta e cinco pacientes realizaram esse teste e 25 (55,55%) apresentaram fluxo salivar diminuído.

Tabela 5.2 – Fluxo salivar medido pela técnica de sialometria de 45 pacientes com queixas relacionadas à SS

Sialometria (ml/min)					
	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Normal (n=20)	0,33	0,19	0,099	1,323	0,313
Alterado (n=25)	0,044	0,042	0,012	0,090	0,021

Do total da amostra, 31 pacientes não preencheram os critérios estabelecidos para a classificação da SS segundo o Consenso Americano-Europeu. Sendo 6 (12%) diagnosticados com xerostomia medicamentosa, um (2%) com lipossubstituição, um (2%) com síndrome da boca ardente e um (2%) soropositivo para o HIV com síndrome seca, 13 (26%) não retornaram para completar o processo de diagnóstico e em 9 (18%) não foi possível a classificação da SS nem de outra afecção.

Dezenove (38%) foram efetivamente diagnosticados com a síndrome, sendo 10 pacientes (52,68%) com SS primária e 9 (47,36%) com SS secundária. Todos eram do sexo feminino e a média de idade foi de 59,36 anos (Tabela 5.3).

Portanto, a prevalência de SS entre os pacientes atendidos no Departamento de Otorrinolaringologia da ISCMSP durante um período de 12 meses, foi de 0,55%.

Tabela 5.3 – Variação da idade segundo classificação da SS (n=19)

SS	Idade					
	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Primária (n=10)	61,30	63,00	8,79	45,00	76,00	0,50
Secundária (n=9)	57,33	56,00	8,44	45,00	73,00	

A frequência dos relatos de sintomas comuns a pacientes com SS (xerostomia, xeroftalmia e aumento uni ou bilateral das glândulas parótidas) e os critérios objetivos para diagnóstico da SS, (testes de sialometria e Schirmer) estão descritos, de acordo com a classificação da SS entre primária e secundária, na tabela 5.4.

Tabela 5.4 – Sinais e sintomas característicos da SS em pacientes diagnosticados com a doença (n=19)

SS	Sinais e sintomas				
	Xerostomia	Xeroftalmia	Aumento de parótida	Sialometria alterada	Schirmer alterado
Primária	10 (100%)	8 (80%)	4 (40%)	5 (50%)	6 (60%)
Secundária	9 (100%)	8 (88,90%)	3 (33,33%)	8 (88,90%)	4 (44,44%)
P	-	0,60	0,15	0,07	0,50

A medição do fluxo salivar foi realizada através da técnica de sialometria e seus resultados comparados, discriminando-se a SS entre primária e secundária (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Fluxo salivar segundo a classificação da SS (n=19)

SS	Sialometria (ml/min)					
	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	p
Primária	0,2215	0,0560	0,3959	0,0120	1,3230	0,682
Secundária	0,0799	0,0605	0,0911	0,0320	0,3180	

Biópsias de glândula salivar menor foram realizadas em 15 dos 19 pacientes com SS, ao exame histológico em todas, exceto uma, foi constatado a infiltração de células inflamatórias na glândula característica da SS. Autoanticorpos presentes na SS e necessários para a conclusão diagnóstica, como anti-SSA e anti-SSB, e outros autoanticorpos comuns para várias doenças autoimunes, como FAN e FR (fator reumatoide) também foram pesquisados (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 – Positividade para autoanticorpos comumente presentes na SS

SS	Autoanticorpos			
	FAN	FR	Anti-SSA	Anti-SSB
Primária	9/10 (90%)	3/10 (33%)	9/10 (90%)	5/10 (50%)
Secundária	5/5 (100%)	4/7 (57%)	6/8 (75%)	5/8 (62,5%)
p	0,47	0,35	0,40	0,60

Entre os pacientes diagnosticados com SS secundária, a doença autoimune mais comumente associada com a síndrome foi a artrite reumatoide com 5 (55,6%)

pacientes apresentando essa manifestação. O restante da amostra apresentou SS secundária ao lúpus eritematoso, 3 (33,3%), e à esclerodermia, 1 (11,1%).

Todos os 50 pacientes com suspeita de SS foram encaminhados ao laboratório de análises clínicas da ISCMSP para execução de sorologia anti-HTLV. Quarenta e seis pacientes compareceram para a realização do exame, porém nenhum apresentou sorologia positiva para o HTLV. A sorologia anti-HTLV foi realizada por todos os pacientes com diagnóstico conclusivo de SS (n=19).

5.1.2 Grupo 2

Durante o período de estudo 129 pacientes que passaram por consulta no Ambulatório de HTLV do IIER foram incluídos na pesquisa. Todos responderam ao questionário específico e passaram por avaliação para diagnóstico da SS, quando relatavam alguma sintomatologia comum a essa síndrome. Desse total 95 (73,64%) eram do sexo feminino e 34 (26,35%) do sexo masculino (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 – Variação da idade segundo sexo de 129 pacientes HTLV+

Sexo	Idade					
	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	<i>p</i>
Feminino (n=95)	48,47	49,50	12,52	18,00	73,00	0,74
Masculino (n=34)	48,94	52,50	10,69	24,00	65,00	

A cor da pele também foi observada nesses pacientes, 73 (56,59%) eram leucodermas, 37 (28,68%) feodermas, melanodermas e xantodermas correspondiam respectivamente a 16 (12,40%) e 3 (2,33%) da amostra.

Quanto a hábitos nocivos 13 (10,1%) pacientes relatavam tabagismo e 28 (21,7%) consumo de bebidas alcoólicas, nenhum relatava uso de drogas ilícitas.

A distribuição geográfica segundo o estado de nascimento desses pacientes também foi observada, apesar da maioria ter por estado natal São Paulo, 59

(45,74%), nota-se elevado percentual de pacientes provenientes da Bahia, 22 (17,05%) e Pernambuco 13 (10,08%) (Figura 5.1).

Figura 5.1 – Distribuição geográfica da procedência dos 129 pacientes com HTLV

O HTLV tipo 1 foi o mais presente na população estudada sendo 123 (95,35%) pacientes soropositivos para esse tipo viral. A infecção pelo HTLV-2 estava presente em 4 pacientes (3,10%) e apenas 2 (1,55%) eram positivos para ambos os tipos.

Os pacientes assintomáticos somavam 56 e representavam 43,41% da amostra, 55 (42,64%) estavam diagnosticados com HAM/TSP, 17 (13,18%) apresentavam-se sintomáticos, mas não diagnosticados com HAM/TSP e 1 (0,78%) estava com ATLL.

A figura 2 relaciona os diversos medicamentos utilizados pelos pacientes que apresentam como efeito adverso a boca seca. Sessenta e sete pacientes (51,93%) não faziam uso desse tipo de medicação.

Figura 5.2 – Distribuição das frequências de todos os medicamentos passíveis de causar xerostomia em uso pelos pacientes com HTLV (n=62)

Os pacientes tinham conhecimento da infecção pelo HTLV em média há 7,77 anos (mínimo = 0; máximo = 22; desvio padrão = 5,18). Já os diagnosticados com HAM/TSP, em média, apresentavam essa manifestação há 7,37 anos (mínimo = 0; máximo = 20; desvio padrão = 4,74).

A contagem da carga proviral pode ser verificada no prontuário de 91 pacientes (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 – Resultado da carga pró-viral

Carga pró-viral (/10mil céls)	
<100	54 (59,34%)
100-500	20 (21,97%)
500-2000	13 (14,28%)
>2000	4 (4,39%)

Segundo a escala OSAME, 67 (53,6%) pacientes não apresentavam nenhum grau de incapacidade motora (Tabela 5.9).

Tabela 5.9 – Grau de incapacidade motora de 125 pacientes HTLV+ segundo a escala OSAME

OSAME	
0 – Marcha e corrida normais	67 (53,6%)
1 – Marcha normal, mas corre lentamente	5 (4,0%)
2 – Marcha anormal	3 (2,4%)
3 – Marcha anormal e incapaz de correr	3 (2,4%)
4 – Necessita apoio para subir escadas	10 (8,0%)
5 – Necessita apoio unilateral para caminhar	11 (8,8%)
6 – Necessita apoio bilateral para caminhar	15 (12,0%)
7 – Incapaz de caminhar, mas capaz de engatinhar	8 (6,4%)
8 – Incapaz de virar-se na cama, mas pode mover os dedos dos pés	3 (2,4%)
Total	125

Para determinação da severidade da xerostomia apresentada pelos pacientes pesquisados a escala TESS foi aplicada. Nenhum dos 129 participantes relatou xerostomia de grau 4 (Tabela 5.10).

Tabela 5.10 – Grau de xerostomia relatado por 129 pacientes HTLV+

Xerostomia (grau)	
0 – Sem queixa de boca seca	83 (64,3%)
1 – Pequena sensação de secura ao amanhecer e ao acordar	15 (11,6%)
2 – Sensação sutil de boca seca, porém que não afeta as funções normais de fala e deglutição	19 (14,7%)
3 – Sensação moderada de boca seca, com algum tipo de alteração que causa dificuldade de engolir alimentos secos ou falar	12 (9,3%)
4 – Sensação clara de boca seca, com grande dificuldade de engolir qualquer tipo de alimento e necessidade de água a qualquer momento ou dor na boca.	0
Total	129

Queixa de xerostomia condizente com os padrões estabelecidos pelo consenso Americano-Europeu, ou seja, sensação permanente e diária de boca seca

com duração mínima de 3 meses, foi relatada por 44 pacientes, porém, no total 46 (35,7%) apresentaram algum grau de xerostomia, exames para investigação de uma possível SS foram propostos e a importância do diagnóstico explicado a todos, porém o teste de sialometria foi aplicado a 42 pacientes que aceitaram fazê-lo. Oito (19,04%) deles apresentaram fluxo salivar alterado, ou seja, salivavam menos que 0,1ml/min, caracterizando uma hipossalivação (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 – Fluxo salivar de 42 pacientes HTLV+ com queixa de boca seca

	Sialometria (ml/min)				
	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Fluxo normal ($>0,1$ ml/min) (n=34)	0,364	0,262	0,103	0,981	0,262
Hipossalivação ($< 0,1$ ml/min) (n=8)	0,067	0,071	0,031	0,093	0,019
Total (n=42)	0,307	0,201	0,031	0,981	0,262

Dentre os oito pacientes que apresentaram hipossalivação, 50% (4) relatavam grau 1 de xerostomia, 25% (2) apresentaram grau 2 e 25% (2) grau 3.

Somente um paciente positivo para o HTLV-2 apresentou queixa de boca seca, porém sem hipossalivação (0,859ml/min) também não foram constatados sintoma ou sinal clínico de queratoconjuntivite seca. Nenhum paciente com os dois tipos virais relatava xerostomia ou xeroftalmia.

Biópsias de glândula salivar foram realizadas em cinco dos oito pacientes que apresentaram hipossalivação, em todas as amostras foi comprovada histologicamente a presença de intenso infiltrado inflamatório mononuclear, sendo todas, portanto compatíveis com a descrição histológica típica da SS. A SS foi diagnosticada em dois pacientes.

Portanto, dentre os pacientes do grupo 2 encontrou-se uma prevalência de 1,55% de pacientes com SS.

5.2 Análise correlacional do Grupo 2

Entre todos os pesquisados foram considerados com xerostomia e xeroftalmia, segundo padrões do consenso Americano-europeu, 44 (34,11%) e 18 (13,95%) pacientes, respectivamente. O exame de sialometria mostrou-se alterado em um paciente sem sintomatologia relacionada ao HTLV e em 7 pacientes diagnosticados com HAM/TSP, já o teste de Schirmer mostrou dois pacientes, distintos daqueles que apresentavam hipossalivação, com diminuição do lacrimejamento. Dos 38 exames para pesquisa de autoanticorpos solicitados, somente 1 paciente mostrou-se reagente para o anti-SSB, os pacientes com HTLV foram distribuídos entre quatro grupos de acordo com o quadro clínico apresentado (Tabela 5.12).

Tabela 5.12 – Sinais e sintomas característicos da SS apresentados por pacientes HTLV+ segundo sua situação clínica (n=129)

		HAM/TSP	ATLL	Sintomático não HAM/TSP	Assintomático	p
Sintomas	Xerostomia	26/55 (47,27%)	1/1 (100%)	7/17 (41,17%)	10/56 (17,86%)	0,003
	Xeroftalmia	11/55 (20%)	0/1	2/17 (11,76%)	5/56 (8,93%)	0,361
Sinais	Sialometria ¹	7/26 (26,92%)	0/1	0/4	1/11 (9,09%)	0,413
	Schirmer ²	2/26 (7,69%)	0/1	0/4	0/11	0,838
Autoanticorpos	Anti-SSA	0/26	-	0/6	0/6	-
	Anti-SSB	1/26 (3,85%)	-	0/6	0/6	1,00
Total		55	1	17	56	

¹contagem das sialometrias alteradas/feitas; ²contagem dos testes de Schirmer alterados/feitos

A presença de xerostomia não foi afetada pelo tempo de diagnóstico da infecção pelo HTLV ($p= 0,410$) nem pelo tempo de diagnóstico de HAM/TSP ($p= 0,442$). Também não puderam ser verificadas correlações estatisticamente significantes entre a xeroftalmia e o tempo de infecção ($p=0,622$) ou o tempo de HAM/TSP ($p= 0,770$).

Por outro lado, a presença de xerostomia pode ser associada com o uso de medicamentos que causam boca seca ($p= 0,001$), com o grau de incapacidade motora proposto pela escala OSAME ($p= 0,010$) e com o quadro clínico ($p= 0,003$), mostrando que entre indivíduos com HAM/TSP há um maior percentual de xerostomia quando comparados aos assintomáticos. Já a presença de xeroftalmia mostrou ter relação com o uso de medicamentos que causam xerostomia ($p= 0,007$) e com o tabagismo ($p= 0,019$) (Tabela 5.13).

Tabela 5.13 – Análise correlacional entre xerostomia e xeroftalmia com diversos aspectos clínicos dos pacientes HTLV+

Variáveis	Xerostomia		p	Xeroftalmia		p
	Sim	Não		Sim	Não	
Carga pró-viral						
<100	17 (54,8%)	37 (61,7%)	0,359	4 (33,3%)	50 (63,3%)	0,274
100-200	6 (19,4%)	14 (23,3%)		4 (33,3%)	16 (20,3%)	
500-2000	5 (16,1%)	8 (13,3%)		3 (25,0%)	10 (12,7%)	
>2000	3 (9,7%)	1 (1,7%)		1 (8,3%)	3 (3,8%)	
Medicamentos que causam xerostomia						
Sim	30 (68,2%)	32 (37,6%)	0,001	14 (77,8%)	48 (43,2%)	0,007
Não	14 (31,8%)	53 (62,4%)		4 (22,2%)	63 (56,8%)	
Tabagismo						
Sim	7 (15,9%)	6 (7,1%)	0,131	5 (27,8%)	8 (7,2%)	0,019
Não	37 (84,1%)	79 (92,9%)		13 (72,2%)	103 (92,8%)	
Etilismo						
Sim	9 (20,5%)	19 (22,4%)	0,804	3 (16,7%)	25 (22,5%)	0,762
Não	35 (79,5%)	66 (77,6%)		15 (83,3%)	86 (77,5%)	
Sexo						
Feminino	36 (81,8%)	59 (69,4%)	0,129	16 (88,9%)	79 (71,2%)	0,153
Masculino	8 (18,2%)	26 (30,6%)		2 (11,1%)	32 (28,8%)	

O modelo de regressão logística foi empregado para se estimar a possibilidade de algum dos dois eventos, xerostomia ou xeroftalmia, ocorrerem considerando-se as variáveis explicativas que mostraram significância estatística. Para este estudo usou-se o teste de ajuste de modelo de Hosmer-Lemeshow, baseado em agrupar os riscos e em comparar a probabilidade observada com a prevista dentro de cada grupo. Em cada passo, testa-se a hipótese nula de que o modelo se adequou bem aos dados. No caso da xerostomia e da xeroftalmia o teste de Hosmer-Lemeshow retornou um p de 0,689 e 0,964 respectivamente, portanto a hipótese nula não foi rejeitada, mostrando assim que o modelo se ajustou bem aos dados.

Após a análise ajustada para xerostomia observou-se que nenhuma das variáveis manteve a relação estatisticamente significativa, o que não permite aferir risco neste caso (Tabela 5.14).

Tabela 5.14 – Resultados do modelo de regressão logística para xerostomia

Variáveis	p	OR ajustado	IC 95%
Medicamentos que causam xerostomia			
Sim	0,078	2,428	0,905-6,512
Não	-	-	-
Quadro clínico			
Assintomático	-	-	-
HAM/TSP	0,135	2,282	0,773-6,734
ATLL	-	-	-
Sintomático não HAM/TSP	0,158	2,443	0,706-8,450

No entanto em relação à xeroftalmia as variáveis se mantiveram significativas no modelo multivariado. Para a variável “medicamentos que causam xerostomia” foi visto um risco 4,737 vezes maior de se ter xeroftalmia nos indivíduos que utilizam esse tipo de medicamento comparado aos que não o tomam. Nos indivíduos tabagistas também foi encontrado um risco maior de se ter xeroftalmia, este risco foi 5,209 vezes maior do que para os não tabagistas.

Tabela 5.15 – Resultados do modelo de regressão logística para xerostomia

Variáveis	p	OR ajustado	IC 95%
Medicamentos que causam xerostomia			
Sim	0,012	4,737	1,418-15,827
Não	-	-	-
Tabagismo			
Sim	0,016	5,209	1,366-19,869
Não	-	-	-

O grau de xerostomia mostrou relação com o quadro clínico ($p= 0,002$) (Tabela 5.16) e com o uso de medicamentos que causam xerostomia ($p= 0,003$). Porém a presença de hipossalivação não encontrou associação, nem com o uso de medicamentos ($p= 0,233$), com o quadro clínico ($p= 0,413$) ou com a escala OSAME ($p=0,7931$). Nenhuma das outras variáveis, como carga proviral, etilismo, tabagismo e sexo, mostrou ter relação com esses eventos. O grau de xerostomia também não apresentou relação com o tempo de diagnóstico da infecção pelo HTLV ($p=0,564$) nem com o tempo de diagnóstico da HAM/TSP ($p=0,952$) assim como a hipossalivação que não foi influenciada pelo tempo da infecção ($p=0,809$) ou pelo tempo da doença ($p= 0,205$).

Tabela 5.16 – Análise da relação entre o grau de xerostomia e o quadro clínico

Quadro clínico	Grau de xerostomia			
	0	1	2	3
Assintomático	46 (55,4%)	3 (20,0%)	5 (26,3%)	2 (16,7%)
HAM/TSP	26 (31,3%)	11 (73,3%)	10 (52,6%)	7 (58,3%)
ATLL	0	0	1 (5,3%)	0
Sintomáticos não HAM/TSP	11 (13,3%)	1 (6,7%)	3 (15,8%)	3 (25,05)
Total	83	15	19	12

A tabela 5.17 mostra a relação do fluxo salivar com outras variáveis, nota-se que somente o uso de medicamentos que causam xerostomia teve significância no resultado, ou seja, pacientes que faziam uso de tais medicamentos apresentavam um fluxo salivar menor.

Tabela 5.17 – Análise de distribuição do resultado do teste de fluxo salivar

Variáveis	Postos Médios	p
Medicamentos que causam xerostomia		
Sim	18,29	0,016
Não	27,93	
Tabagismo		
Sim	21,40	0,985
Não	21,51	
Etilismo		
Sim	25,57	0,336
Não	20,69	
Sexo		
Feminino	20,94	0,543
Masculino	23,88	

Todos os pacientes positivos para o HTLV que apresentaram sintomas compatíveis com a SS foram submetidos aos procedimentos diagnósticos propostos pelo Consenso Americano-europeu. Apenas dois pacientes com HTLV-1, tiveram também diagnóstico confirmado de SS. Ambos eram do sexo feminino, leucodermas e nenhuma apresentava coinfeção por HIV ou HCV. A primeira paciente estava com 53 anos, há 13 tinha conhecimento da infecção pelo vírus e há 5 anos havia sido diagnosticada com HAM/TSP, porém não sabia informar a forma de contágio. Apresentava como única comorbidade hipertensão arterial sistêmica, porém não utilizava medicações anti-hipertensivas. A paciente fazia uso contínuo de amitriptilina 25mg por dia; baclofeno 20mg por dia e bromazepan 3mg (que a paciente relatava tomar por conta própria). Ao longo do ano esse esquema terapêutico foi modificado para 50mg por dia de amitriptilina, e o uso de baclofeno e bromazepan foi suspenso. Ela estava sendo submetida à pulsoterapia com uma sessão por dia, durante três dias de infusão intravenosa de metilprednisolona em intervalos de três meses. Seu grau na escala OSAME era 1, mas apesar de sua marcha ser normal, apresentava espasticidade dos membros inferiores e retenção urinária. Quanto à sintomatologia relacionada à SS, relatava sensações diárias e recorrentes de boca seca e de “areia nos olhos”, seu grau de xerostomia relatado na escala TESS foi 2, apresentou hipossalivação (0,084 ml/min), o fluxo lacrimal mostrou-se normal, e na pesquisa de autoanticorpos houve positividade para o anti-SSB, sendo o anti-SSA não reagente.

No exame histopatológico de glândula salivar menor foi evidenciada a presença de infiltrado inflamatório mononuclear com focos de destruição acinar, concluindo assim o diagnóstico de SS.

A segunda paciente estava com 41 anos, tinha conhecimento da infecção pelo HTLV-1 há 2 anos, não sabia relatar a forma de contágio. Queixava-se de dor lombar, diminuição da força muscular na perna direita, sem comprometimento da marcha ou corrida, e incontinência urinária, estando em investigação para HAM/TSP, apresentava também hipertensão arterial sistêmica, em uso de Enalapril, porém não regularmente. Relatava xerostomia de grau 3, segundo a escala TESS, e ressecamento ocular, porém o teste de Schirmer apresentou-se inalterado, o resultado da sialometria foi 0,031ml/min, os dois autoanticorpos foram negativos, sendo a confirmação do diagnóstico feita pelo exame histológico que evidenciou uma infiltração linfocitária do parênquima glandular com características compatíveis com as da SS.

5.3 Comparação entre o G1 e o G2

Feita as análises estatísticas para comparação entre os dois grupos estudados observa-se maior participação do sexo feminino no G1 (90%) em relação ao G2 (73,6%), $p = 0,029$. Quando aplicado o teste de normalidade verificou-se que não houve quebra da hipótese de normalidade para a idade, a hipótese sendo que a média de idade é semelhante nos dois grupos, assim um teste paramétrico foi aplicado. Já na comparação do resultado do teste de fluxo salivar, houve a quebra da hipótese, sendo portanto realizado um teste não-paramétrico (Tabela 5.18).

Tabela 5.18 – Comparação das variáveis métricas, idade e fluxo salivar entre os grupos

Variáveis	Grupo	Média	Postos Médios	<i>p</i>
Idade ¹	G1	58,76	-	0,000
	G2	48,60	-	
Sialometria (fluxo) ²	G1	-	31,58	0,000
	G2	-	53,42	

¹ Teste t para médias / ² Teste de Mann-Whitney

Verifica-se a maior média de idade no G1 em relação ao G2 e um maior fluxo salivar no G2 comparado ao G1, sendo essas diferenças estatisticamente significantes.

Ao compararmos as prevalências de SS nos grupos estudados, notamos uma prevalência cerca de 3 vezes maior de SS no grupo 2 (grupo 1=0,55%; grupo 2=1,55%). Mas essa diferença percentual não refletiu uma diferença estatística ($p=0,40552$) (Tabela 5.19).

Tabela 5.19 – Distribuição do Qui quadrado com correção de Yates para a prevalência de SS nos dois grupos

Frequências Observadas			Total	<i>p</i>
	Não	Sim		0,40552
G2 (estudo)	127	2	129	
G1 (controle)	3321	19	3340	

6 DISCUSSÃO

Pelo importante papel do Brasil na história epidemiológica do HTLV, estando entre um dos países mais endêmicos para o vírus, a investigação de doenças possivelmente relacionadas ao HTLV na população brasileira infectada, traz uma grande contribuição para esclarecer o real papel do vírus como agente etiológico de certas doenças.

Não se têm na literatura estudos que evidenciem a prevalência da SS na população brasileira, porém o fato dos diagnosticados com a SS na ISCMSP compreenderem 0,55% dos pacientes que procuraram o setor de Otorrinolaringologia (uma amostra com certo viés) nos faz presumir que a prevalência da SS na região esteja próxima das mais baixas, mas ainda dentro da variação de 0,1 – 4,8% relatada por estudos epidemiológicos realizados em outras regiões do globo (Mavragani; Moutsopoulos, 2010).

As características desta população com SS também são equivalentes às apresentadas por outros estudos (Kassan; Moutsopoulos, 2004; Alamanos et al., 2006). É uma amostra composta predominantemente por mulheres que estão, em média, na sexta década de vida. A expressiva participação do sexo feminino também ocorreu no grupo prévio de pacientes com queixas compatíveis com a SS, o que pode indicar que a influência de fatores hormonais esteja presente não só na SS, mas também na síndrome seca ou num estágio prévio ao estabelecimento da doença. Em 18% dos pacientes não foi possível o diagnóstico da SS ou de qualquer outra patologia, o que não descarta que eles venham a desenvolver a síndrome, podendo indicar que esses indivíduos estejam no início do desenvolvimento da doença, quando o comprometimento glandular não é extenso e não há produção de autoanticorpos séricos.

Como esperado, a xerostomia e a xeroftalmia foram as queixas mais frequentes, ao contrário da hipertrofia parotídea uni ou bilateral, esta verificada em 40% dos pacientes com SS primária e 33% dos pacientes com SS secundária.

A sensação de boca seca foi queixa de todos os pacientes com SS, enquanto a efetiva diminuição na quantidade de saliva acometeu apenas 50% dos pacientes com SS primária e 89% dos pacientes com SS secundária. É possível que pequenas variações na quantidade de saliva secretada, que ainda não podem ser classificadas

como hipossalivação, já tragam um desconforto aos pacientes, sendo notadas prontamente. Outra hipótese que pode explicar a sensação de boca seca, sem alteração na quantidade de saliva, seria uma modificação na composição salivar. Quadros inflamatórios que desencadeariam uma secreção aumentada de proteínas inflamatórias, e alterações na concentração de proteínas salivares como a amilase e a mucina foram evidenciadas, principalmente em pacientes com SS, mas também, mesmo que em menor proporção, em pacientes com sintomas secos (Almstahl et al., 2001; Baldini et al., 2011).

Algumas diferenças puderam ser notadas entre a SS primária e a secundária no grupo estudado. Pacientes com SS primária apresentaram um fluxo salivar maior (média de 0,221 ml/min) quando comparados aos pacientes com SS secundária (média de 0,079 ml/min). Este último grupo, além disso, apresentou uma maior porcentagem de pessoas com hipossalivação. Talvez esse fato possa estar vinculado às medicações que são utilizadas pelos pacientes para controlar as doenças reumatológicas pré-existentes (artrite reumatoide, LES e esclerodermia). De qualquer forma, ainda que os números absolutos médios de fluxo salivar na SS primária e secundária pareçam muito discrepantes, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,682$).

Por outro lado, apenas a metade das pessoas com SS secundária que referiram xerofthalmia apresentaram também o teste de Schirmer alterado. Esse percentual subiu para 75% em pacientes com SS primária.

Ambos os subtipos exibiram autoanticorpos em grandes proporções. O perfil de autoanticorpos mostrou, de forma geral, uma porcentagem de positividade maior em pacientes com SS secundária, exceção feita ao anti-SSA que apresentou positividade em 90% dos pacientes com SS primária contra 75% dos pacientes com SS secundária. As doenças reumatológicas pré-existentes também podem ter contribuído para esse resultado. A literatura correlaciona a presença do anti-SSA ou anti-SSB com o início precoce da doença, com sua severidade e com a presença de manifestações extraglandulares (Hernandez-Molina et al., 2011).

De forma geral o grupo de pacientes com SS secundária apresentava uma porcentagem maior de pessoas com sinais e sintomas secos e com positividade para autoanticorpos, levando a crer que esse grupo vivencia uma situação clínica pior que o grupo de pacientes com SS primária. E isso talvez seja verdade, já que esses pacientes convivem com duas doenças reumatológicas.

Mais de 93% dos pacientes com a síndrome, que foram submetidos à biópsia de glândulas salivares menores, apresentaram alterações histológicas características da SS. A avaliação histopatológica confirma-se, neste grupo, numericamente, como o mais importante e concludente achado laboratorial. Apesar de não ser considerado um critério “sine qua non” para o diagnóstico da SS, a biópsia de glândula salivar menor destaca-se na literatura como um exame de grande especificidade e sensibilidade, comprovando sua acurácia no diagnóstico da síndrome (Vitali et al., 1994; Liquidato; Bussoloti Filho, 2005).

Na análise do G2, no que diz respeito à distribuição geográfica, a maioria dos pacientes era proveniente de São Paulo, um dado esperado, pela localização geográfica do instituto. No entanto, também foi notado um elevado número de pacientes provenientes de estados considerados altamente endêmicos para o vírus como Bahia e Pernambuco (Catalan-Soares et al., 2005).

Infectados pelo HTLV-1 representaram a grande maioria (95,35%) da coorte estudada. Apesar de não haver comprovação de que o HTLV-2 cause alguma doença, foram incluídos alguns pacientes soropositivos para este tipo viral. A motivação partiu do fato de existir grande semelhança genética entre os dois subtipos (1 e 2) e também por relatos na literatura de pacientes com HTLV-2 que apresentavam manifestações clínicas semelhantes às provocadas pelo HTLV-1 (Kalyanaraman et al., 1982; Araujo; Hall, 2004). Não foram encontrados relatos na literatura sobre a associação entre o HTLV-2 e a SS ou síndrome seca.

Nota-se também que esse grupo foi composto majoritariamente por pessoas do sexo feminino (73%), em média, com aproximadamente 48 anos de idade e que eram sabidamente soropositivos para o HTLV há 7,7 anos. Quanto à sua situação clínica, 55% dos pacientes apresentavam algum tipo de sintomatologia e 49% utilizavam, para o controle dessa sintomatologia, medicações que potencialmente causariam xerostomia ou hipossalivação. Sendo assim, a maioria dos pacientes que utilizavam essas drogas apresentaram algum grau de xerostomia (68%), mas, apesar de expressivo, esse número não obteve significância estatística ($p=0,078$). A hipossalivação (fluxo salivar $<0,1\text{ml/min}$) também não encontrou significância estatística ao ser associada com o uso de medicações, mas a utilização dessas drogas levou à produção de uma menor quantidade de saliva. Acreditando que eventualmente pudesse haver uma associação entre a xerostomia e/ou a hipossalivação com o quadro clínico apresentado pelo paciente, diversos ensaios

estatísticos foram executados. Não foi possível associar os quadros de hipossalivação ou xerostomia com nenhuma das variáveis propostas.

A xeroftalmia, segunda maior queixa de pacientes com SS, também foi avaliada no âmbito dos pacientes HTLV+. O cruzamento dessa variável com as outras características clínicas apresentou associação positiva com os medicamentos que causam xerostomia e com o tabagismo.

Como já mencionado, não há tratamento eficaz para a HAM/TSP, ou para a resolução das sintomatologias secundárias à infecção pelo HTLV. A terapia baseia-se essencialmente em medicamentos para controle da dor, da espasticidade e de outros sintomas inerentes à mielopatia. Portanto, foi grande a quantidade de pacientes que faziam uso de medicamentos como amitriptilina, baclofeno e gabapentina, além de outros que têm como parte de seus efeitos colaterais a boca seca e possivelmente a xeroftalmia.

Quanto ao grau de xerostomia, nenhum paciente relatou grau 4, o que representaria uma grande destruição glandular. No entanto, 37% relataram algum grau de xerostomia concordando com estudos anteriores que mostraram essa como uma das alterações orais mais frequentes nos infectados pelo HTLV-1 (Martins et al., 2010; Poetker et al., 2011).

Durante as análises estatísticas observamos que a xerostomia mostrava-se relacionada ao quadro clínico e aos medicamentos que causam boca seca, porém essa relação não se manteve quando o ajuste do modelo foi realizado. Esse resultado, portanto, indica que apesar de em um primeiro momento essas relações parecerem ser significativas, estatisticamente a xerostomia de fato não teve relação com o quadro clínico ou com a terapia medicamentosa utilizada por esses pacientes.

Por outro lado, a xeroftalmia que primeiramente mostrou relação com o uso de medicamentos que causam xerostomia e com o tabagismo manteve essas relações após ajuste do modelo. Medicamentos que causam xerostomia tem como sítio de atuação comum o SNC, sua ação anticolinérgica, portanto poderia motivar tanto a queixa de boca seca como a queixa de olho seco já que toda a resposta simpática pode estar alterada por esses medicamentos. Não obstante, o aparente impasse entre a relação da xeroftalmia com medicamentos que causam boca seca e a falta de relação da xerostomia com eles seriam explicados pela natureza subjetiva desses sintomas. O desconforto gerado pela boca seca pode ser resolvido, ou em parte mascarado, com a ingestão de líquidos ou com o uso de gomas de mascar para

estímulo da salivação, diferente da xeroftalmia que só poderia ser resolvida com o uso de colírios lubrificantes específicos.

A relação da xeroftalmia com o tabagismo, comprovada estatisticamente neste estudo, pode ser explicada pelo efeito tóxico do tabaco nos tecidos oculares, já que o cigarro tem sido associado à uma lista crescente de desordens oftalmológicas (Solberg et al., 1998). Apesar da secura ocular não estar entre as principais, a irritação da conjuntiva decorrente desse hábito estaria associada às queixas de secura ou “areia nos olhos” tão frequentemente relatadas pelos tabagistas deste estudo.

Os inúmeros relatos de xerostomia por parte dos pacientes HTLV+ nos levam a considerar sua relação com o vírus. Entretanto, notamos que a queixa de boca seca é principalmente sensorial e não devido à hipossalivação, já que o comprometimento da função glandular foi comprovado somente em 19% dos 42 pacientes que realizaram o teste de fluxo. A discrepância desses dados, assim como a observada nos pacientes do G1, pode ser devido a alguns fatores, como uma pequena redução do fluxo salivar significativa para o paciente, porém ainda dentro dos padrões de normalidade e alterações qualitativas na saliva que não chegam a influenciar sua quantidade, mas que prejudicam sua viscosidade, são hipóteses que não podem ser descartadas. A disfunção do sistema nervoso autônomo, especialmente da porção simpática, que consequentemente afetaria a função glandular em pacientes com HAM/TSP já foi comprovada (Alamy et al., 2001) e pode ser considerada um fator explanatório para a alteração do fluxo salivar nesses pacientes. Da mesma maneira o comprometimento somatosensorial encontrado em pacientes HTLV+, provavelmente também decorrente do dano no SNC que comprometeria a sensibilidade oral, alterando a condução ou interpretação dos sinais nervosos (Castillo et al., 1999; Shimazaki et al., 2002).

Muitos trabalhos que procuraram a associação da SS com o HTLV-1 encontraram um ponto em comum com o realizado por este estudo, a falta de positividade para autoanticorpos comuns à SS, como anti-SSA e anti-SSB. Estudos realizados na Martinica, no Chile e no Brasil, avaliando aspectos laboratoriais de pacientes positivos para o HTLV-1 e com queratoconjuntivite seca ou síndrome seca, destacaram o fato de que nenhum desses pacientes apresentava autoanticorpos positivos (Merle et al., 2002; Cartier et al., 2005; Ferraz-Chaoui et al., 2010).

Apesar de não ser incomum que pacientes simplesmente xerostômicos apresentem focos inflamatórios nas glândulas salivares menores (Liquidato et al., 2006), o intenso infiltrado inflamatório crônico, típico da SS, constatado nas cinco biópsias de glândula salivar menor realizadas, não afasta a hipótese de que a linfoproliferação decorrente da infecção pelo HTLV esteja envolvida no comprometimento funcional dessas glândulas.

Apesar de ainda haver questionamentos sobre o valor preditivo da carga pró-viral no estabelecimento das doenças causadas pelo HTLV, vários pesquisadores têm confirmado que altos valores exercem influência no aparecimento de manifestações relacionadas ao vírus e que pacientes com HAM/TSP apresentam cargas significativamente mais altas do que pacientes assintomáticos (Primo et al., 2009; Furtado Mdos et al., 2012). Sobre sua relevância em infectados pelo HTLV-1 com SS, há poucas informações na literatura. Terada e colaboradores, em 1994, comparando diversos aspectos laboratoriais entre pacientes com HTLV-1, assintomáticos, com SS e com HAM/TSP, não constatou que a SS pudesse vir acompanhada de elevados níveis na carga pró-viral (Terada et al., 1994). Já em estudo mais recente foi sugerido que altos valores na carga pró-viral poderiam ser marcadores para o desenvolvimento de queratoconjuntivite seca em pacientes assintomáticos (Ferraz-Chaoui et al., 2010). No presente estudo notamos que a xerostomia, hipossalivação ou xeroftalmia mostraram não sofrer influência da carga pró-viral. Ohyama e colaboradores, em 1998, mostraram um dado interessante. Pacientes com SS associada ao HTLV-1 apesar de terem apresentado baixos níveis de detecção do vírus em células mononucleares do sangue exibiram índices de carga pró-viral muito mais elevados nas glândulas salivares (Ohyama et al., 1998).

A prevalência de SS de 1,55% encontrada entre os infectados pelo HTLV-1 neste estudo não vai de encontro aos elevados índices dessa doença relatados por estudos japoneses (Eguchi et al., 1992; Terada et al., 1994; Nakamura et al., 2000), contudo comparado aos índices de SS vistos no G1 de 0,55%, constatamos que a prevalência da SS foi três vezes maior em infectados pelo HTLV-1. Mas acreditamos que essa amostra de pacientes com HTLV-1 necessita ser ampliada para que possamos afirmar com segurança que a SS é de fato mais prevalente na população infectada pelo HTLV-1 e que a infecção pelo vírus seja um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome.

O fato de uma manifestação possivelmente associada ao HTLV-1 apresentar grandes diferenças de prevalência em distintas regiões do globo não é exclusividade da SS e já foi visto, por exemplo, na uveíte, que teve prevalências reportadas no Brasil muito mais baixas do que em regiões como Japão e Martinica (Rathsam-Pinheiro et al., 2009). Diferenças geográficas, portanto, podem exercer influência no desenvolvimento de algumas manifestações.

Os diagnosticados com SS nos dois grupos têm em comum o fato de serem do sexo feminino, no entanto a idade das pacientes com SS e HTLV-1 não condiz com a média de idade constatada no G1, sendo as pacientes infectadas, em média, uma década mais novas do que as com SS idiopática do G1.

Acreditamos que a SS constatada no G2 aproxima-se mais do quadro clínico visto na SS secundária. O grupo de pacientes com SS secundária apresentava uma porcentagem maior de xerofthalmia, hipossalivação e fluxo lacrimal normal, além de apresentar uma maior quantidade de anti-SSB positivo (quando comparados com os pacientes com SS primária).

A SS não é a primeira alteração de origem autoimune observada em pacientes com HTLV-1, a artrite reumatoide, o LES, a polimiosite, a uveíte e a dermatite autoimunes também estão sendo associadas a esse vírus (Lenzi et al., 2003; Carvalho et al., 2006; Rathsam-Pinheiro et al., 2009). A resposta inflamatória exacerbada induzida pelo HTLV-1, com expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe 1 e 2, e a capacidade do vírus, nomeadamente do gene *tax*, em ativar diversos genes relacionados à resposta imune, como de algumas interleucinas e seus receptores, demonstra que o HTLV-1 é capaz de desregular o sistema imune, o que afetaria não só o SNC, como já comprovado, mas diversos tecidos (Carvalho et al., 2006). Outra hipótese que tem sido implicada na patogênese de doenças autoimunes relacionadas ao HTLV-1 é o possível mimetismo molecular, reações cruzadas do HTLV com antígenos do hospedeiro que resultariam em dano celular (Mariette et al., 1993; Ohyama et al., 1998; Lee et al., 2012).

Em nosso primeiro grupo, de pacientes diagnosticados com SS, nenhum mostrou positividade para o HTLV. Mas vários pacientes HTLV+ apresentaram sintomas e sinais secos, semelhantes aos vistos em pacientes com SS.

Apesar do pequeno número de pacientes com HTLV-1 que se enquadravam no diagnóstico da SS, este estudo mostra que tanto a xerostomia como a xerofthalmia

são queixas frequentes e importantes para os infectados por esse vírus, independente do quadro clínico ou dos medicamentos utilizados por eles. O intenso infiltrado inflamatório invadindo o parênquima glandular observado através de exames histopatológicos das glândulas salivares de infectados que apresentavam hipossalivação representa um fator interessante que, caso se mantenha mesmo em uma amostra maior, possa justificar a recomendação de que seja investigada a SS em todo paciente HTLV+.

7 CONCLUSÕES

Não foi possível identificar sorologia positiva para o HTLV nos pacientes diagnosticados com SS da ISCMSP.

Entre os pacientes infectados pelo HTLV do IIER a prevalência da SS foi de 1,55%.

A SS mostrou ser três vezes mais prevalente em pacientes HTLV+ do IIER do que nos pacientes que buscaram atendimento no serviço de Otorrinolaringologia da ISCMSP.

No entanto, pela pequena amostra não é possível afirmar categoricamente que o HTLV atue como agente imunoativador para o desenvolvimento da SS. Os inúmeros relatos de xerostomia e xeroftalmia por parte dos pacientes HTLV+ nos fazem acreditar que as diversas alterações imunológicas sofridas no organismo infectado envolvam também as glândulas exócrinas, envolvimento que muitas vezes não se caracteriza como SS, mas que produz um componente seco importante e relevante no manejo clínico desses pacientes.

REFERÊNCIAS¹

Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(2):187-91.

Alamy AH, Menezes FB, Leite AC, Nascimento OM, Araujo AQ. Dysautonomia in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 2001;50(5):681-5.

Alcantara LC, Shindo N, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, et al. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19(6):519-23.

Almstahl A, Wikstrom M, Groenink J. Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol Immunol*. 2001;16(6):345-52.

Ando Y, Nakano S, Saito K, Shimamoto I, Ichijo M, Toyama T, et al. Transmission of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I) from mother to child: comparison of bottle- with breast-fed babies. *Jpn J Cancer Res*. 1987;78(4):322-4.

Araujo A, Hall WW. Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol*. 2004;56(1):10-9.

Araujo AQ, Andrade-Filho AS, Castro-Costa CM, Menna-Barreto M, Almeida SM. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;19(5):536-41.

Bai XT, Sinha-Datta U, Ko NL, Bellon M, Nicot C. Nuclear export and expression of human T-cell leukemia virus type 1 tax/rex mRNA are RxRE/Rex dependent. *J Virol*. 2012;86(8):4559-65.

Baldini C, Giusti L, Ciregia F, Da Valle Y, Giacomelli C, Donadio E, et al. Correspondence between salivary proteomic pattern and clinical course in primary Sjogren syndrome and non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *J Transl Med*. 2011;9:188.

Bangham CR, Osame M. Cellular immune response to HTLV-1. *Oncogene*. 2005;24(39):6035-46.

Banki K, Maceda J, Hurley E, Ablonczy E, Mattson DH, Szegedy L, et al. Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)-related endogenous sequence, HRES-1, encodes a 28-kDa protein: a possible autoantigen for HTLV-I gag-reactive autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(5):1939-43.

Bave U, Nordmark G, Lovgren T, Ronnelid J, Cajander S, Eloranta ML, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1185-95.

Beby-Defaux A, Frugier F, Bourgoin A, Moynet D, Hajjar C, Sainte-Foie S, et al. Nucleotide sequence analysis of human T-cell lymphotropic virus type I pX and LTR regions from patients with sicca syndrome. *J Med Virol*. 1999;59(2):245-55.

Belec L, Georges MC, Pillot J, Georges A. Antibodies to HTLV-I in Sjogren's syndrome. *Lancet*. 1995;345(8941):71-2.

Bittencourt AL, da Gracas Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(5):875-82.

Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(6):411-20.

Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, et al. [Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(5):499-508.

Carneiro-Proietti AB, Sabino EC, Leao S, Salles NA, Loureiro P, Sarr M, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(10):1265-72.

Cartier L, Araya F, Castillo JL, Ruiz F, Gormaz A, Tajima K. Progressive spastic paraparesis associated with human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). *Intern Med*. 1992;31(11):1257-61.

Cartier L, Vergara C, Ramirez E. [Viral Tax protein expression in salivary glands of patients infected with human t-cell lymphotropic virus type I and Sicca Syndrome]. *Rev Med Chil*. 2005;133(10):1183-90.

Carvalho MMNd, Novaes AE, Carvalho EMd, Araújo MI. Doenças reumáticas auto-imunes em indivíduos infectados pelo HTLV-1. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006;46:334-9.

Castillo JL, Cea JG, Verdugo RJ, Cartier L. Sensory dysfunction in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. A comprehensive neurophysiological study. *Eur Neurol*. 1999;42(1):17-22.

Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(3):926-31.

Cevallos R, Geffray L, Guillevin L, Cevallos L, Veyssier P, Darnige L, et al. [Primitive Sjogren's syndrome in France and Ecuador. Possible involvement of HTLV 1]. *Bull Soc Pathol Exot*. 1993;86(5 Pt 2):439-41.

Coulderc LJ, Desgranges C, Coste J, Caubarrere I, Clauvel JP. Antibodies to HTLV-I in Sjogren's syndrome. *Lancet*. 1995;345(8941):72.

Dalavanga YA, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Labial salivary gland immunopathology in Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:67-70.

Delamarre L, Rosenberg AR, Pique C, Pham D, Callebaut I, Dokhelar MC. The HTLV-I envelope glycoproteins: structure and functions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S85-91.

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.

Ferraz-Chaoui AK, Atta AM, Atta ML, Galvao-Castro B, Santiago MB. Study of autoantibodies in patients with keratoconjunctivitis sicca infected by the human T cell lymphotropic virus type 1. *Rheumatol Int.* 2010;30(6):775-8.

Feuer G, Green PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene.* 2005;24(39):5996-6004.

Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986;29(5):577-85.

Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjogren syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(5):391-8.

Furtado Mdos S, Andrade RG, Romanelli LC, Ribeiro MA, Ribas JG, Torres EB, et al. Monitoring the HTLV-1 proviral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. *J Med Virol.* 2012;84(4):664-71.

Furuya T, Nakamura T, Goto H, Shirabe S, Nomata K, Kitaoka T, et al. HTLV-I-associated myelopathy associated with multi-organ inflammatory disease: a case report. *J Neurol Sci.* 1998;157(1):109-12.

Georges-Gobinet A, Moynet D, Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Guillemain B. HTLV-I associated sicca syndrome in Guadeloupe: lack of relation with a peculiar encoding sequence of surface envelope glycoprotein. *Virus Genes.* 1998;16(2):195-8.

Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet.* 1985;2(8452):407-10.

Giozza SP, Santos SB, Martinelli M, Porto MA, Muniz AL, Carvalho EM. [Salivary and lacrymal gland disorders and HTLV-1 infection]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2008;109(3):153-7.

Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):577-89.

Goon PK, Igakura T, Hanon E, Mosley AJ, Barfield A, Barnard AL, et al. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-specific CD4+ T cells: immunodominance hierarchy and preferential infection with HTLV-I. *J Immunol*. 2004;172(3):1735-43.

Grassmann R, Aboud M, Jeang KT. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. *Oncogene*. 2005;24(39):5976-85.

Grassmann R, Berchtold S, Radant I, Alt M, Fleckenstein B, Sodroski JG, et al. Role of human T-cell leukemia virus type 1 X region proteins in immortalization of primary human lymphocytes in culture. *J Virol*. 1992;66(7):4570-5.

Green JE, Hinrichs SH, Vogel J, Jay G. Exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in HTLV-1 tax transgenic mice. *Nature*. 1989;341(6237):72-4.

Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. New concepts in the pathogenesis of Sjogren syndrome: many questions, fewer answers. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(5):563-70.

Hernandez-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2011;10(3):123-5.

Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, et al. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):2056-7.

Hida A, Kawabe Y, Kawakami A, Migita K, Tominaga M, Nakamura H, et al. HTLV-I associated Sjogren's syndrome is aetiologically distinct from anti-centromere antibodies positive Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(5):320-2.

Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(10):6476-80.

Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, Zaha O, Kinjo N, Hokama A, et al. Impairment of host immune response against *strongyloides stercoralis* by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(2):246-9.

Izumi M, Nakamura H, Nakamura T, Eguchi K. Sjogren's syndrome (SS) in patients with human T cell leukemia virus I associated myelopathy: paradoxical features of

the major salivary glands compared to classical SS. *J Rheumatol.* 1999;26(12):2609-14.

Izumi Y, Kojima H, Koga Y, Yokota K, Mori H, Ohno T, et al. Successful treatment of HTLV-1-related overlap syndrome using tacrolimus. *Intern Med.* 2011;50(17):1849-53.

Jacobson S, Shida H, McFarlin DE, Fauci AS, Koenig S. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. *Nature.* 1990;348(6298):245-8.

Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science.* 1982;218(4572):571-3.

Kamihira S, Sugahara K, Tsuruda K, Minami S, Uemura A, Akamatsu N, et al. Proviral status of HTLV-1 integrated into the host genomic DNA of adult T-cell leukemia cells. *Clin Lab Haematol.* 2005;27(4):235-41.

Kanazawa H, Ijichi S, Eiraku N, Igakura T, Higuchi I, Nakagawa M, et al. Behcet's disease and Sjogren syndrome in a patient with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 1993;119(1):121-2.

Kannagi M, Harada S, Maruyama I, Inoko H, Igarashi H, Kuwashima G, et al. Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8+ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells. *Int Immunol.* 1991;3(8):761-7.

Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3(11):1096-101.

Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1275-84.

Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *JAMA.* 1986;256(17):2342.

Kompoliti A, Gage B, Sharma L, Daniels JC. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, Sjogren syndrome, and lymphocytic pneumonitis. *Arch Neurol*. 1996;53(9):940-2.

Laine M, Porola P, Udby L, Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N, et al. Low salivary dehydroepiandrosterone and androgen-regulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2575-84.

Lee SJ, Lee JS, Shin MG, Tanaka Y, Park DJ, Kim TJ, et al. Detection of HTLV-1 in the labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome: a distinct clinical subgroup? *J Rheumatol*. 2012;39(4):809-15.

Lenzi ME, Cuzzi-Maya T, Oliveira AL, Andrada-Serpa MJ, Araujo AQ. Dermatological findings of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(4):507-13.

Leon-Monzon M, Soriano V, Escudero D, Gonzalez-Lahoz J. [Serologic activity against retrovirus in patients with Sjogren syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 1993;100(4):121-4.

Liquidato BM, Barros MD, Bussoloti Filho I, Pereira CSB, Macéa MIM, LIQUIDATO B, et al. Minor salivary glands morphology in xerostomia patients. *Int J Morphol*. 2006;24(3):489-93.

Liquidato BM, Bussoloti Filho I. Avaliação da sialometria e biópsia de glândula salivar menor na classificação de pacientes com Síndrome de Sjögren. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2005;71:346-54.

Liquidato BM, Bussoloti Filho I, Camargo ACK, Soler RdC. Aspectos do diagnóstico na Síndrome de Sjögren. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2002;68:363-7.

Mariette X, Agbalika F, Daniel MT, Bisson M, Lagrange P, Brouet JC, et al. Detection of human T lymphotropic virus type I tax gene in salivary gland epithelium from two patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1993;36(10):1423-8.

Mariette X, Agbalika F, Zucker-Franklin D, Clerc D, Janin A, Cherot P, et al. Detection of the tax gene of HTLV-I in labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome and other diseases of the oral cavity. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(3):341-7.

Mariette X, Cherot P, Cazals D, Brocheriou C, Brouet JC, Agbalika F. Antibodies to HTLV-I in Sjogren's syndrome. *Lancet*. 1995;345(8941):71.

Martins FM, Casseb J, Penalva-de-Oliveira AC, de Paiva MF, Watanuki F, Ortega KL. Oral manifestations of human T-cell lymphotropic virus infection in adult patients from Brazil. *Oral Dis*. 2010;16(2):167-71.

Matsumoto Y, Muramatsu MO, Sato K. Mixed connective tissue disease and Sjogren's syndrome, accompanied by HTLV-I infection. *Intern Med*. 1993;32(3):261-4.

Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A305-10.

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.

Merle H, Cabre P, Smadja D, Josset P, Landau M, Vernant JC. Sicca syndrome and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(6):509-12.

Mizokami A, Eguchi K, Moriuchi R, Futsuki Y, Terada K, Nakamura H, et al. Low copy numbers of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax-like DNA detected in the salivary gland of seronegative patients with Sjogren's syndrome in an HTLV-I endemic area. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(6):435-40.

Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Takatsuki K, Yoshimura K, Shirao M, et al. HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res*. 1992;83(3):236-9.

Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control*. 1991;2(1):37-52.

Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*. 1989;43(2):250-3.

Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol*. 1995;1(1):50-61.

Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A, et al. High prevalence of Sjogren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(3):167-72.

Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, et al. HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere-antibody-seropositive Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2013;23(1):133-9.

Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, et al. Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after living-donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2797-9.

Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Nakamura T, Iwamoto N, Yamasaki S, et al. Low prevalence of ectopic germinal centre formation in patients with HTLV-I-associated Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):854-5.

Nakamura H, Kawakami A, Tominaga M, Hida A, Yamasaki S, Migita K, et al. Relationship between Sjogren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: follow-up study of 83 patients. *J Lab Clin Med*. 2000;135(2):139-44.

Nakamura H, Koji T, Tominaga M, Kawakami A, Migita K, Kawabe Y, et al. Apoptosis in labial salivary glands from Sjogren's syndrome (SS) patients: comparison with human T lymphotropic virus-I (HTLV-I)-seronegative and -seropositive SS patients. *Clin Exp Immunol*. 1998;114(1):106-12.

Nakamura H, Takagi Y, Kawakami A, Ida H, Nakamura T, Eguchi K. HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):653-5.

Nakano S, Ando Y, Ichijo M, Moriyama I, Saito S, Sugamura K, et al. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*. 1984;75(12):1044-5.

Ohya Y, Nakamura S, Hara H, Shinohara M, Sasaki M, Ikebe-Hiroki A, et al. Accumulation of human T lymphotropic virus type I-infected T cells in the salivary

glands of patients with human T lymphotropic virus type I-associated Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1998;41(11):1972-8.

Orland JR, Engstrom J, Fridley J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology.* 2003;61(11):1588-94.

Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. Blattner WA (Ed) *Human retrovirology: HTLV.* 1990:191-7.

Osato M, Yamaguchi K, Tamiya S, Yamasaki H, Okubo T, Suzushima H, et al. A human T-cell lymphotropic virus type-I carrier with chronic renal failure, aplastic anemia, myelopathy, uveitis, Sjogren's syndrome and panniculitis. *Intern Med.* 1996;35(9):742-5.

Pinheiro SR, Lana-Peixoto MA, Proietti AB, Orefice F, Lima-Martins MV, Proietti FA. HTLV-I associated uveitis, myelopathy, rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 1995;53(4):777-81.

Poetker SK, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Caskey MF, Carvalho EM, et al. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J Clin Virol.* 2011;51(1):54-8.

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):7415-9.

Popovic M, Reitz MS, Jr., Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Kalyanaraman VS, Nakao Y, et al. The virus of Japanese adult T-cell leukaemia is a member of the human T-cell leukaemia virus group. *Nature.* 1982;300(5887):63-6.

Pot C, Chizzolini C, Vokatch N, Tiercy JM, Ribi C, Landis T, et al. Combined antiviral-immunosuppressive treatment in human T-lymphotropic virus 1-Sjogren-associated myelopathy. *Arch Neurol.* 2006;63(9):1318-20.

Primo J, Siqueira I, Nascimento MC, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, et al. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(8):761-4.

Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005;24(39):6058-68.

Pupo DB, Bussoloti F^o I, Liquidato BM, Korn GP. Proposta de um método prático de sialometria. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2002;68:219-22.

Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Pinheiro CA, Castro-Lima H, Galvao-Castro B. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(6):633-7.

Rigby SP, Cooke SP, Weerasinghe D, Venables PJ. Absence of HTLV-1 tax in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1609-11.

Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, et al. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J Infect Dis*. 2005;191(9):1490-7.

Sagawa K, Mochizuki M, Masuoka K, Katagiri K, Katayama T, Maeda T, et al. Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis. Detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J Clin Invest*. 1995;95(2):852-8.

Sasaki M, Nakamura S, Ohyama Y, Shinohara M, Ezaki I, Hara H, et al. Accumulation of common T cell clonotypes in the salivary glands of patients with human T lymphotropic virus type I-associated and idiopathic Sjogren's syndrome. *J Immunol*. 2000;164(5):2823-31.

Seguchi T, Kyoraku Y, Saita K, Ihi T, Nagai M, Akiyama Y, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) associated myelopathy and Sjogren's syndrome representing pulmonary nodular amyloidosis and multiple bullae: Report of an autopsy case. *Virchows Arch*. 2006;448(6):874-6.

Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80(12):3618-22.

Shattles WG, Brookes SM, Venables PJ, Clark DA, Maini RN. Expression of antigen reactive with a monoclonal antibody to HTLV-1 P19 in salivary glands in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1992;89(1):46-51.

Shibasaki H, Endo C, Kuroda Y, Kakigi R, Oda K, Komine S. Clinical picture of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 1988;87(1):15-24.

Shimazaki R, Ueyama H, Mori T, Mori M, Fujimoto S, Kumamoto T, et al. Chronic sensory neuronopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J Neurol Sci.* 2002;194(1):55-8.

Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991;79(3):428-37.

Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(6):535-47.

Sumida T, Yonaha F, Maeda T, Kita Y, Iwamoto I, Koike T, et al. Expression of sequences homologous to HTLV-I tax gene in the labial salivary glands of Japanese patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):545-50.

Talal N, Dauphinee MJ, Dang H, Alexander SS, Hart DJ, Garry RF. Detection of serum antibodies to retroviral proteins in patients with primary Sjogren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Arthritis Rheum.* 1990;33(6):774-81.

Tangy F, Ossondo M, Vernant JC, Smadja D, Bletry O, Baglin AC, et al. Human T cell leukemia virus type I expression in salivary glands of infected patients. *J Infect Dis.* 1999;179(2):497-502.

Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjogren's syndrome. *Lancet.* 1994;344(8930):1116-9.

Tominaga M, Migita K, Nakamura H, Ichinose Y, Furuya T, Origuchi T, et al. Expression of metalloproteinase-2 (gelatinase A) in labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome with HTLV-I infection. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(4):463-6.

Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977;50(3):481-92.

Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):266-81.

Vernant JC, Buisson G, Magdeleine J, De Thore J, Jouannelle A, Neisson-Vernant C, et al. T-lymphocyte alveolitis, tropical spastic paresis, and Sjogren syndrome. *Lancet*. 1988;1(8578):177.

Vernant JC, Buisson GG, Sobesky G, Arfi S, Gervaise G, Roman GC. Can HTLV-1 lead to immunological disease? *Lancet*. 1987;2(8555):404.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.

Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(10):637-47.

Wang SL, Zhao ZT, Li J, Zhu XZ, Dong H, Zhang YG. Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Archives of oral biology*. 1998;43(1):39-43.

Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(22):7994-9.

Xanthou G, Tapinos NI, Polihronis M, Nezis IP, Margaritis LH, Moutsopoulos HM. CD4 cytotoxic and dendritic cells in the immunopathologic lesion of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1999;118(1):154-63.

Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet*. 1994;343(8891):213-6.

Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, Tutiya T, Kawano R, Suefuji H, et al. Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol*. 2005;152(1):76-81.

Yamano S, Renard JN, Mizuno F, Narita Y, Uchida Y, Higashiyama H, et al. Retrovirus in salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *J Clin Pathol*. 1997;50(3):223-30.

Yamazaki H, Ikeda H, Ishizu A, Shikishima H, Kikuchi K, Wakisaka A, et al. HTLV-I env-pX transgenic rats: prototype animal model for collagen vascular diseases. *Leukemia*. 1997;11 Suppl 3:258-9.

Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:475-96.

Younis I, Green PL. The human T-cell leukemia virus Rex protein. *Front Biosci*. 2005;10:431-45.

Yu H, Higa F, Yamadori I, Yara S, Tanimoto Y, Haranaga S, et al. Pulmonary complications in human T-cell lymphotropic virus type 1 carriers with Sjogren's syndrome, three case reports and literature review. *Rheumatol Int*. 2009;30(2):253-8.

APENDICE A – Relação de artigos encontrados, em busca à base de dados Pubmed, que relatam a associação entre o HTLV e a SS

Referência	País	Objetivos	Resultados	Critério para diagnóstico da SS utilizado
(Vernant et al., 1987)	Martinica	Estudo observacional de doenças autoimunes em infectados pelo HTLV-1	Dois casos de vasculite necrosante, um de dermatomiosite, um de LES e um de esclerodermia e SS	-
(Vernant et al., 1988)	Martinica	Investigação da SS em infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP (n=5)	Todos diagnosticados com SS	Comprometimento do fluxo lacrimal e histológico
(Green et al., 1989)	EUA (modelo animal)	Avaliação por microscopia e imunohistoquímica das glândulas exócrinas em ratos expressando o gene <i>tax</i> do HTLV-1	Evidência do tropismo do HTLV-1 pelo epitélio ductal (das glândulas salivares e lacrimais) com progressiva proliferação epitelial e infiltração linfocitária, características da SS	-
(Talal et al., 1990)	EUA	Pesquisa de anticorpos para proteínas retrovirais no sangue de pacientes com SS primária (n=47)	Treze (28%) pacientes com SS reagiram à proteína p24 do HIV-1. Nenhuma amostra reagiu com proteínas do HTLV-1	-

(Banki et al., 1992)	EUA	Estudo da possível reação cruzada entre antígenos do HTLV-1 e do retrovírus endógeno em doenças autoimunes	Proteína codificada pelo HRES-1 possui epitopos de reação cruzada com a gag do HTLV-1. Anticorpos para HRES-1 foram notados em pacientes com desordens autoimunes incluindo SS (2/19; 10%)	-
(Cartier et al., 1992)	Chile	Investigação sorológica para HTLV em pessoas com paraparesia espástica	Entre 225 casos, 50 eram HTLV-1+, 2 desses tinham também SS	-
(Eguchi et al., 1992)	Japão	Investigação da sorologia para HTLV em pacientes com SS primária (n=36)	Em 36 pacientes com SS primária, 13 (36%) eram positivos para o HTLV	Comprometimento do fluxo lacrimal e salivar ou histológico
(Shattles et al., 1992)	Reino Unido	Análise imunohistoquímica de anticorpos monoclonais para retrovírus, incluindo HTLV-1 e HIV, em glândulas salivares (n=99)	Das amostras 21% reagiram com um anticorpo para a p19 gag do HTLV-1, entre os com SS (n=39) 31% foram reagentes. O único antígeno marcado não mostrou propriedades compatíveis com o HTLV-1, mas com um retrovírus endógeno, distinto do HRES-1	(Fox et al., 1986)
(Cevallos et al., 1993)	França / Equador	Investigação sorológica para HIV e HTLV em pacientes com SS primária	Nenhum paciente francês (n=20) e só dois (15%) dos 13 pacientes equatorianos com SS foram positivos para o HTLV-1	(Fox et al., 1986)

(Kanazawa et al., 1993)	Japão	Relato de caso	Paciente do sexo feminino de 71 anos, HTLV-1+ diagnosticada com TSP/HAM, doença de Behçet e SS	Sintomas e sinais de ressecamento ocular e oral, histológico e autoanticorpos
(Leon-Monzon et al., 1993)	Espanha	Investigação sorológica e presença de sequencias genômicas retrovirais no sangue de pacientes com SS primária (n=14)	Nenhuma amostra foi positiva para HIV ou HTLV. Onze (78%) amostras apresentaram bandas reativas frente a alguma proteína do HTLV (especialmente p24). Todos negativos para o gene <i>tax</i> , mas 2 positivos para o <i>pol</i>	(Fox et al., 1986)
(Mariette et al., 1993)	França	Deteção de sequencias genômicas do HTLV-1 em glândulas salivares (n=9)	Gene <i>tax</i> do HTLV-1 foi detectado em 2 (22%) pacientes com SS e nenhum dos 9 controles. Sequencias <i>gag</i> , <i>pol</i> e <i>env</i> não foram amplificadas. Nenhum era positivo para o HTLV	(Fox et al., 1986)
(Matsumoto et al., 1993)	Japão	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 48 anos, xantoderma, HTLV-1+, diagnosticada com Doença Mista do Tecido Conjuntivo e SS.	Sintomas e sinais de ressecamento ocular e oral, histológico e autoanticorpos

(Sumida et al., 1994)	Japão	Estudo da expressão de genes do HTLV-1 em pacientes não HTLV-1 com SS, no sangue e em glândulas salivares (n=14)	Somente o gene <i>tax</i> pode ser identificado nas glândulas salivares de 4 pacientes (28%)	Sintomas de ressecamento oral, comprometimento do fluxo lacrimal e histológico
(Terada et al., 1994)	Japão	Investigação da sorologia para HTLV-1 em pacientes com SS primária, LES e doadores de sangue. Análise das características virológicas e sorológicas desses pacientes	Entre pacientes com SS, 23% eram HTLV+, com LES 6% e entre doadores de sangue a prevalência foi de 3%. Pacientes HTLV-1+ com SS tiveram maiores níveis de anticorpos anti-HTLV-1 (IgM) no sangue (7/10) e de IgG (6/7) e IgA (5/7) na saliva. DNA proviral foi encontrado em todas as amostras de glândulas salivares	Comprometimento do fluxo lacrimal e salivar e histológico
(Belec et al., 1995)	Gabão	Análise de IgA e IgG anti-HTLV na saliva e no sangue de HTLV-1+ (n=17)	IgA detectado em 12 (70%) no sangue e 6 (35%) na saliva. Atividade da IgA foi maior na saliva. Atividade de IgM foi maior na saliva somente dos pacientes com sintomas secos	-
(Coulderc et al., 1995)	França	Investigação sorológica para HTLV-1 e análise de anticorpos anti-HTLV-1 no sangue de indivíduos com SS primária (n=11)	Dois pacientes foram positivos para o HTLV-1. Anticorpos para a proteína p24 gag foram detectados em 7 pacientes, a p53 pol em 2, e a gp46 em 1	(Fox et al., 1986)

(Mariette et al., 1995)	França	Investigação da sorologia para o HTLV e detecção de genes virais do HTLV em glândulas salivares de indivíduos com SS primária (n=40)	Nenhum paciente com SS foi positivo para HTLV. Somente o gene <i>tax</i> foi detectado nas glândulas salivares de 9 (24%) pacientes	Histológico
(Nakagawa et al., 1995)	Japão	Estudo das características clínicas de pacientes HTLV-1+ com HAM/TSP (n=213)	Entre os indivíduos estudados 25% foram diagnosticados com SS	-
(Pinheiro et al., 1995)	Brasil	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 62 anos, leucoderma, apresentando paraparesia progressiva. Diagnosticada com HTLV-1, HAM/TSP, artrite, uveíte e SS	Sintomas de ressecamento ocular e oral, comprometimento do fluxo lacrimal e autoanticorpos
(Kompolti et al., 1996)	EUA	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 41 anos, melanoderma, história prévia de artrite reumatoide juvenil. Diagnosticada com HTLV-1, HAM/TSP, pneumonia linfocítica e SS	Sintomas de ressecamento ocular e oral, autoanticorpos e histológico

(Osato et al., 1996)	Japão	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 53 anos, xantoderma. Infectada pelo HTLV-1, diagnosticada com falência renal crônica, anemia aplásica, mielopatia, doença de Weber-Christian, uveíte e SS	Sintomas de ressecamento ocular e oral e autoanticorpos
(Rigby et al., 1996)	Reino Unido	Pesquisa do gene <i>tax</i> do HTLV-1 em amostras de glândulas salivares de pacientes com SS (n=34)	Em 34 casos de SS e 15 controles o gene <i>tax</i> não foi identificado em nenhuma das amostras	Critério Europeu
(Nakamura et al., 1997)	Japão	Comparação das características clínicas e laboratoriais entre pacientes positivos para o HTLV-1 com HAM/TSP (n=10), HTLV-1+ e SS (n=20) e negativos para o HTLV e com SS (n=20)	Seis pacientes com HAM/TSP apresentaram SS. Níveis de IgG e autoanticorpos no sangue e características histológicas e imunohistoquímicas das glândulas salivares menores foram semelhantes em todos os grupos. DNA proviral do HTLV-1 foi achado no infiltrado linfocitários de todos os pacientes com HAM/TSP	Comunidade Europeia

(Yamano et al., 1997)	Japão	Detecção de partículas retrovirais e transcriptase reversa específica em amostras de sangue e de tecido glandular de pacientes com SS (n=15)	Nenhum indício de genes do HTLV foi encontrado. Cinco (33%) das amostras de sangue e 7 (47%) das de glândulas salivares reagiram com a p24 do HIV. Em 3 a transcriptase reversa foi encontrada, mas com características diferentes das do HIV ou HTLV-1	(Fox et al., 1986)
(Yamazaki et al., 1997)	Japão (modelo animal)	Ratos transgênicos expressando o gene env-pX do HTLV-1	Foram encontradas diversas alterações inflamatórias, como infiltrado linfocitário e células plasmáticas nas glândulas salivares e lacrimais semelhantes às encontradas na SS	-
(Furuya et al., 1998)	Japão	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 73 anos, xantoderma, histórico de dormência em ambos membros inferiores, bexiga neurogênica e brocoalveolite, diagnosticado com HTLV-1, HAM/TSP, cistite intersticial, uveíte e SS	Sintomas de ressecamento oral, comprometimento do fluxo lacrimal e salivar e histológico
(Georges-Gobinet et al., 1998)	Guadalupe	Sequenciamento genético de regiões do envelope do HTLV-1 de pacientes HTLV-1+ com síndrome seca e HAM/TSP (n=5)	Todas as sequencias eram características do subtipo cosmopolita. Nenhuma mutação particular ou associação de mutações pôde ser relacionada à síndrome seca	-

(Mizokami et al., 1998)	Japão	Pesquisa de DNA proviral do HTLV-1 nas glândulas salivares de pacientes com SS, HTLV negativos (n=17) e positivos (n=7)	Somente a região <i>tax</i> foi amplificada em 18% das amostras de pacientes soronegativos, porém o número de cópias do gene detectado foi menor quando comparado à pacientes com HTLV-1, nesses, em todos, as regiões <i>gag</i> , <i>pol</i> e <i>tax</i> foram amplificadas	Comunidade Europeia
(Nakamura et al., 1998)	Japão	Avaliar a presença de células apoptóticas e de proteínas responsáveis pela apoptose em glândulas salivares de pacientes com SS com (n9) e sem HTLV-1 (n10)	Não houve diferenças significantes na expressão de proteínas responsáveis pela apoptose nem na quantidade de células apoptóticas nos pacientes com SS HTLV-1 positivos e negativos	Comunidade Europeia
(Ohyama et al., 1998)	Japão	Comparação do infiltrado inflamatório e da expressão de citocinas do RNA mensageiro nas glândulas salivares em pacientes com SS, HTLV-1 positivos (n=11) e negativos (n=92)	Na análise histológica e imunohistoquímica os achados foram semelhantes. Não houve diferenças nos níveis de imunoglobulinas ou autoanticorpos séricos nem na expressão de citocinas do RNAm. DNA proviral do HTLV-1 (bandas <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> , <i>pX</i>) foi detectado em linfócitos periductais, só nos HTLV-1+	Comunidade Europeia

(Beby-Defaux et al., 1999)	Guadalupe	Análise da sequência de nucleotídeos da região pX do HTLV-1 em pacientes com síndrome seca	Nenhuma das mutações encontradas pôde ser associada com o quadro clínico de síndrome seca (n=2), HAM/TSP e síndrome seca (n=4), HAM/TSP (n=1) ou assintomáticos (n=4)	-
(Hida et al., 1999)	Japão	Comparar a prevalência de autoanticorpos de pacientes com SS, HTLV-1 positivos (n=50) e negativos (n=188)	Nenhuma diferença significativa na presença de autoanticorpos SSA, SSB, FAN e fator reumatoide. Presença do anticorpo anticentrômero em 4% dos HTLV-1 + e 19,9% dos negativos	Comunidade Europeia
(Izumi et al., 1999)	Japão	Determinar os aspectos imaginológicos, através da sialografia, ressonância magnética e ultrassom das glândulas salivares maiores em pacientes com HAM/TSP (n=31)	Doze (39%) pacientes com HAM/TSP foram diagnosticados com SS, 92% não apresentaram nenhuma alteração nos exames de imagem, também não houve correlação entre alterações na ressonância com o déficit funcional das glândulas, diferente do grupo controle com SS sem HTLV-1 (n=41) ou HTLV-1 positivo, mas assintomático com SS onde todos apresentaram alterações nos exames de imagem	Comunidade Europeia

(Merle et al., 1999)	Martinica	Descrição dos aspectos clínicos e imunológicos de pacientes HTLV-1+ com HAM/TSP e secura ocular (n=15)	Todos apresentavam queratoconjuntivite seca bilateral. Biópsias de glândulas salivares mostraram em 80% intenso infiltrado inflamatório. Anticorpos antinucleares e fator reumatoide foram negativos em todos	-
(Tangy et al., 1999)	Martinica / França	Estudo comparativo da presença do HTLV-1 em glândulas salivares de pacientes positivos e negativos para o HTLV-1 com SS em área endêmica e não endêmica	Gene <i>tax</i> , <i>gag</i> e <i>env</i> foram encontrados nas glândulas salivares de todos os HTLV-1 positivos (n=18). Nos soronegativos com SS só o gene <i>tax</i> foi encontrado em 41% dos pacientes da Martinica (n=12) e em 16% dos da França (n=12)	-
(Tominaga et al., 1999)	Japão	Estudo da expressão da metaloproteinase-2 nas glândulas salivares de pacientes com SS, HTLV-1 positivos (n=14) e negativos (n=10)	Metaloproteinase-2 foi detectada em todas as 8 amostras de pacientes com SS e HAM/TSP, em 3 de 6 com SS e positivos para o HTLV-1, mas assintomáticos e em nenhum dos soronegativos com SS	Comunidade Europeia

(Mariette et al., 2000)	França	Pesquisa de genes do HTLV-1 em glândulas salivares de pacientes com SS (n=50) e outras manifestações inflamatórias	Genes <i>gag</i> , <i>pol</i> e <i>env</i> não foram detectados. Gene <i>tax</i> foi amplificado em 30% do material de pacientes com SS, em 28% com outros processos inflamatórios (n=32) e em 4% dos controles normais (n=26)	(Fox et al., 1986)
(Nakamura et al., 2000)	Japão	Características clínicas e laboratoriais de pacientes com SS sem HTLV-1 (n=60) e com HTLV-1 e HAM/TSP (n=13) e assintomáticos (n=9)	Em 20 pacientes com HAM/TSP 13 (65%) tinham SS, todos apresentavam infiltrado inflamatório ao exame histológico de glândulas salivares menores, em maior concentração do que nos soronegativos. Volume lacrimal e salivar, FAN, SSA e SSB não foram significativamente diferentes entre os grupos	Comunidade Europeia
(Sasaki et al., 2000)	Japão	Estudo da oligoclonalidade e especificidade das células T infiltradas nas glândulas salivares de pacientes com SS e HTLV-1+ (n=7)	Os mesmos clones das células T envolvidos na SS idiopática foram encontrados no tecido glandular de infectados pelo HTLV-1 com SS	Comunidade Europeia

(Merle et al., 2002)	Martinica	Descrição dos aspectos oftalmológicos de pacientes com HTLV-1 (n=200)	Queratoconjuntivite seca foi encontrada em 37% dos pacientes (45,5% com HAM/TSP e 23,3% assintomáticos), dos quais 43,5% tinham infiltrado inflamatório das glândulas salivares menores compatíveis com a SS, porém pela falta de autoanticorpos positivos nenhum foi diagnosticado com SS	Comprometimento do fluxo lacrimal, autoanticorpos e histológico
(Cartier et al., 2005)	Chile	Estudo imunohistoquímico (CD4, CD8, proteína Tax) das glândulas salivares de pacientes com HAM/TSP (n=53) e síndrome seca (n=10)	Autoanticorpos negativos em todos. Não houve relação entre disfunção motora e grau de comprometimento glandular. Infiltrado predominantemente de CD8, marcação da proteína Tax em CD8 e CD4 nos com HAM/TSP. Não houve marcação para a Tax nos controles.	Comunidade Europeia
(Pot et al., 2006)	Suíça	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 48 anos, haitiana, internada com tetraparesia espástica de rápida progressão, anti-HTLV-1 positivo, diagnosticada com SS. Tratada com corticoterapia e antirretrovirais e posteriormente imunomoduladores, rápida melhora da tetraparesia, síndrome seca inalterada	Sintomas de ressecamento ocular e oral, autoanticorpos e histológico

(Seguchi et al., 2006)	Japão	Relato de caso (autópsia)	Paciente do sexo feminino, 59 anos, xantoderma, não fumante, HTLV-1 +, diagnosticada com HAM/TSP, SS e amiloidose pulmonar com múltiplos nódulos	Sintomas de ressecamento ocular e oral, autoanticorpos e histológico
(Giozza et al., 2008)	Brasil	Avaliação das disfunções das glândulas salivares e lacrimais em pacientes HTLV-1+ com HAM/TSP (n=16), assintomáticos (n=67) e controles (n=29)	Síndrome seca encontrada em 75% dos pacientes com HAM/TSP, 22% dos assintomáticos, nenhum do grupo controle. Para todos os grupos todos os autoanticorpos foram negativos	Consenso Americano-Europeu
(Nakamura et al., 2008)	Japão	Comparação de exames de imagem das glândulas salivares maiores e histológico das menores entre HTLV-1+ (n=23) e negativos (n=37) com SS	Sialografia alterada foi vista em 64,9% dos HTLV-1 negativos e em 30,4% dos positivos, em nenhum dos 8 com HAM/TSP a sialografia estava alterada. Resultados do histológico foram semelhantes nos 2 grupos	Consenso Americano-Europeu

(Nakamura et al., 2009)	Japão	Estudo imunohistoquímico da expressão de quimiocinas de atração de linfócitos B nos centros germinativos ectópicos de glândulas salivares de pacientes com SS, HTLV-1 positivos e negativos	Nenhum paciente com HAM/TSP (n=9), 3% dos HTLV-1+ (n=32) e 18,8% dos soronegativos (n=32) com SS apresentaram centros germinativos. Pacientes com HAM/TSP não expressaram quimiocinas para células B, em soronegativos a marcação desse fator ultrapassou os 50% de células em todos os casos	Consenso Americano-Europeu
(Yu et al., 2009)	China	Relato de caso	Três casos de infectados por HTLV-1 que desenvolveram SS e complicações pulmonares (alveolite linfocítica)	-
(Ferraz-Chaoui et al., 2010)	Brasil	Pesquisa de autoanticorpos (FAN, FR, SSA e SSB) em pacientes com HTLV-1 e queratoconjuntivite seca	Nenhum dos autoanticorpos foi positivo, porém a carga proviral dos que tinham queratoconjuntivite seca (n=15) foi mais elevada dos que não tinham essa manifestação (n=15)	Consenso Americano-Europeu
(Hida et al., 2010)	Japão	Comparação clínica e laboratorial de pacientes com SS e HTLV-1+ (n=5) e negativos (n=13)	Prevalência de sinais e sintomas secos e autoanticorpos foram semelhantes nos dois grupos, exceto SSA e FR que foram maiores nos soropositivos.	Consenso Americano-Europeu

(Nakamura et al., 2010)	Japão	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 64 anos, HTLV-1 + e HCV+, após passar por transplante de fígado desenvolveu HAM/TSP e SS, na biópsia de glândula salivar menor a população dominante no infiltrado mononuclear foi de macrófagos	Sintomas e sinais de ressecamento oral, autoanticorpos e histológico
(Izumi et al., 2011)	Japão	Relato de caso	Paciente sexo feminino, 59 anos, HTLV-1+, diagnosticada com SS, pneumonia intersticial e dermatomiosite	-
(Lee et al., 2012)	Coréia	Expressão de genes do HTLV-1 no sangue e glândulas salivares de pacientes com SS (n=53)	O gene <i>tax</i> foi detectado no sangue de 2 (3,8%) pacientes com SS, <i>pX</i> , <i>p19</i> e <i>pol</i> não foram amplificados. Nas glândulas salivares a proteína Tax e/ou a p19 foram marcadas em 14 (42,4%) dos 33 com SS que realizaram a biópsia	Consenso Americano-Europeu
(Nakamura et al., 2013)	Japão	Estudo comparativo entre pacientes com SS positivos ou não para o anticorpo anticentrômero com e sem HTLV-1 (n=4 em cada grupo)	A concentração de certas citocinas, principalmente o fator transformador de crescimento beta, foi maior em pacientes HTLV-1 + com anticorpos anticentrômero	Consenso Americano-Europeu

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – FOU SP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER DE APROVAÇÃO
Protocolo 69/11
CAAE 0076.0.017.000-11

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa "**Prevalência de síndrome de Sjögren em uma população vivendo com HTLV-1 em São Paulo**", de responsabilidade da pesquisadora Daniela Assis do Vale, sob orientação da Profa. Dra. Karem López Ortega.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 28 de setembro de 2011.

Prof. Dra. Maira Turolla Wanderley
Coordenadora do CEP-FOUSP

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – IIER

COORDENADORIA DOS SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DE INFECTOLOGIA "EMÍLIO RIBAS"

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Av. Dr. Arnaldo, 165 - Cerqueira César - São Paulo - SP

CEP: 01246-900 – TEL: 3896-1406

E-mail: comitedeetica-ier@ig.com.br

66
84

PARECER

PROTOCOLO DE PESQUISA N.º 04/2012

PARECER N.º 039/2012

Data: 02/3/2012

*Título da Pesquisa: "Prevalência de Síndrome de Sjogren em uma população vivendo com HTLV-1 em São Paulo"**Investigador Principal: Dr. Augusto Cesar Penalva de Oliveira**Autor Principal: Daniela Assis do Vale***CONSIDERAÇÕES:** O Comitê de Ética em Pesquisa considera respondida a pendência do parecer anterior e Aprova o estudo e seu TCLE.

(X) APROVADO

() NÃO APROVADO

() COM PENDÊNCIAS- OBS.: a ausência de resposta em 60 dias, acarretará em arquivamento do processo por falta de interesse do pesquisador.

TEMÁTICA ESPECIAL

☐ SIM ☐ NÃO

CONEP

☐ SIM ☐ NÃOSVS (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA) ☐ SIM ☐ NÃO
Dra. Anna Christina Nunes D'Ambrosio
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisas - I.I.E.R

ANEXO C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – ISCMSP

**IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE S PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**

Rua Santa Isabel, 305, 4º andar - Santa Cecília CEP 01221-010 São Paulo – SP.
Tel.: (11) 2176-7689 E-mail: eticamedbernadete@santacasasp.org.br

São Paulo, 27 de agosto de 2012.

Projeto nº 119/12 - PB
Informe este número para
identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr. (a).

Dra. Daniela Assis do Vale

Departamento de Otorrinolaringologia

O Comitê de Ética e Pesquisa da ISCMSP, em reunião ordinária dia **25/04/2012** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu Projeto de Pesquisa: **"Prevalência de síndrome de Sjögren em uma população vivendo com HTLV-1 em São Paulo"**, emitiu parecer enquadrando-o na seguinte categoria:

☒ **Aprovado (Inclusive TCLE);**

☐ **Com pendências** há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em 10 dias, (enviar as alterações em duas cópias);

☐ **Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);

☐ **Não aprovado e;**

☐ **Aprovado (inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS - CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias.** Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.

Prof. Dr. Nelson Keiske Ono

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa – ISCMSP

Conforme a Resolução 196/96, o relatório parcial deve ser apresentado de forma detalhada ao CEP, inicialmente em **27/02/2013** e a cada seis meses. Conforme ofício circular 0226/CONEP/CNS, datado de 29-10-2010, a suspensão de estudo e relatório final deverão ser apresentados conforme modelo elaborado pela CONEP. Impressos disponíveis em nosso site: www.santacasasp.org.br

ANEXO D – TCLE-1 (Grupo 1 – SS)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Prevalência de síndrome de Sjögren em uma população vivendo com HTLV-1 em São Paulo

Telefone para contato: 30917859

Local da coleta de dados: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP)

Prezado Sr./Sra.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa sobre a prevalência da Síndrome de Sjögren em uma população vivendo com HTLV-I. Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo ao seu atendimento. Para participar da pesquisa é necessário seu consentimento livre e esclarecido. O objetivo deste estudo é investigar a possível relação entre a infecção pelo HTLV-I e a Síndrome de Sjögren.

A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune, ou seja, ocorre quando as células de defesa atacam o próprio organismo, no caso, destruindo glândulas salivares e lacrimais. As causas da Síndrome de Sjögren continuam desconhecidas. Nos últimos anos vários estudos tentaram compreender suas causas, hoje se acredita que essa síndrome possa estar associada a um vírus, o HTLV-I, entretanto essa relação ainda não foi definitivamente comprovada.

Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso sua participação é importante. A participação não trará gastos a você e as informações obtidas poderão beneficiar você e outras pessoas, pois ajudarão na compreensão das possíveis causas da Síndrome de Sjögren complementando assim o tratamento. Primeiramente você irá responder a um questionário sobre sua saúde geral e oral. Em seguida será solicitado um exame de sorologia para o vírus, a coleta de sangue será realizada por pessoal qualificado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Você não terá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa, porém ajudará a entender melhor esta doença. Caso você participe, terá acesso a todos os resultados do exame realizado. Se obtivermos resultado positivo para o HTLV-I você será encaminhado para tratamento adequado no ambulatório do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Todos os seus dados pessoais (nome, endereço, telefone) não serão divulgados.

Você receberá uma cópia deste termo. Os pesquisadores envolvidos poderão esclarecê-lo a respeito de qualquer dúvida que possa surgir através do telefone 30917859. Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia (Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000 São Paulo ou pelo e-mail cepfo@usp.br).

Declaração de consentimento

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento. Declaro que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste termo de consentimento. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou prejuízo do meu tratamento.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

São Paulo, ____ de _____ de 20 ____

ANEXO E – TCLE-2 (Grupo 2 – HTLV)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Prevalência de síndrome de Sjögren em uma população vivendo com HTLV-1 em São Paulo

Telefone para contato: 30917859

Telefone da pesquisadora principal para contato: Dra. Daniela Assis do Vale - 97716352

Local da coleta de dados: Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER)

Prezado Sr./Sra.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa sobre a prevalência da Síndrome de Sjögren em uma população vivendo com HTLV-I. Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo ao seu atendimento. Para participar da pesquisa é necessário seu consentimento livre e esclarecido.

A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune, ou seja, ocorre quando as células de defesa atacam o próprio organismo, no caso, destruindo glândulas salivares e lacrimais. As causas da Síndrome de Sjögren continuam desconhecidas. Nos últimos anos vários estudos foram realizados tentando compreender suas causas, hoje se acredita que essa síndrome possa estar associada a um vírus, o HTLV-I, entretanto essa associação ainda não foi definitivamente comprovada.

Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso sua participação é importante. A participação não trará gastos a você e as informações obtidas poderão beneficiar você e outras pessoas, pois ajudará a responder questões a respeito do comportamento do vírus no organismo e suas manifestações. Primeiramente você irá responder a um questionário sobre sua saúde geral e oral. Em seguida serão realizados alguns testes necessários para o diagnóstico da Síndrome de Sjögren. O primeiro será a coleta da saliva através de um par de roletes de algodão colocados no assoalho da boca durante 2 minutos. A seguir será realizado um teste para avaliar o grau de ressecamento ocular, uma fina tira de

papel será posicionada no canto da pálpebra inferior durante 5 minutos. Ambos procedimentos são indolores e não trazem riscos à sua saúde. Caso você não tenha sintomas de olhos e boca seca e esses exames não mostrarem qualquer alteração sua participação nesta pesquisa está encerrada. Caso haja indícios da doença o próximo passo será a coleta de sangue para detecção de anticorpos comuns na Síndrome de Sjögren. Por último, caso os testes anteriores sugiram a presença da síndrome será realizada a biópsia, um pequeno pedaço da mucosa interna do lábio será retirado para análise em laboratório. Esse procedimento é rápido e indolor, já que será feito sob anestesia local (que é o mesmo tipo de anestesia usada por dentistas em consultório dentário). Os riscos na realização da biópsia são sangramento, infecção, e dor, porém a possibilidade desses riscos ocorrerem é baixa e todas as precauções possíveis serão tomadas para que isso não ocorra. Caso ocorra qualquer problema após a biópsia, você poderá ligar para a Dra. Daniela Assis do Vale (responsável pela pesquisa) no telefone 97716352. Você contará com a disponibilidade da Dra. Daniela para responder qualquer pergunta ou para resolver qualquer problema que possa acontecer decorrente da biópsia, além de contar com toda a infraestrutura do hospital onde você é tratado. Todos esses exames serão realizados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Outro exame poderá ser necessário, caso haja forte suspeita da síndrome porém falta de alteração na coleta da saliva, uma pequena quantidade de suco de limão será colocado em cima da língua depois uma substância, o tecnécio pertecnetato de sódio, será injetada em uma das glândulas salivares que temos na boca e uma radiografia será feita, esse exame será realizado por pessoal especializado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, esse procedimento é indolor, todas as precauções quanto a possíveis reações à essa substância serão tomadas evitando assim qualquer risco ao paciente. Após cada procedimento, é garantida a você assistência integral, a qual inclui todas as instruções necessárias sobre os cuidados após a biópsia. Não haverá nenhum custo com os exames que serão realizados na sua boca. Nenhum desses exames é experimental, todos são comumente utilizados e indispensáveis para o diagnóstico da Síndrome de Sjögren sendo que, mesmo não participando desta pesquisa será aconselhado que o senhor(a) realize estes testes para melhor diagnóstico e consequentemente melhor tratamento da sua doença. Você não terá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa, porém ajudará a entender melhor esta doença. Caso você participe, terá acesso a todos os

resultados dos exames realizados. Se obtivermos o diagnóstico da Síndrome de Sjögren você será encaminhado para tratamento adequado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Todos os seus dados pessoais (nome, endereço, telefone) não serão divulgados.

Você receberá uma cópia deste termo. Os pesquisadores envolvidos poderão esclarecê-lo a respeito de qualquer dúvida que possa surgir através do telefone 30917859. Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia (Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000 São Paulo ou pelo e-mail cepfo@usp.br).

Declaração de consentimento

Li ou alguém leu para mim as informações contidas neste documento. Declaro que toda a linguagem técnica utilizada na descrição deste estudo foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste termo de consentimento. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou prejuízo do meu tratamento.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

São Paulo, ____ de _____ de 20 ____

ANEXO F – Ficha clínica (Grupo 1 – SS)

FICHA CLÍNICA (Grupo 1)**1. Identificação**

Nome: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Raça: _____

Telefone: _____

Número ISCMSP: _____

2. Anamnese

Hábitos:

() Tabagismo Quantidade ao dia: _____ Tempo: _____

() Etilismo Quantidade: _____ Frequência: _____

() Drogas Quais: _____

História médica: _____

Realizou teste sorológico para:

() HTLV Resultado: _____ Tipo: _____

() HCV Resultado: _____ Tipo: _____

() HIV Resultado: _____ Tipo: _____

Medicação em uso:

Nome comercial e Farmacológico	Apresentação	Quantidade	Intervalo de tempo	Duração

Sintomas oculares de diminuição do lacrimejamento:

- () Você tem diariamente problemas de olhos secos há mais de três meses?
- () Você tem sensação recorrente de areia nos olhos?
- () Você usa substitutos para lágrima mais de três vezes ao dia?

Sintomas orais de diminuição da salivação:

- () Você tem sensação diária de boca seca há mais de três meses?
- () Você tem inchaço persistente ou recorrente das glândulas salivares com frequência?
- () Você frequentemente bebe líquidos para ajudar na ingestão de alimentos secos?

Sialometria:

Fluxo não estimulado: _____ ml/min

Teste de Schirmer:

Olho direito: _____

Olho esquerdo: _____

Autoanticorpos:

SSA: _____

SSB: _____

Biópsia de glândulas salivares menores:

Resultado: _____

ANEXO G – Ficha clínica (Grupo 2 – HTLV)

FICHA CLÍNICA (Grupo 2)**1. Identificação**

Nome: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Raça: _____

Telefone: _____

Número IIER: _____

2. Anamnese

Hábitos:

() Tabagismo Quantidade ao dia: _____ Tempo: _____

() Etilismo Quantidade: _____ Frequência: _____

() Drogas Quais: _____

História médica: _____

Data do 1º anti-HTLV: _____ Tipo: _____

Carga viral: _____

() TSP / HAM

() ATLL

() Assintomático

Já passou por tratamento radioativo na região de cabeça e pescoço: () S () N

Obs: _____

Realizou teste sorológico para:

() HCV Resultado: _____ Tipo: _____

() HIV Resultado: _____ Tipo: _____

Doenças / alterações sistêmicas:

() Linfoma pré-existente () Sarcoidose () Amiloidose

() Hemocromatose () Doença enxerto *versus* hospedeiro

Faz uso crônico de drogas como:

() anticolinérgicos () anti-histamínicos () anti-parkinsonianos

() alcaloides de beladona () antidepressivos tricíclicos

() opióides () antiepilépticos () ansiolíticos

Medicação em uso:

Nome comercial e Farmacológico	Apresentação	Quantidade	Intervalo de tempo	Duração

Xerostomia:

() 0 – sem queixa de boca seca;

() 1 – pequena sensação de secura ao amanhecer e ao acordar;

() 2 – sensação sutil de boca seca, porém que não afeta as funções normais de fala e deglutição;

() 3 – sensação moderada de boca seca, com algum tipo de alteração que causa dificuldade de engolir alimentos secos ou falar;

() 4 – sensação clara de boca seca, com grande dificuldade de engolir qualquer tipo de alimento e necessidade de água a qualquer momento ou dor na boca.

Sintomas oculares de diminuição do lacrimejamento:

- () Você tem diariamente problemas de olhos secos há mais de três meses?
- () Você tem sensação recorrente de areia nos olhos?
- () Você usa substitutos para lágrima mais de três vezes ao dia?

Sintomas orais de diminuição da salivação:

- () Você tem sensação diária de boca seca há mais de três meses?
- () Você tem inchaço persistente ou recorrente das glândulas salivares com frequência?
- () Você frequentemente bebe líquidos para ajudar na ingestão de alimentos secos?

Sialometria:

Fluxo não estimulado: _____ml/min

Teste de Schirmer:

Olho direito: _____

Olho esquerdo: _____

Autoanticorpos:

SSA: _____

SSB: _____

Biópsia de glândulas salivares menores:

Resultado: _____