



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

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

**ADRIELE RIBEIRO FRANÇA VIRIATO**

**POLIMIOSITE E OUTRAS CAUSAS DE ELEVAÇÃO DE CPK EM PORTADORES  
DE HTLV1**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Salvador - Bahia  
2019**

**ADRIELE RIBEIRO FRANÇA VIRIATO**

**POLIMIOSITE E OUTRAS CAUSAS DE ELEVAÇÃO DE CPK EM PORTADORES  
DE HTLV1**

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

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho

Coorientador: Dra. Marcela Camara Machado Costa

Salvador - Bahia  
2019

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

V813 Viriato, Adriele Ribeiro França  
Polimiosite e outras causas de elevação de cpk em portadores de HTLV1. /  
Adriele Ribeiro França. – 2019.  
75f.: il. Color; 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho  
Coorientadora: Profa. Dra. Marcela Câmara Machado Costa

Mestre em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. HTLV-1. 2. Polimiosite. 3. Prevalência. 4. CPK.

I. Título.

CDU: 616.98

**ADRIELE RIBEIRO FRANÇA VIRIATO**

**“POLIMIOSITE E OUTRAS CAUSAS DE ELEVAÇÃO DE CPK EM PORTADORES DE HTLV1”.**

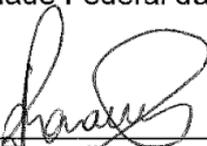
Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 24 de setembro de 2019.

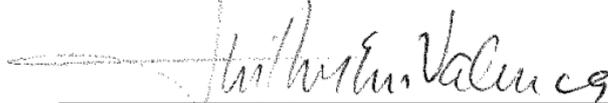
**BANCA EXAMINADORA**



Profa. Dra. Isabella Vargas de Souza Lima  
Doutora em Medicina e Saúde Humana  
Universidade Federal da Bahia, UFBA



Profa. Dra. Thessika Hiälla Almeida Araújo  
Doutora em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof. Dr. Guilherme Teixeira Valença  
Doutor em Ciências da Saúde  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

À estrela de Davi.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento sincero a toda equipe do Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública que tanto se empenhou e se envolveu neste projeto, especialmente a Dr. Bernardo Galvão pelo grande apoio e incentivo.

Dra. Fernanda Grassi e Dr. Ney Boa Sorte pelo apoio constante.

Dra. Marcela Costa, por toda atenção ofertada.

Professor Doutor Edmar Zanoteli pelo empenho e presteza.

Aidê Nunes e Rayanna Almeida, amigas nesta caminhada.

Meus familiares, aqueles que me acolhem nas celebrações e nas necessidades.

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

Este estudo foi realizado no Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e contou com a participação de mais três instituições para realização de exames complementares. Tais instituições foram a FIOCRUZ Bahia, Imagepat e Universidade de São Paulo.

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

Quanto ao financiamento do estudo foi feito da seguinte forma:

As consultas, exames laboratoriais e exame eletroneuromiografico foram realizados na rotina de atendimento pelo Sistema Único de Saúde no Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

As biopsias musculares foram realizadas no Centro de pequenas cirurgias da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública com material da instituição.

As biopsias foram analisadas e processadas na Universidade de São Paulo; FIOCRUZ Bahia e Imagepat com colaboração destes serviços.

As despesas com transporte de material biológico, confecção e impressão de documentos, impressão de artigos e de manuscritos deste trabalho foram pagas pela autora.

## RESUMO

O HTLV1 é um vírus endêmico em Salvador-Bahia e pode estar associado a doenças musculares. Polimiosite é uma doença rara que pode ser mais frequente em pacientes infectados por HTLV1. HiperCKemia é um marcador importante de acometimento muscular. Objetivos: Avaliar causas de elevação de CPK em pacientes com HTLV1 e detectar a prevalência de polimiosite nesta população. Métodos: estudo transversal, descritivo realizado no Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Pesquisou-se hiperCKemia em prontuário médico e em banco de dados do serviço. Os casos de hiperCKemia foram investigados e descritos do ponto de vista clínico, laboratorial e patológico; a prevalência de polimiosite foi calculada nesta população. Resultados: foram analisados 503 exames de CPK e detectados 8 exames alterados. Três casos tiveram diagnóstico de polimiosite. A prevalência de polimiosite encontrada foi de 0,59%. Também foram detectadas: 1 distrofinopatia, 1 doença mitocondrial, 1 miopatia inespecífica e 1 hiperCKemia de causa desconhecida. Conclusão: HiperCKemia foi encontrada em 8 pacientes(1,6%) e polimiosite foi a principal causa definida de elevação de CPK na população estudada.

**Palavras-Chave:** HTLV-1. Polimiosite. Prevalência. CPK.

## ABSTRACT

HTLV1 is an endemic virus in Salvador- Bahia and may be associated with muscle diseases. Polymyositis is a rare disease that may be more frequent in HTLV1-infected patients. HyperKemia is an important marker of muscle involvement. Objective: Evaluate causes of CPK elevation in HTLV1 patients and detect the prevalence of polymyositis in this population. Methods: descriptive, sectional study conducted at the Bahian School of Medicine and Public Health - HTLV Center. HyperCKemia was searched in medical records and in the service database. Cases of hyperCKemia were investigated and described from clinical, laboratory and pathological aspects; The prevalence of polymyositis was calculated in this population. Results: We analyzed 503 tests of CPK and detected 8 altered exams. Three cases had confirmation of polymyositis diagnosis. The prevalence of polymyositis found was 0.59%. It were also detected: 1 dystrophinopathy, 1 mitochondrial disease, 1 nonspecific myopathy and 1 hyperKemia of unknown cause. Conclusion: HyperCKemia was detected in 8 patients(1,6%) and polymyositis was the main cause of CPK elevation in the population studied.

**Key words:** HTLV-1. Polymyositis. Prevalence.CPK.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b> - Variáveis e pontuações correspondentes, conforme classificação da EULAR/ACR para miopatias inflamatórias. ....	22
<b>Figura 1</b> - Fluxograma para coleta de dados.....	29
<b>Figura 2</b> - Fluxograma diagnóstico .....	36
<b>Figura 3</b> - Caso 1- HE; Ano de 2009: Intensa proliferação adiposa; variabilidade no tamanho das fibras musculares; células em degeneração com presença de vacúolos.....	37
<b>Figura 4</b> - Caso 1- HE; Ano de 2018 (parafina) - Intensa lipossustituição; presença de infiltrado endomysial.....	38
<b>Figura 5</b> - Caso 1- Microscopia eletrônica com preservação de estrutura muscular contrátil.....	39
<b>Figura 6</b> - Evolução clínica – caso 01 .....	39
<b>Figura 7</b> - Caso 2-HE. Intensa lipossustituição e infiltrado inflamatório perimysial. .	41
<b>Figura 8</b> - Caso 2 - Marcação positiva para CD8.....	41
<b>Figura 9</b> - Caso 2- Microscopia eletrônica normal com preservação de estrutura muscular contrátil. ....	42
<b>Figura 10</b> - Evolução clínica – caso 2.....	42
<b>Figura 11</b> - Evolução clínica- Caso 03.....	43
<b>Figura 12</b> - Caso 4. HE 100. Infiltrado inflamatório endomysial; variabilidade do tamanho de fibras.....	46
<b>Figura 13</b> - Caso 4. HE 200. HE 100. Infiltrado inflamatório endomysial; variabilidade do tamanho de fibras.....	47
<b>Figura 14</b> - Evolução clínica- Caso 04.....	47
<b>Figura 15</b> - Caso 5. HE 200. Variabilidade no tamanho das fibras. ....	48
<b>Figura 16</b> - Caso 5. GOM 200. Degeneração angulada; Variação no tamanho das fibras. ....	49
<b>Figura 17</b> - Evolução clínica- caso 05.....	49
<b>Figura 18</b> - Caso 6. HE. Variabilidade no tamanho das fibras e tendência a centralização de núcleos. ....	50
<b>Figura 19</b> - Caso 6. ATP- Fibras COX negativas.....	51
<b>Figura 20</b> - Caso 6. Marcação positiva para CD8.....	51
<b>Figura 21</b> - Evolução clínica- Caso 06.....	51
<b>Figura 22</b> - Caso 7. HE 100. Músculo normal.....	52
<b>Figura 23</b> - Evolução clínica- Caso 7.....	53

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Causa de hiperCKemia.....	24
<b>Tabela 2</b> - Características clínicas e laboratoriais dos casos prevalentes de polimiosite .....	44
<b>Tabela 3</b> - Pontuações dos casos confirmados de polimiosite, conforme classificação da EULAR/ACR para miopatias inflamatórias .....	45
<b>Tabela 4</b> - Caracterização dos casos sem diagnóstico de polimiosite .....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ANTI JO1</b>	Anticorpo anti histidil RNAt sintetase
<b>CHTLV</b>	Centro Integrativo e Multidisciplinar de HTLV
<b>CPK</b>	Creatinofosfoquinase
<b>CPT2</b>	Carnitina-palmitoil transferase2
<b>EBMSP</b>	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Publica
<b>ELA</b>	Esclerose Lateral Amiotrofica
<b>ENMG</b>	Eletroneuromiografia
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FA</b>	Fosfatase Alcalina
<b>FAN</b>	Fator anti nuclear
<b>FBK</b>	Fosforilase-b-cinase
<b>PFK</b>	Fosfofrutoquinase
<b>FKRP</b>	Proteína relacionada a fukutina
<b>GO</b>	Tricômio de Gomori Modificado
<b>LES</b>	Lúpus Eritematoso Sistemico
<b>HE</b>	Hematoxilina e Eosina
<b>LGMD</b>	Distrofia cintura-membros
<b>HBV</b>	Vírus B
<b>HCV</b>	Vírus C
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HTLV</b>	Vírus T Linfotrópico Humano
<b>LDH</b>	Lactato Desidrogenase
<b>LTA</b>	Linfoma de Células T do adulto
<b>MHC 1</b>	Complexo de histocompatibilidade tipo I
<b>OR</b>	Oil Red
<b>PAS</b>	Ácido Periódico de Schiff
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TGO</b>	Transaminase Glutâmico- Oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase Glutâmico- Pirúvica
<b>TSH</b>	Hormônio Estimulante da Tireoide
<b>TSP/HAM</b>	Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV1

**T4**

Tiroxina livre circulante

**USP**

Universidade de São Paulo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Primário</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>Secundários</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>O HTLV</b> .....	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>Miopatias Inflamatórias</b> .....	<b>17</b>
3.2.1	Tipos de miopatia inflamatória .....	17
3.2.2	Epidemiologia e Quadro Clínico das Miopatias Inflamatórias .....	17
3.2.3	Diagnóstico das Miopatias Inflamatórias .....	19
3.2.4	Associação HTLV 1 e Polimiosite .....	22
<b>3.3</b>	<b>Outras causas de elevação de CPK</b> .....	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Tipo de estudo</b> .....	<b>26</b>
<b>4.2</b>	<b>População e seleção amostral</b> .....	<b>26</b>
<b>4.3</b>	<b>Critérios de inclusão no estudo</b> .....	<b>26</b>
<b>4.4</b>	<b>Pacientes selecionados para investigação de elevação de CPK</b> .....	<b>27</b>
<b>4.5</b>	<b>Critérios de exclusão para investigação de polimiosite</b> .....	<b>27</b>
<b>4.6</b>	<b>Rotina de atendimento ao paciente com HTLV no CHTLV</b> .....	<b>27</b>
<b>4.7</b>	<b>Fontes e instrumentos de coleta de dados</b> .....	<b>28</b>
4.7.1	As Biopsias Musculares .....	29
4.7.1.1	Técnica Utilizada .....	29
4.7.1.2	Processamento do Material .....	30
4.7.1.3	Avaliação das Biopsias Musculares .....	31
<b>4.8</b>	<b>Definição de caso de polimiosite</b> .....	<b>33</b>
<b>4.9</b>	<b>Análise de Dados</b> .....	<b>33</b>
<b>4.10</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
<b>5.1</b>	<b>Descrição dos casos com diagnóstico de polimiosite</b> .....	<b>36</b>
<b>5.2</b>	<b>Descrição dos casos investigados com desfecho diferente de polimiosite</b> .....	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO</b> .....	<b>57</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>65</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>71</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias constituem um grupo heterogêneo de desordens raras que por definição são doenças estruturais/funcionais que afetam o músculo esquelético<sup>(1)</sup>. Neste grupo de doenças encontramos a Polimiosite<sup>(1)</sup>. No presente estudo trataremos desta patologia e de outras desordens que podem levar a elevação de Creatinofosfoquinase (CPK).

O vírus linfotrópico de células T humana tipo1 (HTLV1) infecta cerca 10 a 20 milhões de pessoas no mundo<sup>(2)</sup>. Este vírus se relaciona com um amplo espectro de doenças, sendo as duas mais graves e comuns a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV1 (TSP/HAM)<sup>(3)</sup> e o linfoma de células T do adulto (LTA)<sup>(4)</sup>. Ainda dentro do leque de doenças que podem estar relacionadas ao HTLV-1 estão: dermatite infectiva, uveíte, estromboloidíase disseminada, ceratoconjuntivite seca, sjogren e miopatias<sup>(5-9)</sup>. A prevalência de infecção pelo HTLV 1 é muito elevada no Brasil, especialmente em Salvador, capital do estado da Bahia<sup>(10-12)</sup>. A relação entre infecções virais e quadros de miopatia vem sendo sugerida na literatura e dados apontam que tanto o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) quanto o Vírus C (HCV) podem estar intrincados no desenvolvimento de polimiosite<sup>(13,14)</sup>. A associação entre HTLV-1 e miopatias foi primeiro sugerida em estudos na Jamaica e no Japão, onde o HTLV é endêmico<sup>(9,15)</sup>. Foi descrito que 85% dos casos de polimiosite na Jamaica tinham sorologia positiva para HTLV-1<sup>(9)</sup> e 27,5% dos casos de polimiosite no Japão tinham sorologia positiva para HTLV-1<sup>(15)</sup>.

A CPK é uma enzima que atua na regulação do metabolismo dos tecidos contráteis como é o caso dos músculos esqueléticos e cardíacos. Diversas são as causas de elevação de CPK e elas podem ser divididas em sistêmicas, neurogênicas e miopáticas. Entre as causas neurogênicas está a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA); entre as causas sistêmicas encontram-se desde disfunções endocrinológicas, cardíacas e do tecido conjuntivo a distúrbios eletrolíticos, medicações, toxinas, neoplasias, exercício físico extenuante e trauma muscular<sup>(16-23)</sup>. As doenças neuromusculares primárias estão comumente associadas a elevação de CPK e entre eles estão as distrofias musculares, miopatias metabólicas, miopatias congênitas e as miopatias inflamatórias incluindo a polimiosite<sup>(1,24-32)</sup>.

O Centro de HTLV (CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) destaca-se como referência para o atendimento aos portadores de HTLV-1 e seus familiares, na Bahia. Cerca de 2132 pacientes estão cadastrados neste serviço e neste montante podem ser analisadas diversas manifestações do HTLV-1 inclusive quadros musculares possivelmente relacionados ao vírus. Em estudos anteriores foram observadas altas taxas de infecção por HTLV1 em pacientes com diagnóstico de polimiosite já estabelecido. No caso deste estudo o objetivo é rastrear, a partir do diagnóstico sorológico de HTLV1, a presença de desordens que levem a elevação de CPK. Neste contexto será feito o cálculo de prevalência de polimiosite nesta população, importante dado a ser procurado tendo em vista a escassez de dados sobre epidemiologia das miopatias inflamatórias e da frequência de desenvolvimento de polimiosite nas populações infectadas pelo HTLV1.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Primário**

Avaliar as causas de hiperCKemia encontradas na população do CHTLV da EBMSp e descrever os casos.

### **2.2 Secundários**

Calcular a prevalência de polimiosite nos pacientes portadores de HTLV-1 atendidos no CHTLV da EBMSp, Salvador, Bahia.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 O HTLV

O HTLV-1 e HTLV-2 são retrovírus, da família Retroviridae, de genoma diplóide e se replicam através de DNA intermediário. O HTLV-1 e HTLV-2 integra-se ao genoma da célula hospedeira como pró vírus e isso permite que o vírus provoque infecções que persistam a vida inteira, escape de depuração imunológica e causem doenças de latência prolongada<sup>(33)</sup>.

O HTLV-1 foi isolado em 1980, a partir de uma linhagem celular de linfoma de células T. Este vírus é o responsável por ao menos duas doenças importantes: LTA e HAM/TSP<sup>(34,3)</sup>.

O HTLV-1 é endêmico no sul do Japão, Caribe, África, América do Sul, Ilhas da Melanésia, Oriente Médio, África Central e Meridional<sup>(35)</sup>. A soroprevalência gira em torno de 3 a 5% em Trinidad<sup>(36)</sup> até 30% em Miyazaki rural no sul do Japão<sup>(37)</sup>.

No Brasil, o HTLV-1 está presente em todos os estados. Diferentes prevalências foram descritas em estudos multicêntricos: em Manaus e Florianópolis 0,1%; em Recife e Rio de Janeiro 0,33% e em Salvador 1,35%. Nestes trabalhos observou-se um gradiente de prevalências sendo estas mais elevadas no norte e nordeste<sup>(38,39)</sup>. Salvador é a cidade que apresenta maior prevalência no Brasil<sup>(38)</sup>. Um estudo de base populacional, do ano de 2003, mostrou uma prevalência de 1,8% e estimou que cerca de 50 mil indivíduos estão infectados<sup>(40)</sup>. Esta prevalência aumenta com a idade, é maior em mulheres e atinge 8% dos indivíduos maiores que 50 anos<sup>(40)</sup>. Em 2019 foi detectada uma prevalência de infecção por HTLV no estado da Bahia de 0,84%, sendo as maiores taxas de infecção encontradas nas cidades de Salvador, Barreiras, Ilhéus e Itabuna<sup>(12)</sup>.

Estima-se que a principal via de transmissão do HTLV-1 seja a vertical, com um risco entre 16 a 30%. A transmissão ocorre também por transfusão de sangue contaminado, compartilhamento de agulhas contaminadas e relações sexuais

desprotegidas. Recentemente, observou-se que a principal via de transmissão em Salvador é a sexual <sup>(41-43)</sup>.

O HTLV-1, na maioria dos casos, produz uma infecção assintomática, porém cerca de 2-3% dos infectados desenvolverão HAM/TSP, que é uma desordem neurológica provocada pelo HTLV-1 <sup>(44,45)</sup>. Estes pacientes vão se apresentar, mais comumente, com um quadro de dor lombar associado a fraqueza de membros inferiores e espasticidade de instalação insidiosa e curso lentamente progressivo. O exame neurológico mostrará reflexos exaltados, alterações de sensibilidade, sinal de Babinski e hipertonia. Será frequente o comprometimento esfinteriano, tanto quadros intestinais quanto disfunção urinária com incontinência e infecções recorrentes do trato urinário <sup>(46)</sup>.

## **3.2 Miopatias Inflamatórias**

### **3.2.1 Tipos de miopatia inflamatória**

As miopatias inflamatórias correspondem a um grupo heterogêneo de doenças pouco frequentes. Neste grupo estão a dermatomiosite, miosite por corpos de inclusão, a polimiosite e a miopatia necrotizante <sup>(47)</sup>. Estas patologias acometem primariamente a musculatura esquelética por mecanismo inflamatório e produzem quadro de fraqueza muscular preferencialmente proximal com evolução progressiva e mudanças na histologia muscular.

### **3.2.2 Epidemiologia e Quadro Clínico das Miopatias Inflamatórias**

Dados de incidência e prevalência das miopatias inflamatórias são escassos na literatura. Na década de 70, nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência de polimiosite foi estimada em 5 casos para cada 1.000.000 de habitantes <sup>(48)</sup>. Já em 2013, no sul da Austrália calculou-se uma incidência anual de 8 casos de miopatia inflamatória por milhão de pessoas; predominando no sexo feminino <sup>(49)</sup>. A Polimiosite vem a ser a mais rara destas desordens e ocorre, mais frequentemente, na idade adulta, a partir da segunda década de vida <sup>(1,50)</sup>. Não foram encontrados dados brasileiros a respeito da prevalência desta doença no país.

A miosite por corpos de inclusão é a miopatia inflamatória mais comum a surgir em pacientes acima dos 50 anos, mais frequente no sexo masculino e com prevalência de 3,5 casos por 100.000 indivíduos <sup>(51,52)</sup>. Clinicamente ocorre a fraqueza muscular, que é o achado mais relevante, com relatos frequentes de quedas; há demarcada fraqueza em quadríceps e gastrocnêmicos em membros inferiores e de flexores dos dedos em membros superiores; disfagia, dispneia e perda de peso são achados frequentes. Do ponto de vista anatomopatológico é encontrado um infiltrado inflamatório endomisial com alterações degenerativas do tipo vacúolos marginados e inclusões citoplasmáticas de proteínas anormais <sup>(53)</sup>.

A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória multissistêmica em que o envolvimento muscular e cutâneo são predominantes. Na sua forma infantil a calcinose é um achado mais frequente. A fraqueza muscular é proximal e simétrica em quatro membros, envolvendo notadamente tríceps e quadríceps, com curso progressivo. O comprometimento da musculatura respiratória e da deglutição são achados comuns. As lesões de pele se concentram em áreas foto expostas e as mais características são as pápulas de Gottron (lesões violáceas sobre articulações interfalangeanas ou metacarpofalangeanas, cotovelos ou joelhos), o sinal de Gottron (eritema violáceo sobre placa atrófica em articulações interfalangeanas ou metacarpofalangeanas, cotovelos ou joelhos), heliotropo (mácula eritemato-violácea e edematosa em região periorbitária) e sinal do xale (poiquilodermia em “V” do decote). O risco de neoplasia é aumentado nos pacientes com dermatomiosite. Do ponto de vista patológico encontra-se em biópsia muscular um infiltrado inflamatório, com presença de necrose e atrofia perifascicular <sup>(54-56)</sup>.

A polimiosite é uma doença estreitamente relacionada a imunidade celular. Neste caso, linfócitos TCD8+ reconhecem como antígenos moléculas do Complexo de histocompatibilidade tipo 1 (MHCI) expressas de maneira aberrante nas fibras musculares e aderem as mesmas com consequente liberação de grânulos tóxicos que induzem a lise celular <sup>(50)</sup>.

A Polimiosite apresenta-se clinicamente como uma desordem subaguda, de início na vida adulta, onde predomina a fraqueza muscular proximal dos membros com envolvimento de cintura escapular e pélvica. Queixas como dificuldades para

levantar; subir escadas e pentear o cabelo são comuns na vigência deste tipo de doença <sup>(48)</sup>.

Entre as manifestações sistêmicas que podem ocorrer no contexto da polimiosite encontram-se: artralgia, astenia, perda de peso e febre. Em 10% dos casos pode haver doença pulmonar intersticial e raramente afecção cardíaca com bloqueios de condução; taquicardia e miocardite <sup>(49, 57)</sup>.

A polimiosite pode estar associada a uma série de desordens autoimunes e infecções virais, o que torna importante considerar as doenças associadas. Entre elas estão: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES); Artrite Reumatoide (AR); doença mista do tecido conjuntivo; esclerodermia; sjogren; miastenia gravis; infecção por HIV e HTLV-1 <sup>(58-60)</sup>. Foi detectada uma prevalência de 0,22% de polimiosite, não relacionada a uso de anti retroviral, em pacientes com HIV no Texas-EUA, onde de cerca de 5000 casos de HIV foram detectados 13 casos de polimiosite <sup>(13)</sup>. Na década de 90 foi descrita uma serie de casos de infecção por HCV associada a polimiosite <sup>(14)</sup>.

### 3.2.3 Diagnóstico das Miopatias Inflamatórias

O diagnóstico das miopatias inflamatórias se inicia pela suspeita clínica e se apoia em exames laboratoriais, estudo eletroneuromiografico e biópsia muscular.

A dosagem sérica de enzimas musculares encontra-se elevada, sendo o perfil muscular relevante para o diagnóstico: CPK, Lactato Desidrogenase (LDH), Transaminase Glutâmico- Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico- Pirúvica (TGP) e aldolase. Até 80% dos pacientes com polimiosite vão apresentar anticorpo anti nuclear(FAN) enquanto cerca de 20% vão apresentar anticorpos diretamente relacionados a miosite: anti Jo 1, anti SRP e anti Mi2 <sup>(61)</sup>.

O exame de eletroneuromiografia (ENMG) exhibe entre os achados sugestivos de miopatia: potenciais de unidades motoras com amplitude e duração reduzidas; potenciais polifásicos; fibrilações e ondas positivas em repouso <sup>(62)</sup>.

A biopsia muscular é importante teste de suporte diagnóstico. No caso da polimiosite encontramos um infiltrado linfocitário em torno de fibras musculares não necróticas e invadindo as mesmas. A inflamação é dita primária quando se tratam de linfócitos TCD8+ invadindo fibras musculares saudáveis expressando MHC1<sup>(63)</sup>.

Ao longo dos anos diversos critérios diagnósticos foram propostos. Em 1975 Bohan y Peter propuseram critérios que hoje são obsoletos por não permitirem a exclusão de diagnósticos diferenciais de polimiosite<sup>(64)</sup>. Com os critérios de Bohan Y Peter é possível passarem por polimiosite os diagnósticos de diversas doenças musculares primárias como distrofia muscular de cinturas, miosite por corpos de inclusão, distrofias miotônicas.

Posteriormente surgiram os critérios propostos por Dalakas em 2003<sup>(47)</sup>. A grande maioria dos estudos e dados de epidemiologia existentes sobre miopatias inflamatórias e HTLV1 são baseados nestes critérios.

Os critérios propostos por Dalakas se valem de dados imunohistoquímicos e propõe o diagnóstico de polimiosite em da seguinte forma:

Polimiosite provável: Presença de debilidade muscular associada a padrão miopático em ENMG, elevação de enzimas musculares em até 50 vezes o valor normal, biopsia muscular com expressão de MHC1 sem infiltrado de células TCD8+ ou vacúolos; na ausência de calcinose ou rash.

Polimiosite definida: Presença de debilidade muscular associada a padrão miopático em ENMG, elevação de enzimas musculares em até 50 vezes o valor normal, biopsia muscular evidenciando inflamação primária com o complexo TCD8+ – MHC 1 na ausência de vacúolos; ausência de calcinose ou rash.

Em dezembro de 2017 surgiram critérios mais atuais e eficazes para classificação e diagnóstico das miopatias inflamatórias. Estes critérios foram propostos pela Liga Europeia de Reumatologia e Colégio Americano de Reumatologia (EULAR/ACR)<sup>(65)</sup>. Tais critérios levam em consideração um conjunto de variáveis, que podem incluir ou não os achados de biopsia muscular. As variáveis idade de início dos sintomas;

fraqueza muscular; manifestações cutâneas; disfagia ou dismotilidade esofágica; dados laboratoriais e achados em biopsia muscular são pontuadas através de um score para classificação do diagnóstico de miopatia inflamatória em definitiva; provável ou possível de acordo com a pontuação atingida.

Para que o diagnóstico seja dito definitivo é necessária a pontuação de ao menos 7.5 pontos na ausência da biopsia muscular e 8.7 pontos quando biopsia disponível.

Para que o diagnóstico seja dito provável é necessária a pontuação de ao menos 5.5 pontos na ausência da biopsia muscular e 6.7 pontos quando biopsia disponível. A melhor relação entre sensibilidade e especificidade destes critérios é encontrada nestes parâmetros diagnósticos.

Para que o diagnóstico seja dito possível é necessária uma pontuação maior ou igual a 5.3 pontos na ausência da biopsia muscular e 6.5 pontos quando biopsia disponível.

**Quadro 1** - Variáveis e pontuações correspondentes, conforme classificação da EULAR/ACR para miopatias inflamatórias.

Esta classificação pode ser usada quando não há melhor explicação para sinais e sintomas existentes.		
Variável	Score sem apoio de biopsia	Score com apoio de biopsia
Início dos sintomas entre 18 e 40 anos	1.3	1.5
Início dos sintomas após 40 anos	2.1	2.2
Fraqueza objetiva, simétrica, usualmente progressiva, proximal de extremidades superiores	0.7	0.7
Fraqueza objetiva, simétrica, usualmente progressiva, proximal de extremidades inferiores	0.8	0.5
Fraqueza de musculatura flexora cervical mais evidente que de extensora	1.9	1.6
Fraqueza de pernas mais evidente em musculatura proximal	0.9	1.2
Heliotropo	3.1	3.2
Pápulas de Gottron	2.1	2.7
Sinal de Gottron	3.3	3.7
Disfagia ou Dismotilidade esofágica	0.7	0.6
Anti-Jo-1 positivo	3.9	3.8
Elevação de CPK/LDH/TGO/TGP (*Níveis séricos acima do limite superior de normalidade)	1.3	1.4
Infiltrado endomisial de mononucleares, sem invasão de miocitos		1.7
Infiltrado perimisial e/ou perivascular de células mononucleares		1.2
Atrofia perifascicular		1.9
Vacúolos marginados		3.1

A classificação da EULAR/ACR para miopatias inflamatórias pressupõe que os diagnósticos diferenciais devem ser afastados para confirmação de miopatia inflamatória. Entre estes diagnósticos estão alterações de tireoide, eletrolíticas, neurogênicas, reumatológicas e distrofias musculares.

### 3.2.4 Associação HTLV 1 e Polimiosite

Na Jamaica, onde a infecção pelo HTLV-1 é endêmica, a frequência de sorologia positiva para HTLV-1 em paciente com polimiosite é bastante elevada, chegando a 85%<sup>(9)</sup>. Este estudo avaliou 13 pacientes com diagnóstico de

polimiosite, baseado em aspectos clínicos – patológicos, e detectou sorologia positiva para HTLV-1 em 11 destes pacientes (85%); este grupo foi comparado com um grupo controle de 93 pacientes com doenças neurológicas, que não HAM TSP, e foi detectada uma prevalência de sorologia positiva para HTLV1 em 7,5% deste grupo<sup>(9)</sup>. Outro estudo na Jamaica detectou que em 63% dos casos de polimiosite (24 casos de 38), definidos pelos critérios de Dalakas, a sorologia para HTLV 1 era positiva<sup>(66)</sup>. No Japão, onde a taxa de infecção populacional para HTLV é de 16% observou-se que em 27,5% dos casos de polimiosite a sorologia para HTLV1 é positiva<sup>(15)</sup>. Nos EUA, onde a infecção por HTLV não é endêmica também já foi observada a ocorrência de polimiosite em pacientes HTLV positivos<sup>(67)</sup>.

Sabe-se ainda que os casos de miopatia inflamatória nos pacientes com sorologia positiva para HTLV-1 geralmente vem acompanhados de manifestações de comprometimento de Sistema Nervoso Central (SNC), sendo o envolvimento muscular puro muito raro<sup>(68)</sup>.

O mecanismo pelo qual o HTLV1 pode provocar dano muscular ainda não é completamente conhecido e estudos que objetivam isolar partículas virais no músculo dos pacientes com polimiosite e infecção por HTLV1 tem falhado neste objetivo<sup>(15,69)</sup>. Estes achados indicam que o HTLV1 apesar de não provocar infecção direta a fibra muscular é capaz de deflagrar um processo imunopatológico mediado por células T e MHC1. Ainda são necessários mais dados para se chegar a uma conclusão sobre a fisiopatologia da polimiosite no contexto da infecção pelo HTLV1.

### **3.3 Outras causas de elevação de CPK**

A elevação de CPK (hiperCKemia) é uma condição que pode ser atribuída a uma extensa lista de desordens. A anamnese e o exame neurológico detalhados são ferramentas fundamentais para o norteamento da investigação de hiperCKemia. Pode-se segregar as causas de hiperCKemia entre causas sistêmicas e neurológicas. Entre as causas sistêmicas destacam-se doenças da tireoide, exposição a medicações ou substâncias miotóxicas, doenças do tecido conjuntivo e prática de exercício físico extenuante<sup>(17-23)</sup>. Do ponto de vista neurológico temos a hiperCKemia de origem não miopática que pode ser encontrada na ELA e as

hiperCKemias atribuíveis a condições miopáticas propriamente ditas<sup>(16)</sup>. Entre as doenças musculares estão as distrofias musculares, as miopatias congênitas, doenças metabólicas e miopatias inflamatórias<sup>(1,24-30,70)</sup>. A hiperCKemia ainda pode ter origem idiopática ou familiar<sup>(31-32,70)</sup>.

**Tabela 1 - Causas de hiperCKemia**

1- Causas sistêmicas de hiperckemia	2- Causas miopáticas de hiperckemia
<b>Endocrinopatias</b>	<b>Distrofias musculares</b>
Hipertireoidismo	Distrofinopatia
Hipotireoidismo	Deficiência de caveolina 3
Hipoparatiroidismo	Deficiência de calpaína
<b>Doenças do tecido conjuntivo</b>	Deficiência de disferlina
<b>Doenças cardíacas</b>	Alfasarcoglicanopatia
<b>Doença viral</b>	FKRP (LGMD2I)
<b>Doença de Kidney</b>	Anoctamin 5 (LGMD2L)
<b>Gestação</b>	Miopatia miofibrilar
<b>Doença Celíaca</b>	Distrofia miotônica tipo 2
<b>Medicações</b>	<b>Causas Metabólicas</b>
Estatinas	Deficiência de CPT2
Fibratos	Doença de McArdle
Anti retrovirais	Citopatia Mitocondrial
Beta bloqueadores	Doença de Pompe
Clozapina	Deficiência de mioadenilato desaminase
Bloqueadores do receptor de angiotensina	Deficiência de PBK
Hidroxicloroquina	Deficiência de PFK
Isotretinoína	<b>Miopatias Congênitas</b>
<b>Toxinas</b>	Multicore
Álcool	Centralcore
Cocaína	Miotubular
Heroína	Centronuclear
<b>Distúrbios metabólicos</b>	Desproporção de fibras
Hiponatremia	<b>Miopatias Inflamatórias</b>
Hipocalcemia	Polimiosite
Hipofosfatemia	Miosite com corpos de inclusão
<b>Exercício extenuante</b>	Dermatomiosite
<b>Trauma muscular</b>	<b>Outras</b>
Crises convulsivas	Hipercknemia Idiopática
Injeções intramusculares	Familiar
<b>Cirurgias</b>	
<b>Malignidades</b>	
<b>Macro CK</b>	

CPT2, carnitina-palmitoil transferase2; FKRP, proteína relacionada a fukutina; LGMD, distrofia cintura-membros; PBK, fosforilase-b-cinase; PFK, fosfofrutoquinase.

O presente estudo trouxe dados sobre epidemiologia da ocorrência de polimiosite em uma população infectada por HTLV-1 em uma cidade onde o vírus é endêmico e se utilizou de critérios diagnósticos mais recentes que transmitem maior confiabilidade diagnóstica que os critérios anteriormente utilizados. Também foram investigadas outras causas de elevação de CPK nesta população tendo em vista que, diferente na maioria dos estudos anteriores, no caso deste estudo saiu-se do diagnóstico sorológico de infecção pelo HTLV1 para rastreamento de causas de hiperCKemia.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, realizado no CHTLV, localizado na EBMSp no bairro de Brotas, na cidade do Salvador – Bahia no período de 2017/2018.

### **4.2 População e seleção amostral**

O estudo foi realizado com pacientes infectados pelo HTLV1 matriculados no CHTLV da EBMSp. O total de matriculados no CHTLV é de 2132 pacientes. Foram selecionados todos os pacientes com dosagem sérica de CPK para cálculo da prevalência de polimiosite e foram investigados todos os casos de elevação de CPK. A pesquisa de elevação de CPK foi feita em prontuário, durante as consultas neurológicas e pelo banco de dados do CHTLV. Os pacientes foram convidados a participar do estudo durante avaliação neurológica no período de junho de 2017 a agosto de 2018.

### **4.3 Critérios de inclusão no estudo**

- Pacientes com diagnóstico de infecção pelo HTLV-1, através do exame de Western-Blot.
- Pacientes com idade acima de 18 anos.
- Pacientes matriculados no CHTLV.
- Pacientes que concordaram em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).
- Pacientes com HTLV1 e pesquisa de CPK disponível.

#### **4.4 Pacientes selecionados para investigação de elevação de CPK**

Paciente HTLV positivo com dosagem sérica de CPK acima de 2 vezes o limite máximo da faixa de normalidade do laboratório onde o exame foi realizado. Esta escolha de investigar elevações de CPK acima de 2 vezes o limite máximo previsto levou em consideração o seguinte fator: pequenas variações nos limites aceitos como normais de dosagem de CPK ocorrem a depender da técnica utilizada para o exame e do laboratório.

#### **4.5 Critérios de exclusão para investigação de polimiosite**

- Doença reumatológica diagnosticada.
- Co - infecção com HIV, Vírus B (HBV), HCV.
- Uso crônico de estatinas, fibrato ou outras drogas com potencial ação miotóxica
- Diagnóstico de outra miopatia estabelecido..

#### **4.6 Rotina de atendimento ao paciente com HTLV no CHTLV**

No primeiro dia de atendimento, no CHTLV, é realizado atendimento multiprofissional que inclui avaliação psicológica; consulta com enfermagem, infectologista e oftalmologista; avaliação com fisioterapeuta e coleta de 10 ml de sangue periférico por punção venocubital para exames laboratoriais de rotina. Dentre os exames realizados no primeiro atendimento encontram-se hemograma, ureia, creatinina, glicemia de jejum, TGO, TGO, hormônio estimulante da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 I), CPK, vitamina b12 e sorologias para citomegalovírus, toxoplasmose, hepatite B, hepatite C, HIV e sífilis. Todo este procedimento é repetido em caso de retorno muito prolongado (acima de 2 anos). Os resultados destes exames são computados em um banco de dados do CHTLV que existe para finalidade assistencial e de pesquisa.

#### **4.7 Fontes e instrumentos de coleta de dados**

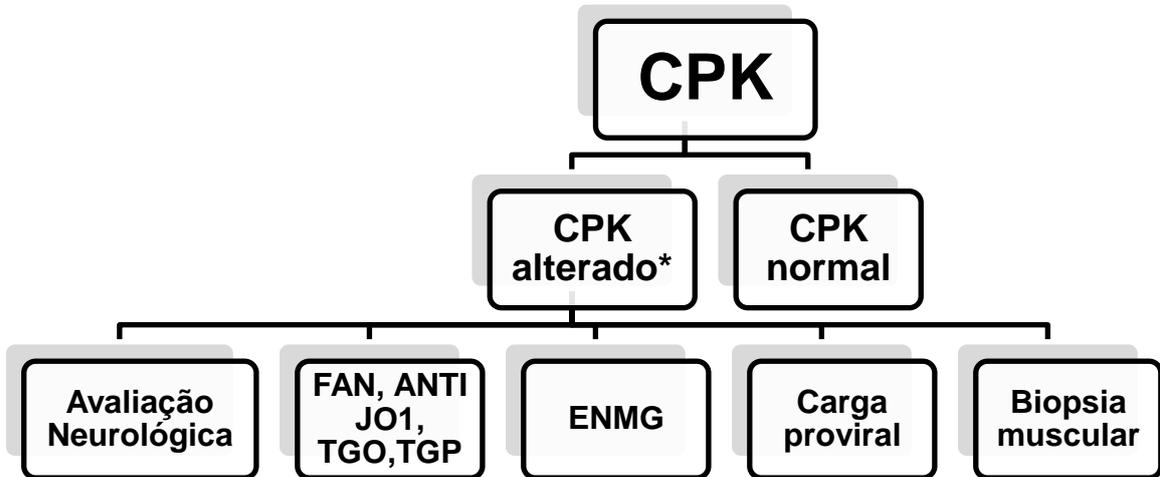
Para matrícula no CHTLV é necessária a sorologia positiva para HTLV através do teste sorológico de Western-blot.

Os pacientes que apresentaram elevação de CPK acima de duas vezes o limite superior da normalidade, para o laboratório onde o exame foi realizado, em banco de dados do CHTLV ou em avaliação de prontuário durante consulta, foram selecionados e convidados, durante avaliação neurológica, a participar do estudo.

A avaliação neurológica foi feita através de ficha padronizada que contempla dados sócio demográficos, anamnese, dados clínicos, exame físico e neurológico além de exames complementares (APÊNDICE B).

Durante a primeira consulta neurológica foram analisados critérios de exclusão, bateria de exames laboratoriais realizados na admissão/ retorno prolongado ao serviço e solicitada investigação complementar com exames laboratoriais (LDH, TGO, TGP, FAN, Anti Jo 1, carga proviral) e ENMG, realizados na EBMSp. A coleta de sangue, para todos os exames acima citados com exceção da carga proviral, foi feita no mesmo dia da consulta; bem como agendamento da ENMG. Neste período um dos pacientes que preenchia critérios clínicos para polimiosite evoluiu para óbito por complicações respiratórias. A carga proviral realizada no CHTLV é feita através da técnica de PCR real time e a amostra de sangue para tal exame foi coletada no dia da realização das biopsias musculares. Depois de concluída esta etapa os pacientes foram submetidos a biopsia muscular.

**Figura 1** - Fluxograma para coleta de dados



\*CPK alterado: CPK acima de 2 vezes o valor máximo de referência do laboratório onde o exame foi realizado.

#### 4.7.1 As Biopsias Musculares

##### 4.7.1.1 Técnica Utilizada

As biópsias foram realizadas por técnica aberta, em músculo deltoide esquerdo. A escolha dessa técnica e local está de acordo com dados de literatura, e por se tratar de um musculo de fácil acesso e com baixo risco de complicações como sangramento e hérnia incisional<sup>(49)</sup>. As biópsias foram realizadas em ambiente estéril, na sala de pequenos procedimentos da EBMSp. Os pacientes foram submetidos a anestesia local da pele da região deltoide esquerda, com lidocaína 2% sem vasoconstrictor, com retirada de cinco fragmentos de músculo de 0,5 x 0,5 cm cada. Três fragmentos foram imediatamente congelados em nitrogênio líquido e posteriormente armazenados em freezer -80<sup>o</sup> Celsius.

Estes três fragmentos de tecido muscular congelados foram encaminhados para o laboratório de patologia muscular do Departamento de Neurologia da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo (USP) para realização de colorações, histoquímica, imunohistoquímica e microscopia eletrônica.

Um fragmento de músculo de 0,5 x 0,5 cm foi seccionado em 3 fragmentos menores e foram fixados, imediatamente após a sua retirada, na mistura de gluraldeído 2% e paraformaldeído 2,5% diluídos em cacodilato de sódio 0,1M. Em seguida foram encaminhados ao laboratório da Fiocruz- BA.

Um fragmento foi imediatamente fixado em formalina tamponada para realização de coloração de hematoxilina & eosina e realização de imunohistoquímica em tecido fixado para CD3, CD4, CD8 e CD68. Este fragmento foi encaminhado ao laboratório de anatomia patológica Imagepat, Salvador – BA.

#### *4.7.1.2 Processamento do Material*

Todas as amostras congeladas foram encaminhadas em gelo seco para o laboratório de patologia muscular da USP, local de excelência na realização de patologia muscular. Os fragmentos de músculo foram cortados em criostato, com temperatura entre -20 a -23<sup>0</sup> Celsius, com cortes entre 5-6 micra e realizadas as seguintes colorações, histoquímica e imunoistoquímica:

- Hematoxilina & eosina
- Tricrômio de Gomori modificado
- Ácido periódico de Schiff
- Oil red O
- Succinato desidrogenase
- Nicotinamida adenina dinucleotideo
- ATPase nos pH 9.4, 4.3 e 4.6
- Fosfatase alcalina
- Fosfatase ácida
- Citocromo-C-oxidase (COX)
- Anticorpos primários:
  - distrofinas (D1, D2, D3)
  - merosina

disferlina  
linfócito CD4  
linfócito CD8  
macrófago CD68  
Complexo maior de histocompatibilidade (MHC I)

O protocolo utilizado para a imunoistoquímica, com o kit Novolink™ novocastra, esteve de acordo com as recomendações do fabricante.<sup>(71)</sup>

#### *4.7.1.3 Avaliação das Biopsias Musculares*

##### Microscopia óptica

Após realizado o processamento do material na USP, as lâminas foram avaliadas, em microscópio óptico, com aumentos de 20, 40 e 100x, fotografadas e encaminhadas as imagens para avaliação pela pesquisadora.

Em todas as colorações e histoquímica foram observados os seguintes parâmetros para padronização de um laudo final: tamanho da fibra muscular, presença de variação no tamanho das fibras musculares; proliferação de tecido conjuntivo endomisial e perimisial; localização e número de núcleos celulares, se periféricos ou centralizados; presença ou ausência de necrose, presença ou ausência de reação inflamatória; reação normal para fosfatase ácida; presença ou ausência de acúmulo de gordura e glicogênio; avaliação da arquitetura interna das fibras, preservação do padrão de mosaico pela distribuição de tipos de fibras e presença ou ausência de fibras COX- negativas.

As amostras fixadas em formol tamponado foram processadas e realizadas coloração pela hematoxilina e eosina, além de imunohistoquímica para marcadores de inflamação. Esta técnica foi escolhida pela facilidade de acesso e realização em laboratório de patologia em Salvador.

Reações imunoistoquímicas: Anticorpos-disferlina, distrofina D1/D2/D3, merosina, alfa sarcoglicana (adalina), colágeno 6, gama sarcoglicana, beta sarcoglicana, carveolina-3, desmina, linfócitos CD4, linfócitos CD8, macrófago CD68 e MHC I.

#### Microscopia eletrônica

Os fragmentos de tecido muscular, após fixados, foram lavados três vezes em cacodilato de sódio 0,1M e pós-fixados na solução de tetróxido de ósmio 1% por 1h em temperatura ambiente. A seguir, os fragmentos foram lavados em cacodilato de sódio e desidratados em uma série de acetona em concentrações crescentes de 30 a 100%. Após esta etapa, foi realizada a substituição gradativa da acetona pela resina epóxi Polybed812, utilizando misturas de resina e acetona em concentrações crescentes de resina até resina pura. Ao final, os fragmentos foram incluídos em moldes com resina Polybed812 e polimerizados por 48h a 60<sup>o</sup>C. Após a polimerização, os blocos formados foram trimados e cortados em secções de 1um de espessura, aderidos em lâmina de vidro e corados com azul de metileno/Azur2<sup>(72)</sup>.

As lâminas foram observadas em microscópio multi observador de luz em campo claro e selecionados blocos e regiões de interesse. A escolha das regiões foi baseada em achados da microscopia óptica, em áreas com alterações estruturais do sarcolemma. Foram realizados cortes ultrafinos (70 nanômetros) em navalha de diamante, em ultramicrótomo (Leica®). Os cortes ultrafinos foram colocados em grades de cobre de 200 Mesh e contrastado com citrato de chumbo e acetato de uranila. Em seguida foram observados em microscópio eletrônico de transmissão, marca JEOL, modelo JEM1230.

A microscopia eletrônica pouco contribui no diagnóstico de miopatias inflamatórias pois é uma avaliação que melhor consegue analisar alterações intra celulares como desordens mitocondriais ou presença de depósitos citoplasmáticos. No caso das miopatias inflamatórias o substrato patológico encontra-se no entorno do miocito que é melhor visto sob a análise de microscopia óptica. Desta forma a microscopia eletrônica entra como ferramenta útil para o diagnósticos diferencial das miopatias inflamatórias.

#### **4.8 Definição de caso de polimiosite**

Foi definido como caso de polimiosite pacientes que preencheram critérios diagnósticos para Polimiosite provável ou definitiva segundo os critérios propostos em 2017 pela EULAR/ACR.

#### **4.9 Análise de Dados**

Os casos de elevação de CPK foram descritos, individualmente, do ponto de vista clínico, laboratorial e anatomopatológico.

A prevalência de polimiosite foi descrita como a razão entre o total de indivíduos com caso definido de polimiosite e o total de CPK estudados, multiplicado por 100. Todos os exames de CPK disponíveis foram contabilizados para cálculo de prevalência de polimiosite e todos os CPK alterados foram selecionados para investigação diagnóstica.

#### **4.10 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, CAAE: 70078517.6.0000.5544. Os pacientes foram convidados a participar de maneira voluntária do estudo e tiveram, durante todo período, o direito de esclarecer dúvidas, aceitar participar da pesquisa ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo pela sua decisão. Os pacientes foram informados detalhadamente sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa e tiveram a garantia da preservação de suas identidades.

Todos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) elaborado para essa pesquisa em conformidade com as orientações apresentadas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo trouxe como benefícios: produção de dados sobre a prevalência de manifestações musculares possivelmente atribuíveis ao HTLV-1, ainda tão escassos

na literatura. Para o paciente portador de miopatia foi de fundamental importância definir seu diagnóstico etiológico em virtude de diferentes prognósticos e estratégias terapêuticas para cada tipo de miopatia.

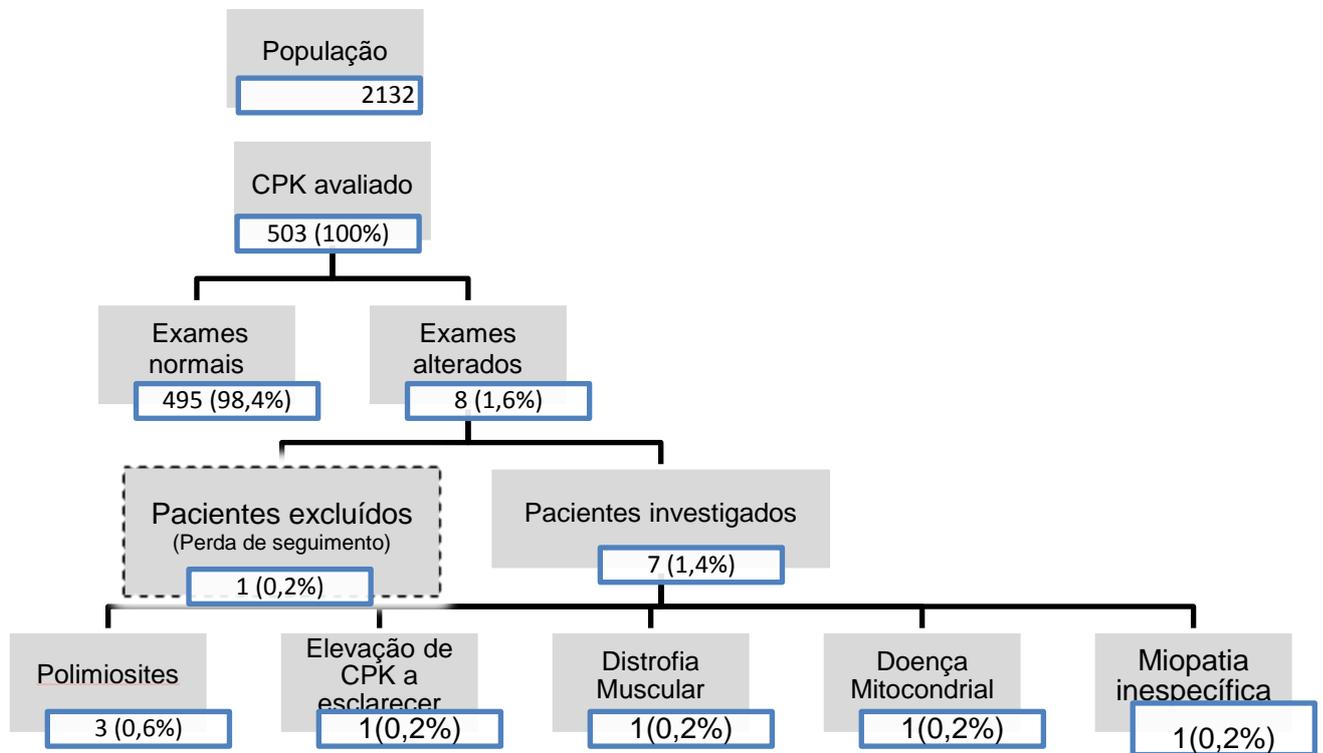
Ocorreram os seguintes desconfortos: atraso no tempo estimado para execução de exames complementares; mal estar psicológico frente a um diagnóstico de uma doença rara ainda pouco conhecida e sem terapia curativa disponível. Objetivando aplacar tais situações os pacientes mantem seguimento com o serviço médico e psicológico, no CHTLV, disponibilizados conforme demanda individual.

Os pacientes continuam acompanhados pelo CHTLV após o fim da pesquisa.

## 5 RESULTADOS

O CHTLV da EBMSp tem um total de 2132 pacientes matriculados; destes, 503 tiveram exames sorológicos de CPK avaliados. Ao todo foram encontrados 8 exames com níveis de CPK elevados. Houve marcação de consulta para 7 destes pacientes e com 1 dos pacientes não houve êxito de contato durante todo o período do estudo. Os 7 pacientes com CPK elevado compareceram a consulta neurológica, foram convidados a participar do estudo e coletaram sangue na mesma ocasião. Um dos 7 pacientes que preencheu critérios clínicos e laboratoriais suficientes para diagnóstico de polimiosite foi a óbito, durante o estudo, por falência respiratória. Seguiu-se a investigação com agendamento de ENMG para 6 pacientes, que conseguiram concluir a investigação completa com ENMG e biopsia muscular. Com a conclusão do estudo encontramos: 1 doença mitocondrial; 1 aumento de CPK de origem indeterminada; 1 miopatia inespecífica; 1 distrofia muscular miofibrilar; 3 miopatias de etiologia inflamatória. Nesta população a principal causa definida de elevação de CPK foi polimiosite. Em nenhuma das biopsias foi encontrada alteração em avaliação de microscopia eletrônica.

A prevalência de polimiosite na população estudada foi de 0,6%.

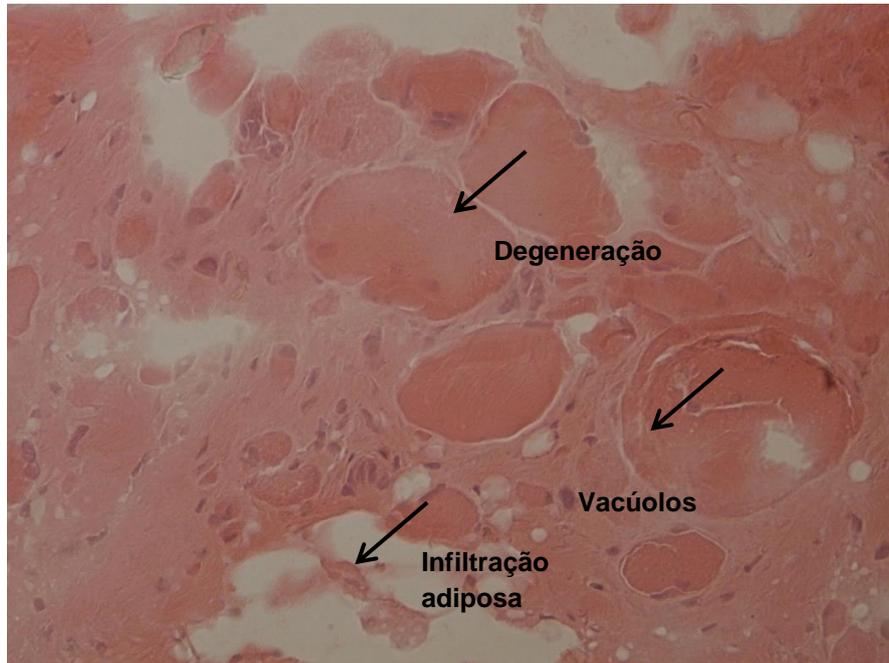


**Figura 2** - Fluxograma diagnóstico

### 5.1 Descrição dos casos com diagnóstico de polimiosite

Caso 1: Feminina, nascida em 1964, natural e procedente de Camaçari- BA, agente de limpeza pública; descobriu, através de banco de sangue, ser portadora de HTLV1 em 2004. No ano de 2007 iniciou quadro de fadiga com fraqueza muscular proximal simétrica de membros superiores que posteriormente progrediu para os quatro membros. Realizou investigação laboratorial que revelou CPK de 655 U/l; TGO 100 U/L; TGP 110U/L; Aldolase 15U/L; Anti Jo1 negativo; FR negativo; FAN negativo. Realizou ENMG que revelou padrão miopático em membros inferiores e superiores. Em 2008 iniciou quadro de urgência urinária, quando estudo urodinâmico confirmou bexiga neurogênica. Em 2009 foi submetida a biopsia

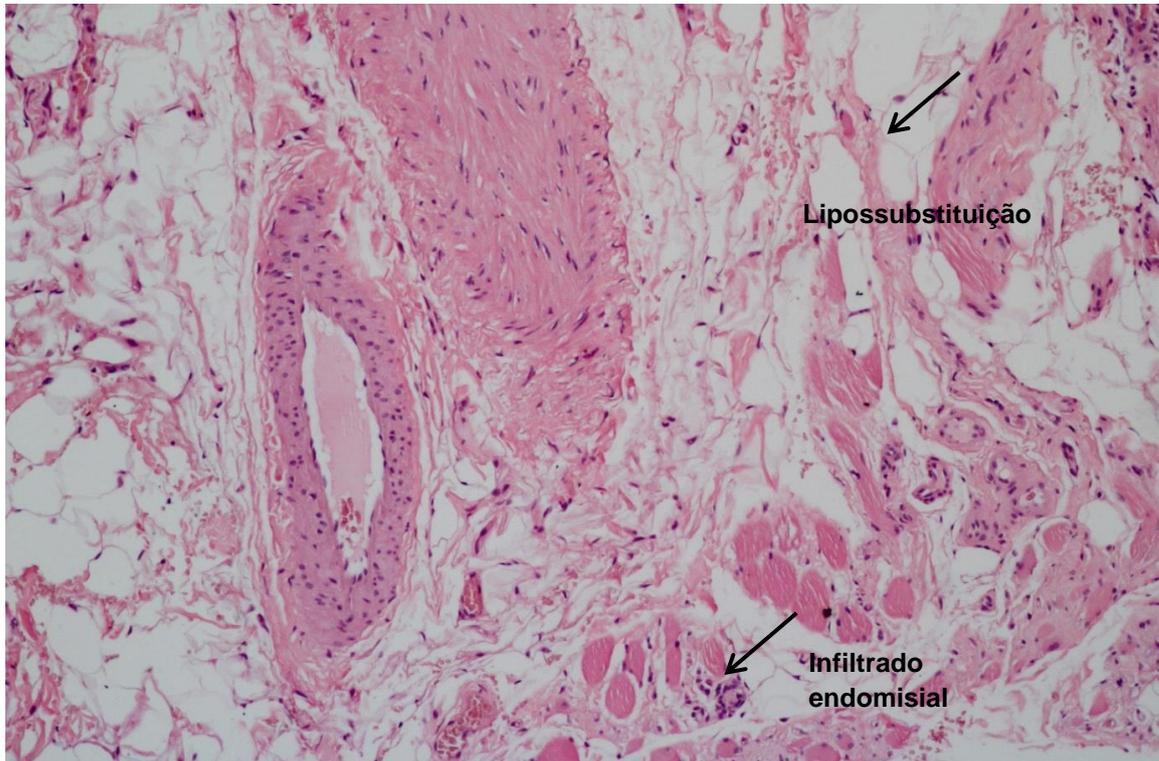
muscular cujo laudo acusa: miopatia inflamatória; intensa proliferação conjuntiva-adiposa; ausência de corpos de inclusão; necrose vacuolar (Figura 3). Nesta ocasião iniciou uso de metotrexato como terapia de manutenção e prednisona como medicação de resgate, com resposta satisfatória.



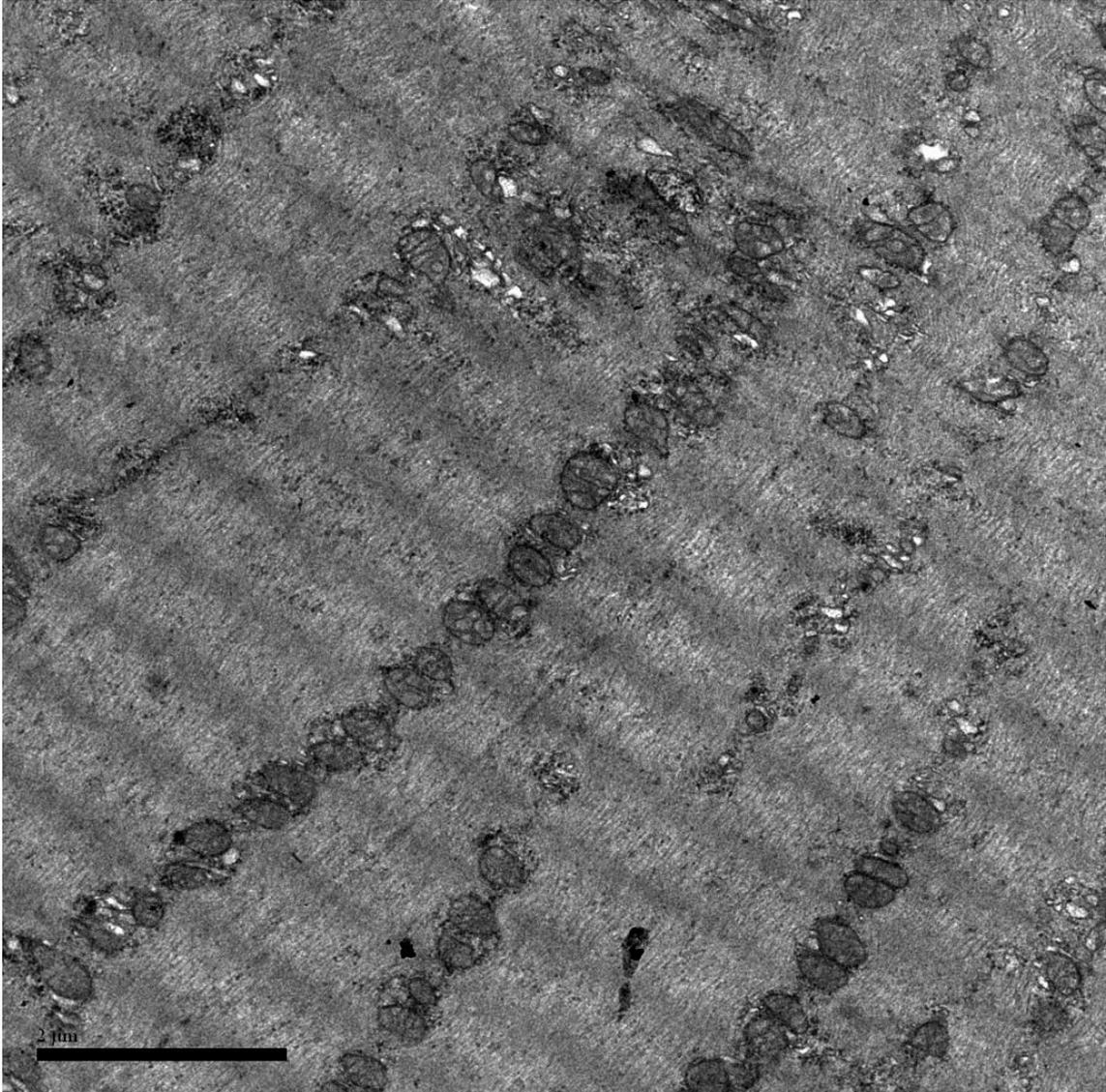
**Figura 3** - Caso 1- HE; Ano de 2009: Intensa proliferação adiposa; variabilidade no tamanho das fibras musculares; células em degeneração com presença de vacúolos.

Iniciou seguimento no CHTLV no ano de 2016 quando, ao exame apresentava-se com: marcha em báculo, tetraparética com força muscular grau II em seguimento proximal de membros superiores e grau III em seguimento proximal de membros inferiores, fraqueza de musculatura flexora e extensora do pescoço, reflexos normoativos globalmente, sensibilidade superficial e profunda mantidas. Paciente seguiu durante acompanhamento com piora lenta e progressiva dos sintomas, inclusive com disfagia. Nesta ocasião repetido CPK e o mesmo encontrava-se normal, realizada dosagem normal de vitamina b12 e função tireoidiana; testes sorológicos para HIV/ HBV/HCV/ Sífilis negativos e carga proviral de  $16.178 \times 10^6$  (106/PBMC). Optado por nova biopsia muscular no ano de 2018. Em tal exame foi revelado músculo em estágio final de degeneração com variabilidade no tamanho das fibras, severo aumento de tecido conjuntivo endomisial e perimisial, severa centralização nuclear, ausência de necrose e presença de infiltrado inflamatório

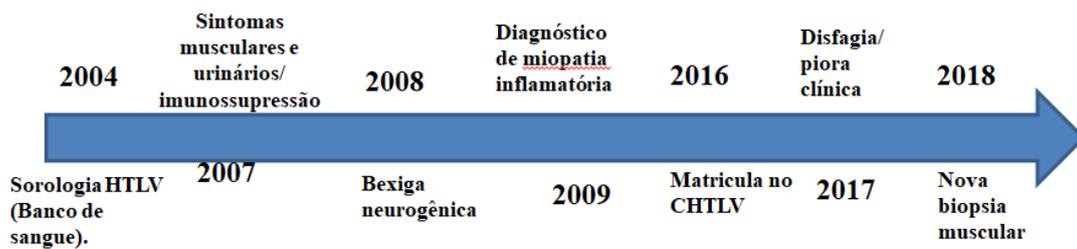
endomysial. Marcação normal para disferlina, distrofina, merosina, sarcoglicanas, colágeno 6, carveolina-3 (Figura 4). Não houve alteração em exame de microscopia eletrônica (Figura 5). Tal paciente pontuou 8,3 pontos pelos critérios propostos pela EULAR/ACR e portanto é um caso definido de polimiosite.



**Figura 4** - Caso 1- HE; Ano de 2018 (parafina) - Intensa lipossustituição; presença de infiltrado endomysial.

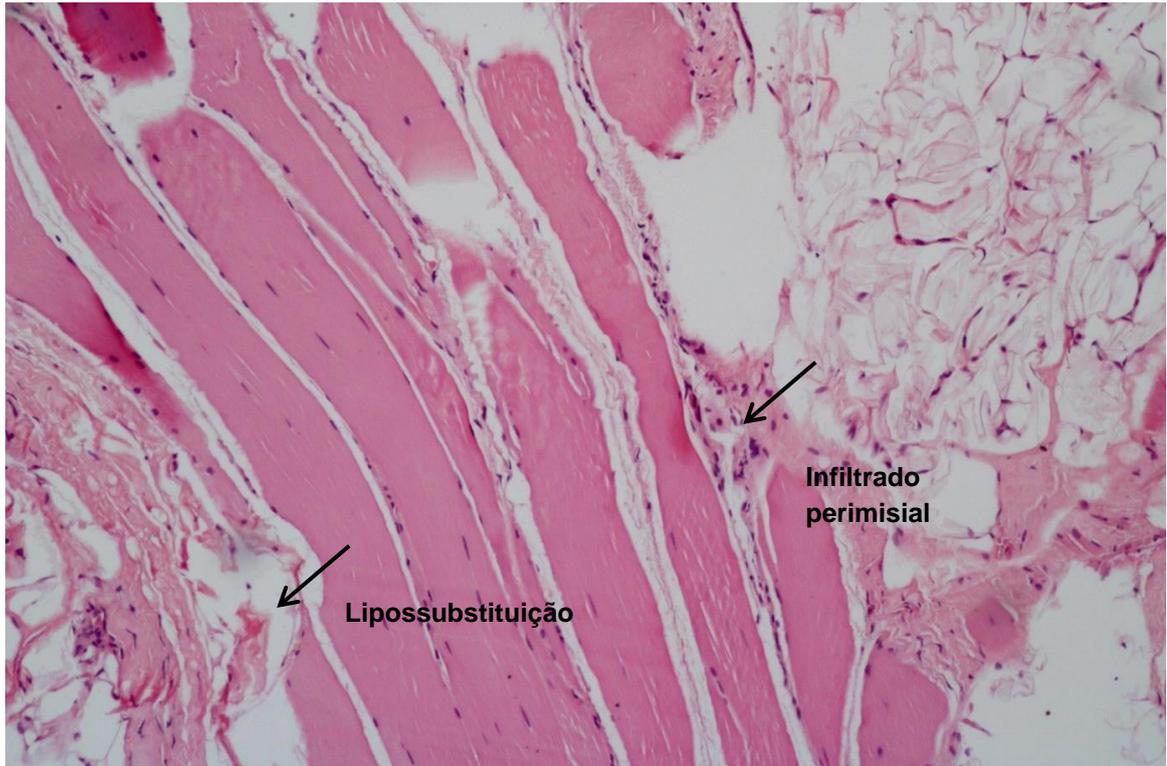


**Figura 5** - Caso 1- Microscopia eletrônica com preservação de estrutura muscular contrátil.

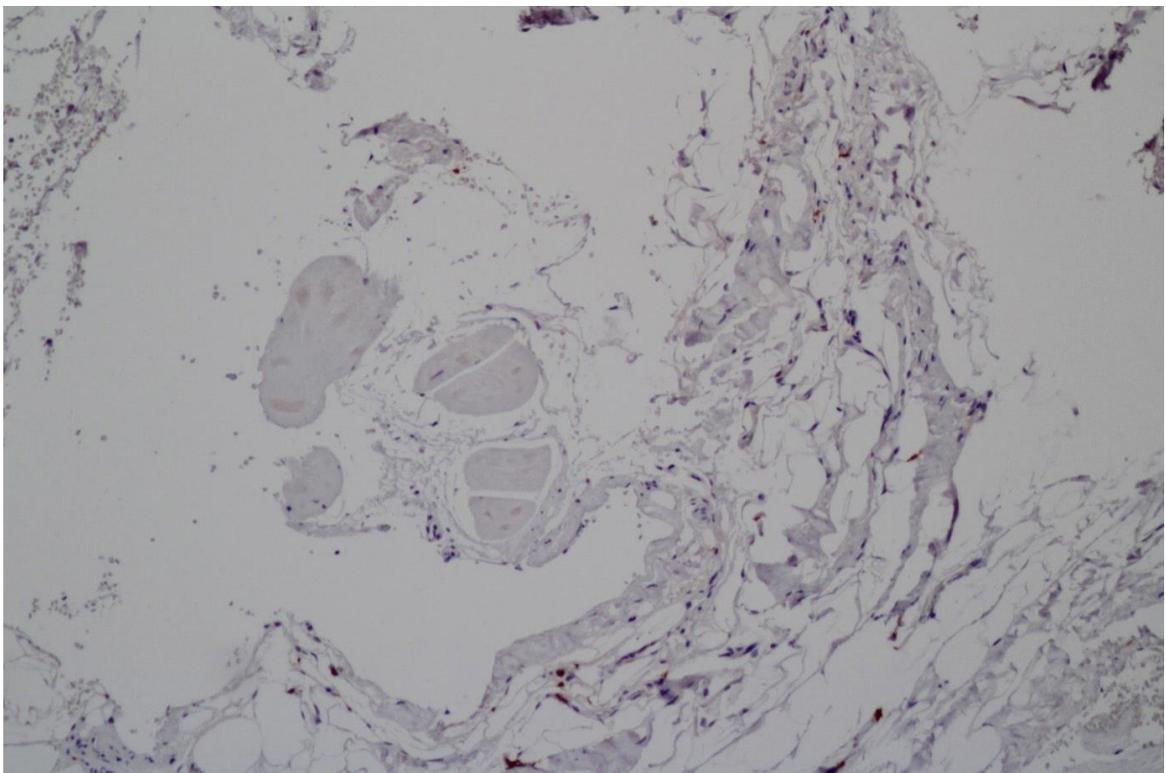


**Figura 6** - Evolução clínica – caso 01

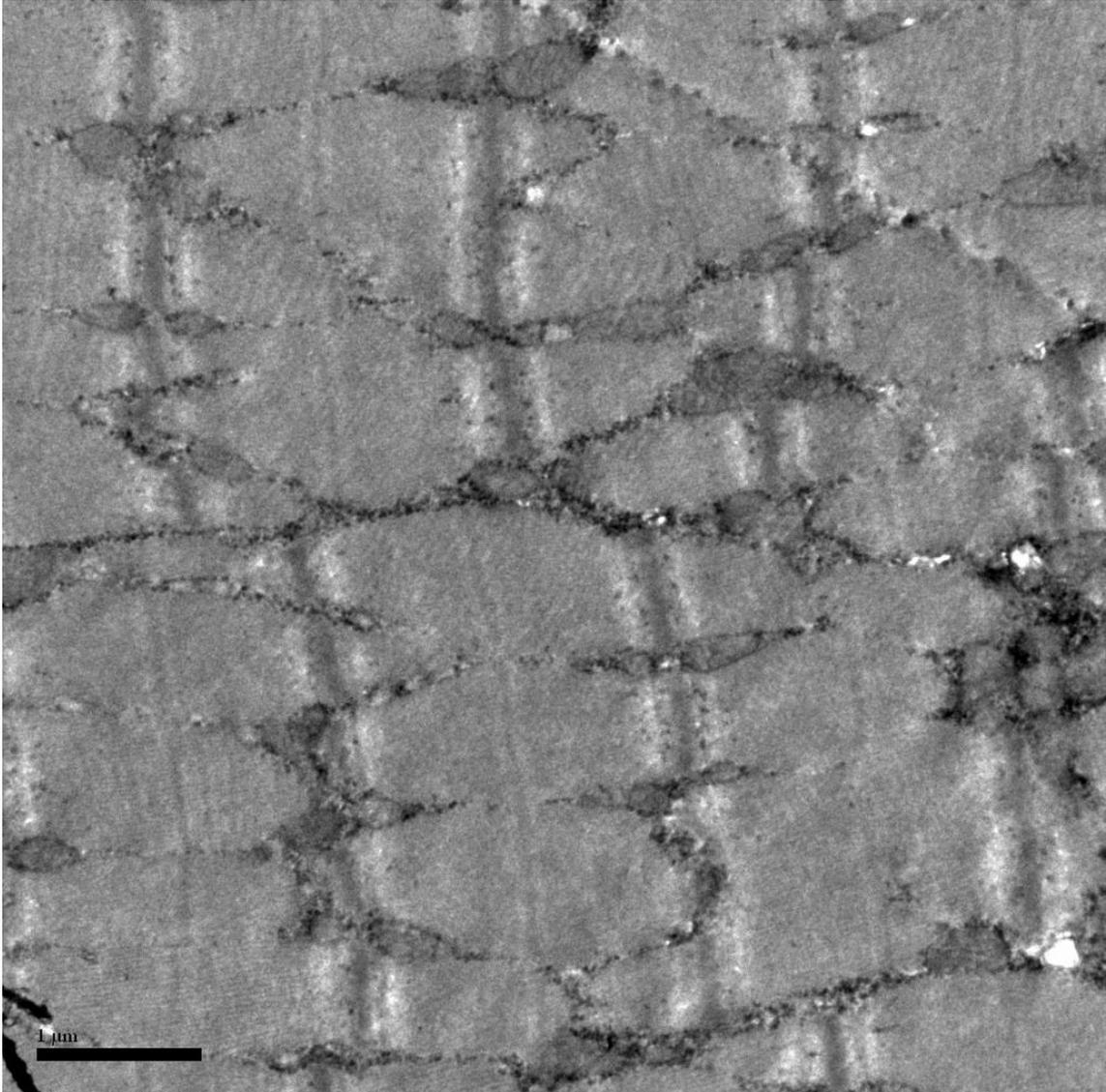
Caso 2: Feminina, nascida em 1961, natural e procedente de Boipeba- BA, cozinheira, iniciou quadro de dor com fadiga e fraqueza em membros inferiores no ano de 2002. Descobriu ser portadora de HTLV 1 em 2004. Em 2007 detectada elevação de CPK (610 U/L) em exame laboratorial de rotina. Feita suspeita de polimiosite, iniciou uso de metotrexato como terapia de manutenção e prednisona como medicação de resgate. Em 2010 iniciou seguimento no CHTLV. Ao exame neurológico apresentava-se com marcha em báscula; força muscular grau III em seguimento proximal de membros inferiores e discretamente melhor em seguimento proximal de membros superiores; fraqueza moderada de musculatura flexora e extensora de pescoço; reflexos profundos abolidos; sensibilidade superficial e profunda mantidas. Realizada avaliação laboratorial com FAN negativo; Anti Jo negativo; dosagem normal de vitamina B12 e função tireoidiana; testes sorológicos para HIV/ HBV/HCV/ Sífilis negativos; carga proviral de  $5.957 \times 10^6$  (106/PBMC). Repetido exame de CPK que na ocasião se mostrou normal (102 U/l). Feito estudo de ENMG que revelou padrão miopático em 4 membros. Prosseguida investigação com biopsia muscular que revelou padrão miopático com moderada variabilidade no tamanho das fibras, aumento de tecido conjuntivo endomisial e perimisial, leve aumento de centralização nuclear com ausência de necrose; sugestão de inflamação por aumento de marcação para CD68 e MHC I, além de infiltrado inflamatório perimisial. (Figuras 7 e 8). A avaliação por microscopia eletrônica foi normal (Figura 9). Esta paciente pontuou 7,2 pontos pelos critérios propostos pela EULAR/ACR e portanto é um caso definido de polimiosite.



**Figura 7** - Caso 2-HE. Intensa lipossustituição e infiltrado inflamatório perimysial.



**Figura 8** - Caso 2 - Marcação positiva para CD8.



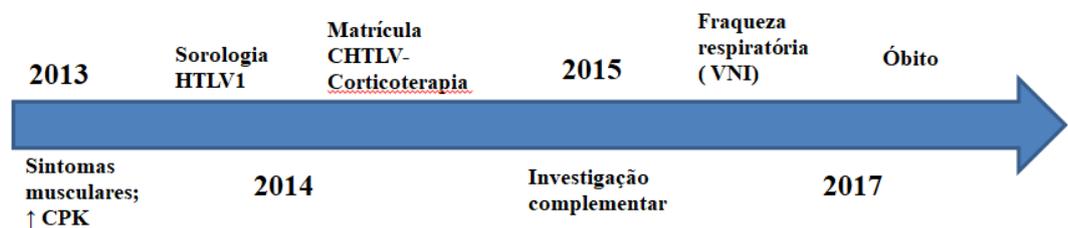
**Figura 9** - Caso 2- Microscopia eletrônica normal com preservação de estrutura muscular contrátil.



**Figura 10** - Evolução clínica – caso 2

Caso 3: Masculino, nascido em 1954, natural e procedente de Salvador- BA, motorista, iniciou quadro de fraqueza muscular proximal em membros inferiores e quedas recorrentes no ano de 2013. Neste ano foi feita suspeita de miopatia quando

vista elevação de CPK (1125U/L) em investigação neurológica. Em 2014 descobriu ser portador de HTLV e foi então encaminhado ao CHTLV da EBMSp. Iniciou uso de prednisona nesta ocasião e feita investigação laboratorial complementar com Anti Jo1 negativo; FAN não reagente; novo CPK de 484U/l; função tireoidiana e vitamina b12 normais. Em 2016 apresentava-se com os seguintes achados ao exame neurológico: marcha em báculo com auxílio de muletas, força grau III em membros superiores proximal; 0 em membros inferiores proximal; IV em membros inferiores distal; fraqueza axial importante e mais proeminente em musculatura cervical flexora; reflexos profundos em +++ nos quatro membros; atrofia importante de deltoide e supraespinhoso; espasticidade moderada em membros inferiores. Realizados testes sorológicos para HIV/ HBV/HCV/Sífilis que foram negativos. Tal paciente evoluiu com piora clínica importante e envolvimento de musculatura respiratória. Foi iniciado uso de azatioprina e suporte ventilatório não invasivo porém o mesmo entrou em falência respiratória e evoluiu para óbito neste período. Este paciente pontuou 7,7 pontos pelos critérios propostos pela EULAR/ ACR e, portanto, foi um caso definido como polimiosite.



**Figura 11 - Evolução clínica- Caso 03**

**Tabela 2** - Características clínicas e laboratoriais dos casos prevalentes de polimiosite

Variáveis/ Casos	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<b>Sexo</b>	Feminino	Feminino	Masculino
<b>Ano de nascimento</b>	1964	1961	1954
<b>Idade de início dos sintomas</b>	43 anos	41 anos	59 anos
<b>Diagnóstico sorológico de HTLV-1</b>	2004	2004	2014
<b>Fraqueza muscular</b>	Sim	Sim	Sim
<b>Fraqueza cervical</b>	Presente	Presente	Presente
<b>Disfagia</b>	Presente	Ausente	Ausente
<b>Sinais de mielopatia:</b>			
Hiperreflexia	Presente	Ausente	Presente
Espasticidade	Ausente	Ausente	Presente
Disfunção esfíncteriana	Presente	Ausente	Presente
<b>LDH (U/L)</b>	595	439	730
<b>FAN</b>	Não reagente	Não reagente	Não reagente
<b>CPK (U/L)</b>	655	610	1125
<b>Anti JO 1</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>Carga proviral (106/PBMC)</b>	16.178x10 <sup>6</sup>	5.957x10 <sup>6</sup>	

CPK, creatinofosfoquinase; FAN, fator antinuclear; LDH, lactato desidrogenase; Anti Jo1, anticorpo antihistidil RNAt.

**Tabela 3** - Pontuações dos casos confirmados de polimiosite, conforme classificação da EULAR/ACR para miopatias inflamatórias

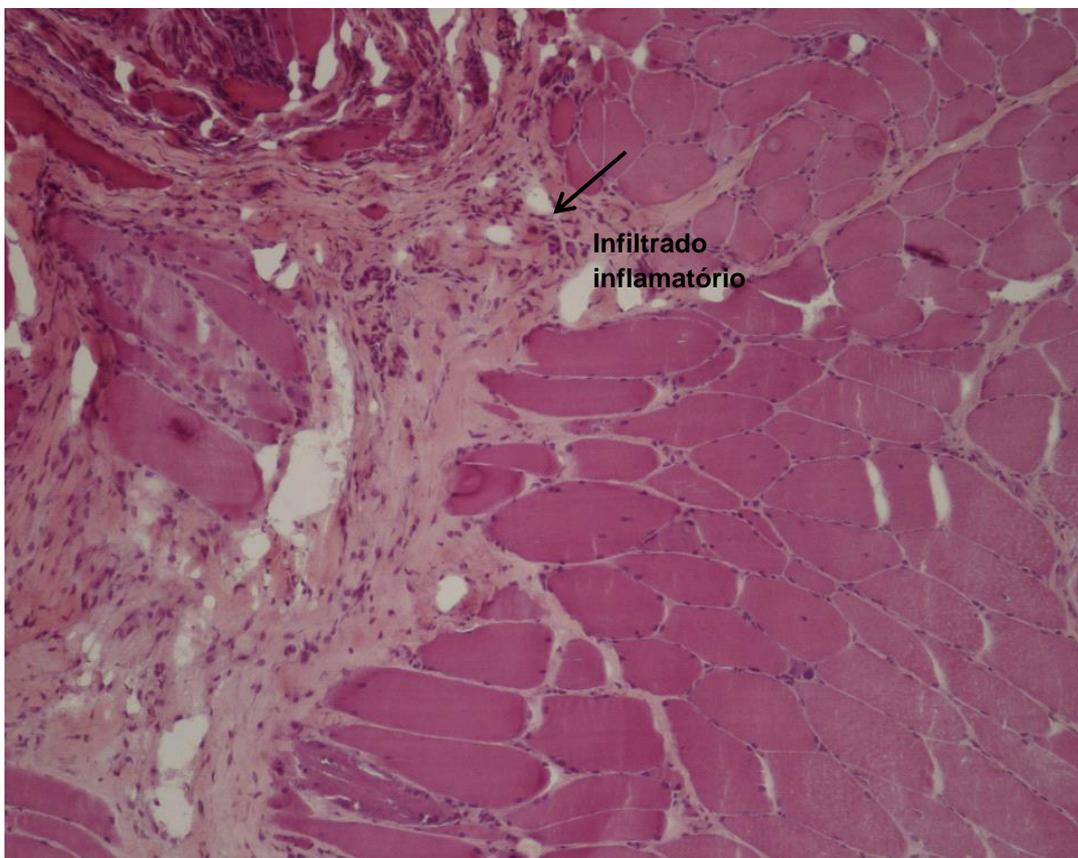
Variáveis/ Casos	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sintomas após 40 anos	2.2	2.2	2.1
Fraqueza em MMSS	0.7	0.7	0.7
Fraqueza em MMII	0.5	0.5	0.8
Musculatura flexora cervical mais fraca que a extensora			1.9
Fraqueza proximal de MMII	1.2	1.2	0.9
Disfagia/ Dismotilidade esofágica	0.6		
Anti-Jo-1 positivo			
Elevação de CPK/ LDH/ TGO/ TGP	1.4	1.4	1.3
Biopsia muscular			
Infiltrado endomysial de mononucleares, sem invasão de miócitos	1.7		
Infiltrado perimisial e/ou perivascular de células mononucleares		1.2	
<b>Pontuação alcançada</b>	<b>8.3</b>	<b>7.2</b>	<b>7.7</b>

CPK, creatinofosfoquinase; LDH, lactato desidrogenase; TGO, transaminase glutâmico oxalacética; TGP, transaminase glutâmico pirúvica.

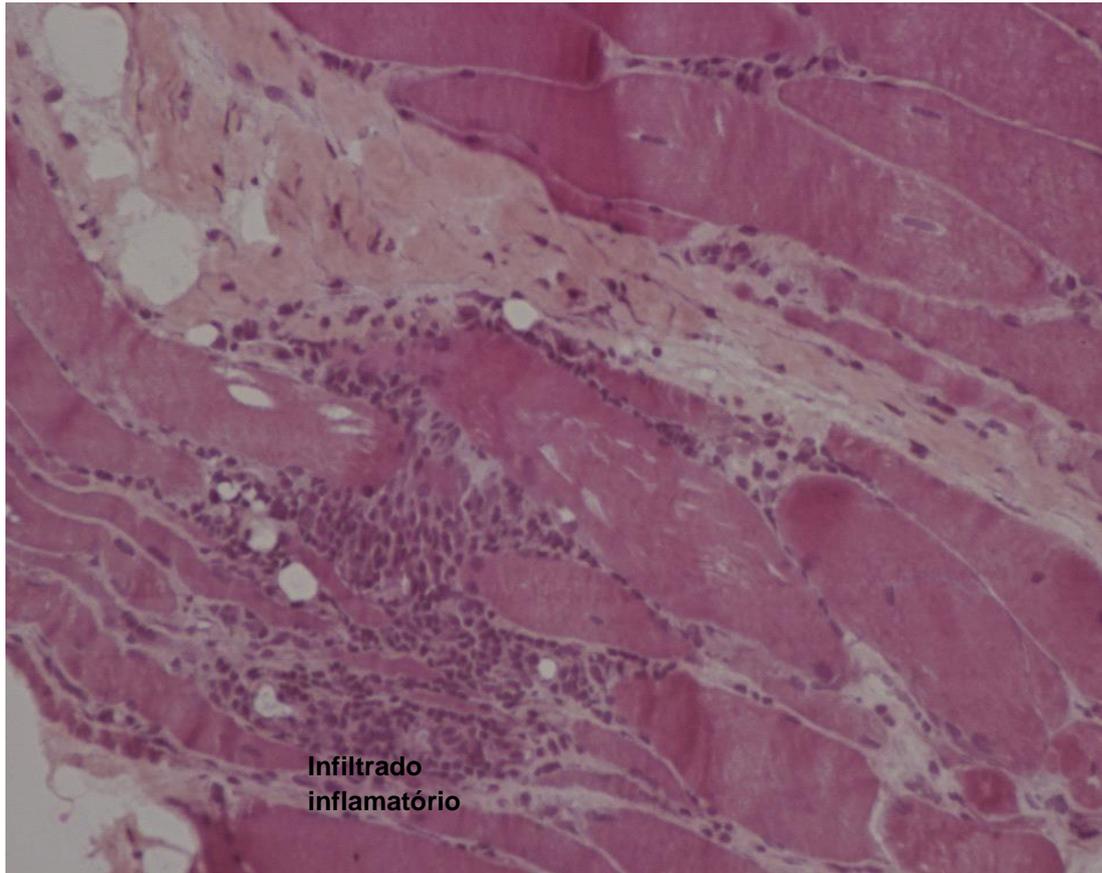
## 5.2 Descrição dos casos investigados com desfecho diferente de polimiosite

Caso 4: Feminina, nascida em 1978. Em 2008 iniciou com quadro de fraqueza simétrica e proximal com predomínio em membros inferiores. Iniciou investigação e descobriu-se portadora de HTLV-1 no ano de 2012, quando surgiram sintomas de bexiga neurogênica. Iniciou acompanhamento no CHTLV em 2016, quando foi detectada alteração em exame de CPK (828U/L) realizado de rotina no CHTLV. Em avaliação neurológica paciente apresentava-se restrita a cadeira de rodas; com força

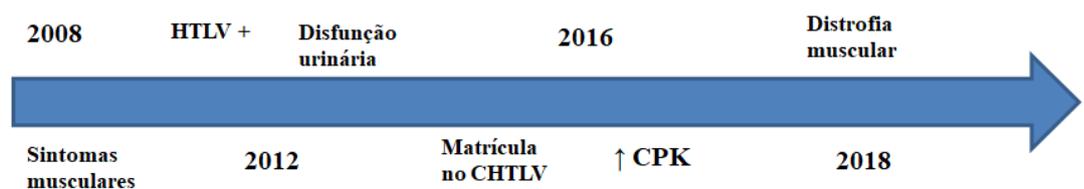
muscular grau II em seguimento proximal de membros inferiores, grau III em seguimento distal de membros inferiores, grau III em seguimento proximal de membros superiores e grau IV em seguimento distal de membros superiores; com reflexos profundos presentes em ++ em quatro membros; sensibilidade superficial e profunda mantidas. Em avaliação laboratorial complementar visto Anti Jo1 negativo; FAN não reagente; sorologias para HBV/HIV/HCV negativas; vitamina b12 e função tireoidiana normais; carga proviral de  $31.888 \times 10^6$  (106/PBMC). Realizada ENMG que revelou padrão miopático em quatro membros. Concluída investigação com biopsia muscular que apresentou: aspecto distrófico com severa variabilidade no tamanho das fibras, moderado aumento de tecido conjuntivo em endomísio e perimísio, leve aumento de centralização nuclear, raras fibras em necrose, presença de vacúolos em degeneração, moderado infiltrado inflamatório endomissial, desorganização intermiofibrilar, moderado aumento de marcação para linfócitos TCD8, CD68 e MHC I. Paciente também submetida a análise molecular com painel de pesquisa de distrofias musculares que não revelou alterações.



**Figura 12** - Caso 4. HE 100. Infiltrado inflamatório endomissial; variabilidade do tamanho de fibras.



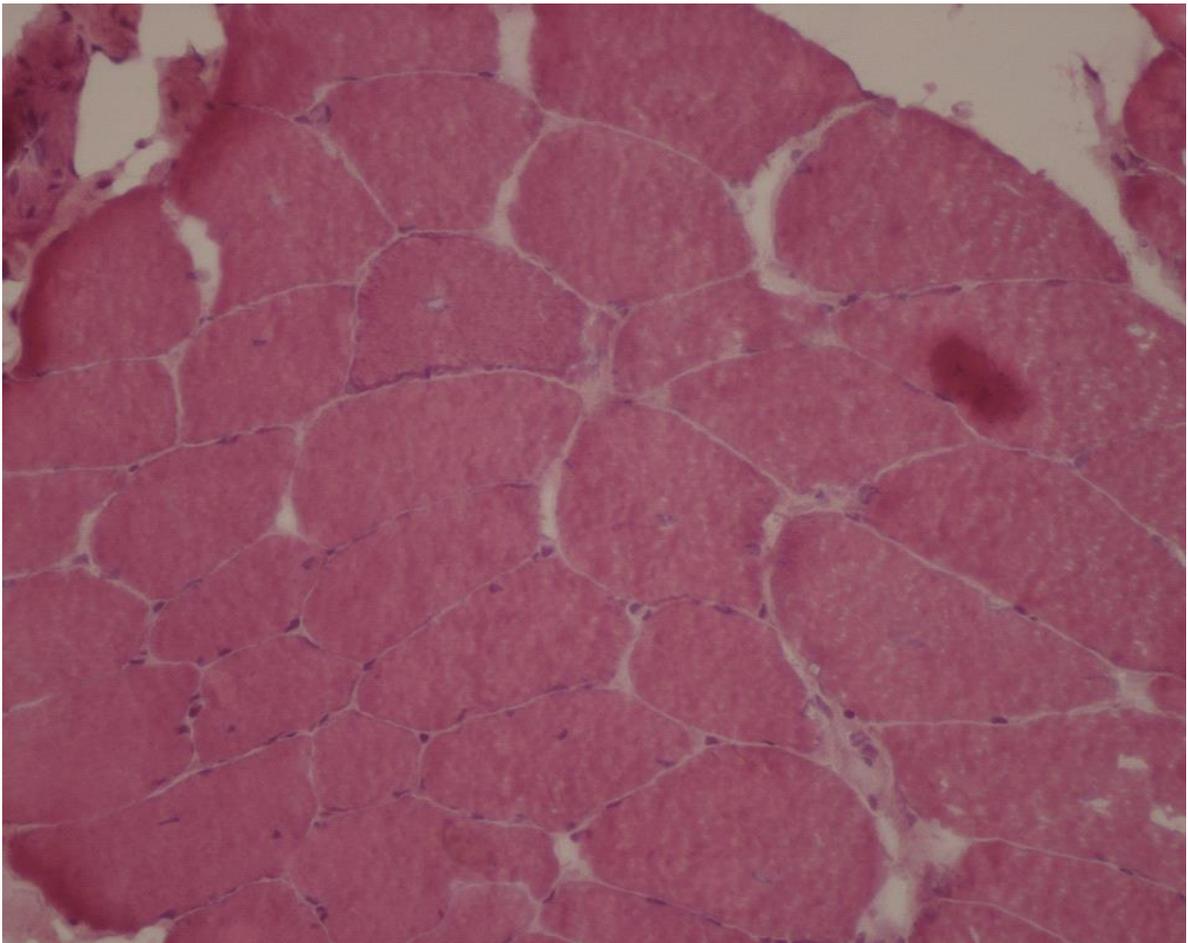
**Figura 13** - Caso 4. HE 200. HE 100. Infiltrado inflamatório endomisial; variabilidade do tamanho de fibras.



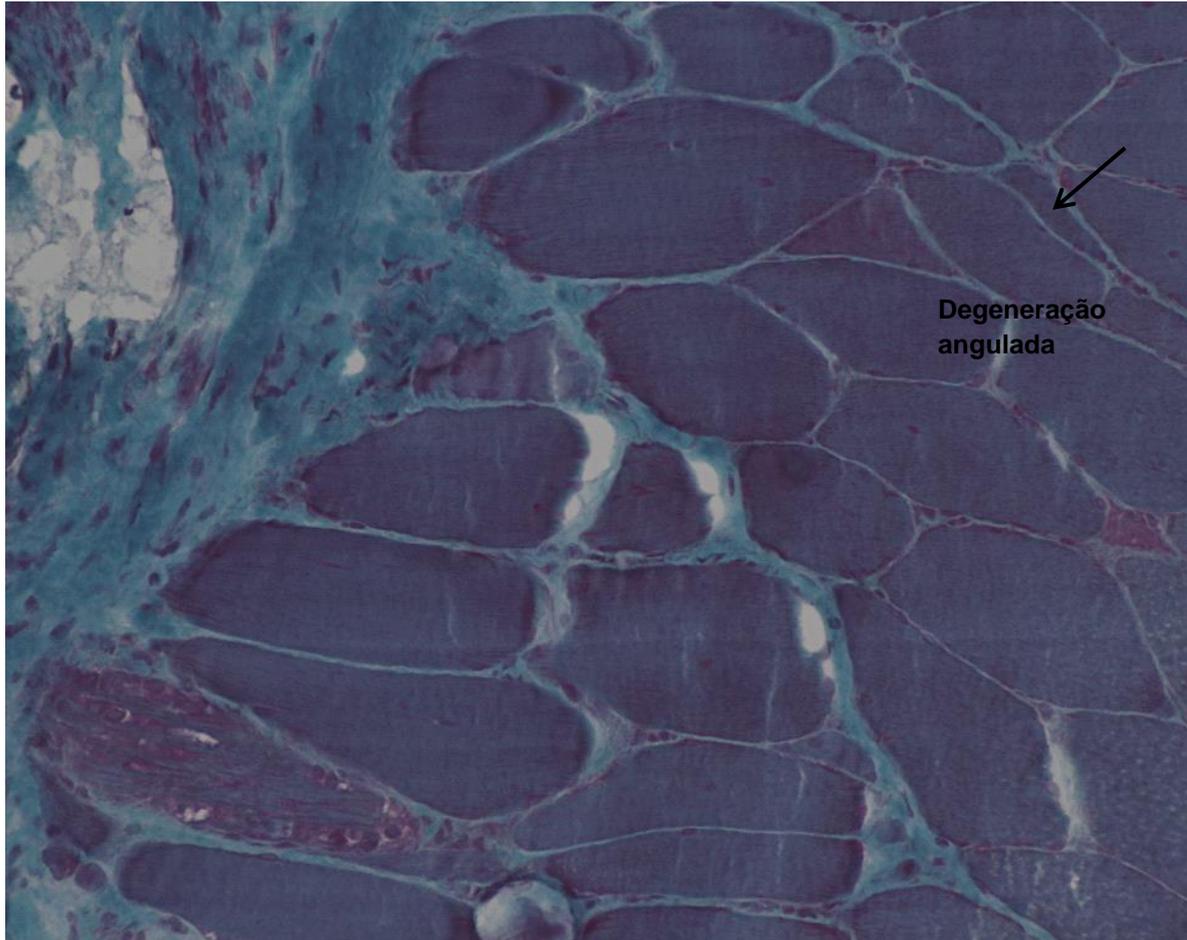
**Figura 14** - Evolução clínica- Caso 04.

Caso 5: Feminina, nascida em 1983, tem histórico de sorologia positiva para HTLV 1 em 2010 durante pré natal. Em 2012 iniciou quadro de fraqueza em musculatura proximal de 4 membros. Iniciou seguimento e notada alteração de CPK(1255 U/L). Feita investigação tanto para mielopatia quanto para miopatia. Iniciou sintomas urinários em 2013, quando realizou estudo urodinâmico com evidencia de bexiga neurogênica/ hiperatividade detrusora. Neste ano iniciou uso de prednisona. Em fevereiro de 2018 iniciou uso de metotrexato e acompanhamento no CHTLV. Ao

exame apresentava: marcha em báscula de quadril; força muscular reduzida em quatro membros com força grau III em seguimentos proximais e IV em seguimentos distais; espasticidade moderada em membros inferiores; reflexos profundos em +++ em 4 membros; nível sensitivo torácico em T8; cutâneo plantar indiferente e Hoffman presente bilateralmente. Em investigao laboratorial complementar vista funo tireoidiana e vitamina b12 normais; sorologias negativas para HIV/HBV/HCV/Sífilis; FAN negativo; carga proviral de  $10.959 \times 10^{(6)}$  (106/PBMC). Realizou ENMG que não revelou anormalidades. Em biopsia muscular foram vistas alteraes miopáticas inespecíficas com leve variao no tamanho das fibras musculares e tendência a centralizao de núcleos; marcao normal para disferlina, distrofinas (D1, D2, D3), merosina, alfa-sarcoglicana, gama – sarcoglicanas, beta- sarcoglicana, colágeno 6, carveolina-3, desmina; aumento de marcao para MCH1.



**Figura 15** - Caso 5. HE 200. Variabilidade no tamanho das fibras.



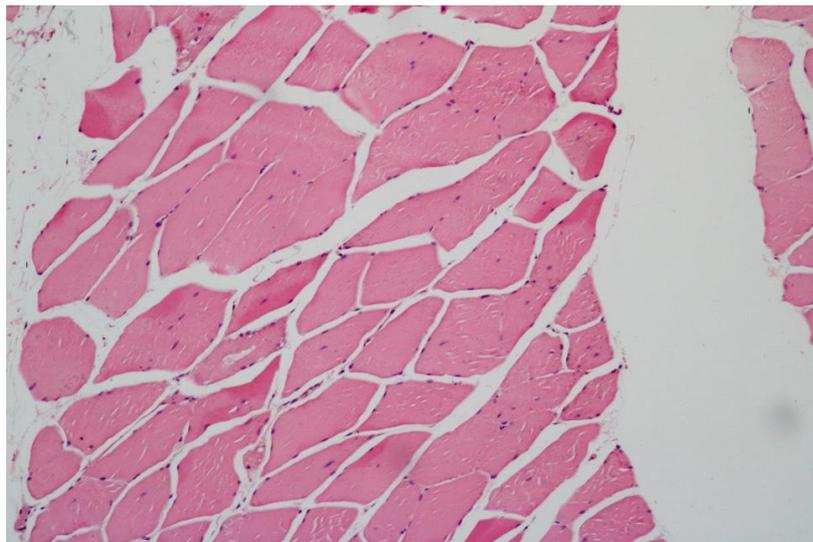
**Figura 16** - Caso 5. GOM 200. Degeneração angulada; Variação no tamanho das fibras.



**Figura 17** - Evolução clínica- caso 05.

Caso 6: Masculino, nascido em 1945, iniciou quadro de fraqueza em membros inferiores com quedas recorrentes por volta de 1994. Cerca de 2 a 3 anos depois somou-se quadro de fraqueza em membros superiores. Detectada em 2004 sorologia positiva para HTLV1, quando iniciou sintomas de bexiga neurogênica. Em seguimento identificada elevação de CPK(1337U/L) e feita suspeita de miopatia

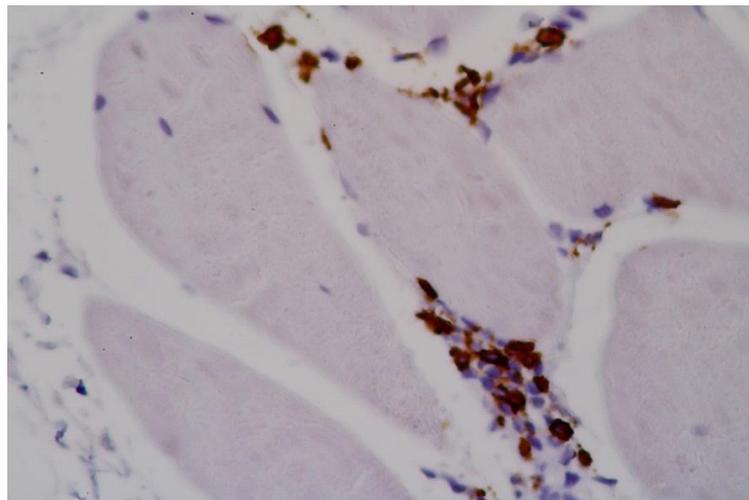
associada. Iniciou uso de imunossupressor nesta ocasião. Evolui com piora lenta e progressiva e perda de peso. Em 2011 torna-se cadeirante. Matriculado no CHTLV no ano de 2018, quando ao exame apresentava-se com tertraparesia; espasticidade em membros inferiores; força muscular grau II em membros inferiores- pior em seguimento proximal e grau III em membros superiores; reflexos em +++ nos 4 membros; sensibilidade mantida; ptose palpebral bilateral com motricidade ocular extrínseca diminuída. Em investigação complementar vista função tireoidiana e vitamina b12 normais; sorologias negativas para HIV/HBV/HCV/Sífilis; FAN negativo; carga proviral de  $111.312 \times 10^6$  (106/PBMC). Realizada ENMG que revelou padrão miogênico. Em biopsia muscular encontrada leve variação no tamanho das fibras musculares, aumento de centralização nuclear com alterações na arquitetura interna das fibras e fibra COX negativa. Conclui-se tratar de um caso de doença mitocondrial.



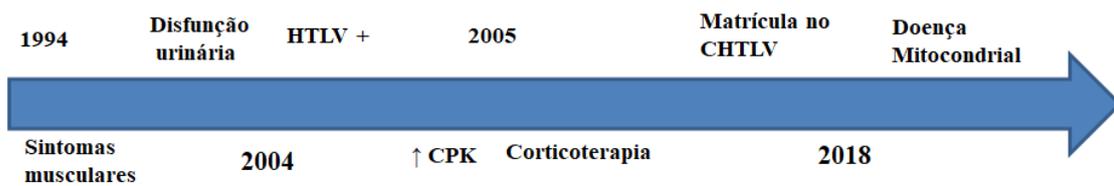
**Figura 18** - Caso 6. HE. Variabilidade no tamanho das fibras e tendência a centralização de núcleos.



**Figura 19** - Caso 6. ATP- Fibras COX negativas.

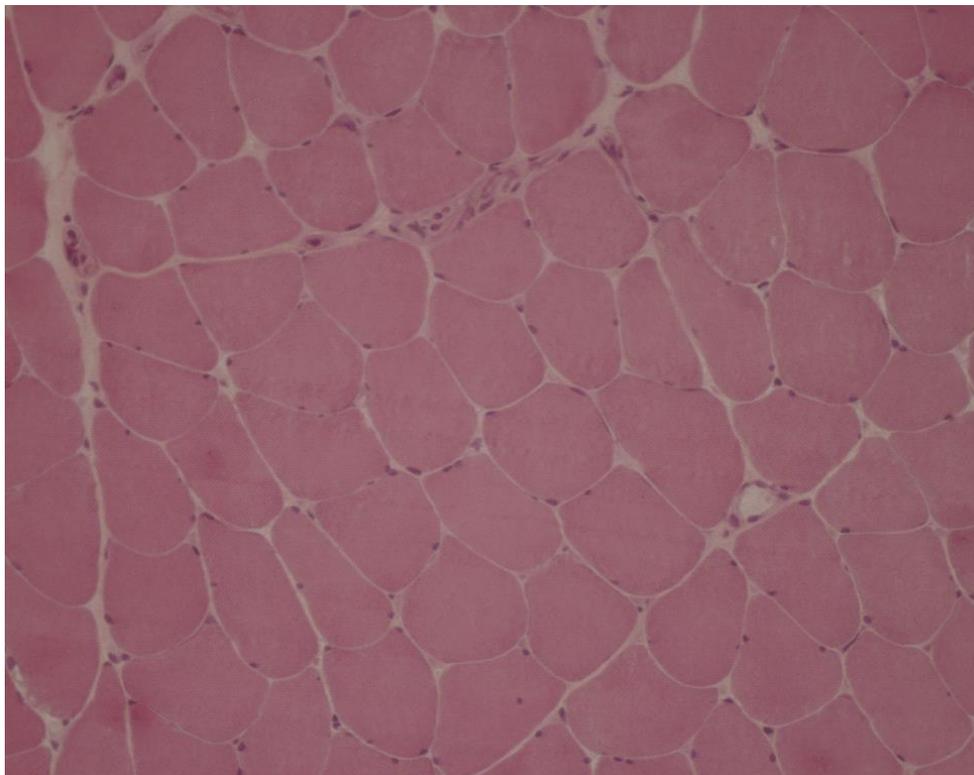


**Figura 20** - Caso 6. Marcação positiva para CD8.

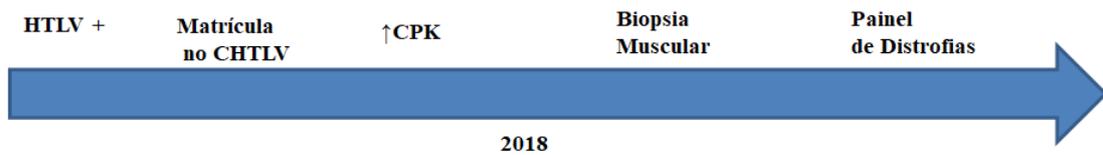


**Figura 21** - Evolução clínica- Caso 06.

Caso 7: Feminina, nascida em 1994, estudante, descobriu ser portadora de HTLV1 em exames laboratoriais de rotina no ano de 2018. Mãe também portadora de HTLV 1. Matriculada no CHTLV no ano de 2018, quando em exames laboratoriais foi vista elevação expressiva de CPK (9648U/l). Paciente atendida no CHTLV sem qualquer achado ao exame neurológico. Repetido exame de CPK, que se manteve alterado. Visto em exames laboratoriais função tireoidiana e vitamina b12 normais; sorologias negativas para HIV/HBV/HCV/Sífilis; FAN negativo; carga proviral de  $80.308 \times 10^6$  (106/PBMC). Submetida a ENMG que se revelou normal. Prosseguida investigação com biopsia muscular que também não revelou anormalidades, teve marcação normal para disferlina, distrofinas (D1, D2, D3), merosina, alfa-sarcoglicana, gama – sarcoglicanas, beta- sarcoglicana, colágeno 6, carveolina-3, desmina. Realizado painel molecular para pesquisa de distrofias musculares e detectada presença de mutação em heterozigose no gene da disferlina de significado incerto. Neste caso tal mutação não é considerada patogênica em virtude de expressão normal de disferlina em biopsia muscular.



**Figura 22** - Caso 7. HE 100. Músculo normal.



**Figura 23** - Evolução clínica- Caso 7

**Tabela 4** - Caracterização dos casos sem diagnóstico de polimiosite.

Variáveis/ Casos	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Sexo	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino
Ano de nascimento	1978	1983	1945	1994
Início dos sintomas (Idade em anos)	30	29	49	-
Diagnóstico sorológico de HTLV-1	2012	2010	2004	2018
Fraqueza muscular	Sim	Sim	Sim	Não
Fraqueza cervical	Presente	Não	Não	Não
Dísfagia	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Hiperreflexia	Ausente	Presente	Presente	Ausente
Espasticidade	Presente	Presente	Presente	Ausente
Bexiga neurogênica	Presente	Presente	Presente	Ausente
CPK(U/L)	828	1255	1337	9648
Anti Jo 1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Carga proviral 106/PBMC	31.888x10 <sup>6</sup>	10.959x10 <sup>6</sup>	111.312x10 <sup>6</sup>	80.308x10 <sup>6</sup>
Biopsia	Padrão distrófico	Miopatia inespecífica	Fibra COX-	Normal
Diagnóstico	Distrofia muscular	Miopatia esclarecer	a Doença mitocondrial	Elevação de CPK a esclarecer

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo levou em consideração aspectos clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos para investigação diagnóstica de pacientes com elevação de CPK. O aspecto eletroneuromiográfico não foi salutar para diagnóstico de polimiosite em virtude de não trazer dados que possam diferenciar uma miopatia inflamatória de outra e não fazer parte dos achados pontuados pelos critérios diagnósticos propostos pela EULAR/ACR, adotados neste estudo.

Nosso achado crucial foi a polimiosite como principal causa definida de elevação de CPK na população avaliada. Estudos anteriores, que pretendiam demonstrar a possível associação do HTLV-1 com o desenvolvimento de polimiosite, partiram do diagnóstico da miosite para prova sorológica de infecção pelo HTLV1 mostraram que, em áreas onde a infecção por HTLV-1 é endêmica, há uma alta prevalência de infecção por HTLV-1 nos pacientes com polimiosite. Na Jamaica, estudos demonstram elevadas taxas de infecção pelo HTLV 1 em pacientes com polimiosite, chegando a 63% e 85%<sup>(66,9)</sup>. Na Martinica foram avaliados 14 casos de miopatia inflamatória, destes foram detectados 7 casos com sorologia positiva para HTLV-1, sendo 5 os casos de polimiosite (35%). Neste estudo o diagnóstico de polimiosite foi dado levando em consideração os aspectos clínicos e patológicos de cada caso estudado<sup>(73)</sup>. Sabe-se que a soroprevalência de HTLV na Martinica é de 2,2%<sup>(74)</sup>; não muito distante dos 1,8% encontrados em Salvador–BA, onde este estudo foi realizado<sup>(40)</sup>. No Japão a taxa de infecção pelo HTLV1 em portadores de polimiosite chega a 27,5%<sup>(15)</sup>. Todos estes dados corroboram para possibilidade de a infecção pelo HTLV1 ser uma possível causa de polimiosite, especialmente nas áreas onde a infecção pelo vírus é endêmica. No nosso estudo, em Salvador–BA, onde o HTLV é endêmico, procuramos casos de Polimiosite em infectados pelo HTLV-1 e encontramos 3 casos definidos dentro de uma amostra de 503 exames de CPK avaliados (0,59%). Esta prevalência é expressiva dentro do tamanho da amostra utilizada e dos dados de prevalência de polimiosite em populações não infectadas por HTLV1<sup>(48,49)</sup>. Cabe a ressalva que os diagnósticos de polimiosite dados durante a execução deste estudo levaram em consideração critérios diagnósticos mais recentes e rigorosos para miopatias inflamatórias (Critérios da EULAR/ACR), que permitem uma maior exclusão de diagnósticos diferenciais.

Nos três casos encontrados, os aspectos clínicos foram os dados mais relevantes; não houve anti Jo1 positivo; as cargas virais não se apresentaram com elevação expressiva; e apesar das biopsias musculares terem sido realizadas em fases mais tardias de doença e no contexto de imunossupressão, foi possível encontrar achados condizentes com o diagnóstico de miopatia inflamatória/ polimiosite.

Durante o estudo não foi possível realizar pesquisa de partículas virais nas biopsias musculares e isso constitui uma das limitações deste estudo. Todavia a presença a de infiltrado inflamatório nas biopsias dos pacientes com polimiosite em fase crônica de doença e a falha de estudos anteriores em demonstrar a presença do vírus invadindo diretamente os miócitos reforça a ideia de que o processo de lesão muscular é imunomediado e não por ação direta do vírus. <sup>(15,69)</sup>

No Brasil existem poucos estudos que descrevem envolvimento muscular em pacientes com HTLV1. Um destes estudos avaliou 11 pacientes com mielopatia que tinham clínica sugestiva de doença muscular associada e em investigação para polimiosite foram detectados 4 casos (36%). Nestes casos os achados de biópsia que sugeriram o diagnóstico de polimiosite foram infiltrados inflamatório de mononucleares em endomísio, necrose de fibra muscular com fagocitose, variabilidade no tamanho das fibras musculares, aumento de centralização nuclear<sup>(75)</sup>. No caso do presente estudo, de 7 pacientes investigados por elevação de CPK, 3 chegaram ao diagnóstico de polimiosite (43%). Os achados de biópsia muscular são condizentes com os do estudo anterior (variabilidade no tamanho de fibras musculares, infiltrado inflamatório endomisial, necrose e fagocitose de fibras musculares, centralização nuclear). Em São Paulo, Brasil, também houve descrição de um caso de polimiosite que se instalou em paciente que descobriu ser portadora de HTLV e também tinha sinais clínicos de mielopatia<sup>(76)</sup>. Nos nossos casos descritos somente 1 paciente descobriu ser portador de HTLV por manifestação muscular prévia.

Já foi realizado um estudo com objetivo de confrontar as manifestações clínicas da polimiosite idiopática com a polimiosite relacionada ao HTLV e verificou-se que nos pacientes portadores de HTLV é vista disfunção vesical, sinal de babinski, ausência de disfagia e evolução clínica pior com resposta terapêutica insatisfatória. <sup>(77)</sup> No

presente estudo o único dado que se divergiu dos acima citado foi o encontro de disfagia em um dos pacientes do presente estudo.

Dentro da amostra de pacientes estudados por elevação de CPK, foram encontrados um caso de distrofia muscular miofibrilar; uma doença mitocondrial e dois casos que chamaram atenção pela não conclusão diagnóstica durante o período do estudo. Não há descrição de relação entre a infecção pelo HTLV1 quadros distróficos ou mitocondriais.

O caso 5 que apesar de 6 anos de evolução, não preenche critérios diagnósticos para miopatia inflamatória; tem afastadas causas sistêmicas de hiperCKemia; tem pesquisa negativa em biopsia muscular para as distrofias mais frequentes assim como para alterações mitocondriais. O caso 7 em que encontramos um CPK muito elevado, repetido e confirmado em concordância com níveis elevados de transaminases e LDH. Neste caso em questão não há qualquer sintoma referido ou sinal indicativo de miopatia/ mielopatia ao exame neurológico. A mais provável via de transmissão do HTLV para esta paciente foi a via vertical. Não sabemos se esta elevação expressiva de CPK decorre de intensa atividade replicativa viral, observando-se a elevada carga viral detectada neste caso; de uma miosite ainda sem clínica e patologia evidentes ou se a escolha do músculo não foi a mais adequada para biopsia (não estava disponível ressonância de músculo para avaliação de um eventual comprometimento radiológico muscular, que permitisse guiar outro sítio de biopsia). A investigação será prosseguida para estes 2 casos.

## **7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo descritivo, com seleção amostral de conveniência, sem a possibilidade real de testar a hipótese de associação causal entre polimiosite e HTLV1. Nas biopsias musculares dos casos definidos como polimiosite foi possível, durante o estudo, verificar alterações esperadas em biopsia muscular de quadros de miopatia inflamatória entretanto em virtude do tempo de doença prolongado dos casos e do histórico de imunossupressão tais alterações não foram tão exuberantes quanto as esperadas em doença de fase aguda ou subaguda. Durante o estudo não foi possível realizar a pesquisa de presença de partículas virais em miócitos. Os casos que não tiveram conclusão diagnóstica durante o estudo seguirão em investigação pelo CHTLV. Os dados produzidos por este trabalho estão sendo compilados sob a forma de artigo científico para publicação a comunidade acadêmica.

## 8 CONCLUSÕES

A polimiosite foi a principal causa definida de elevação de CPK neste estudo. Dentro da população avaliada, o encontro de 3 casos de polimiosite, definidos a partir de critérios diagnósticos mais acurados, foi um achado relevante tendo em vista a raridade da doença. Foi encontrada uma prevalência de 0,6% de polimiosite na população estudada. A hiperCKemia detectada em 8 casos de uma amostra de 503 pacientes indicam que as doenças musculares tem importância na população com HTLV1 e o fato de durante o estudo não ter-se concluído investigação diagnóstica para 2 dos casos comprovam a complexidade da ampla investigação pertinente aos casos de hiperCKemia.

## REFERENCIAS

1. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1487–98.
2. De Thé G, Bomford R. An HTLV-I vaccine; why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 9:381.
3. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1:1031.
4. Hinuma Y, Nagata K, Hanoaka M, 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; 78:6476.
5. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: A marker for HTLV-I infection. *Lancet* 1990;336:1345–1347. [PubMed: 1978165].
6. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-I uveitis. A distinct clinical entity caused by HTLV-1. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:236–239. [PubMed: 1582883].
7. Carvalho EM, Porto AF. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-I and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 2004;26:487–497. [PubMed: 15771684].
8. Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, et al. Primary Sjogren's syndrome with antibodies to HTLV-I: Clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis* 1992;51:769–776. [PubMed: 1352097].
9. Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet* 1989;2:1184-1187.
10. Dourado I, Galvão-Castro B. Human T-cell lymphotropic virus in Brazil: current situation in the área with the highest prevalence. *Aids Research and Human Retroviruses*. 2001; 17(Supp 1):S-9.
11. Dourado I, Alcântara LCJ, Barreto ML, et al. HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil: A City With African Ethnic and Sociodemographic Characteristics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 34(5), 15 December 2003, pp 527-531.
12. Pereira FM, de Almeida MDCC, Santos FLN, Carreiro RP, Regis-Silva CG, Galvão-Castro BG, Grassi MFR. Evidence of new endemic clusters of human T-Cell Leukemia Virus (HTLV) infection in Bahia, Brazil. *Frontiers in Microbiology* 2019;10:1002. doi103389 / fmicb.2019.01002.

13. Johnson RW, Williams FM, Kaze S, et al. Human Immunodeficiency Virus–Associated Polymyositis: A longitudinal Study of outcome. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 49, No. 2, April 15, 2003, pp 172–178, DOI 10.1002/art.11002. 2003, American College of Rheumatology.
14. Harada M, Sata M, Yashida H, Noguchi S, Yamakawa Y, Mimura Y. *International hepatology communications*.1995.4.195-200.
15. Higuchi I, Nerenberg M, Yoshimine K, Yoshida M, Fukunaga H, Tajima K, Osame M. Failure to detect HTLV-I by in situ hybridization in the biopsied muscles of viral carriers with polylyositis. *Muscle & Nerve*. 1992; 15 (1), 43-47. doi: 10.1002 / mus.880150108.
16. Chahin N, Sorenson EJ. Serum creatine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2009;40:126-129.
17. Duyff RF, van den Bosh J, Laman DM, van Loon BJ, Lissen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:750-755.
18. Finsterer J, Mittendorfer B, Neuhuber W, Loscher WN. Influence of disposable, concentric needle electrodes on muscle enzyme and lactate levels. *J Electromyogr Kinesiol* 2002;12:329-337.
19. Chan J, Hui RL, Levin E. Differential association between stain exposure and elevated levels of creatine kinase. *Am Pharmacother* 2005; 39:1611-1616.
20. Scelsa SN, Simpson DM, McQuiston HL, Ault K, Reichler B. Clozapine-induced myotoxicity in patients with chronic psychotic disorders. *Neurology* 1996; 47:1518-1523.
21. Imai Y, Watanabe N, Hashimoto J, Nishiyama A, Samuka H, Sekino H, et al. Muscle cramps and elevated serum creatine phosphokinase levels induced by beta-adrenoreceptor blockers. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:29-34.
22. Guttman- Yassky E, Hayek T, Muchnik L, Bergman R. Acute rhabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. *Int J Dermatol* 2003;42:4999-500.
23. Ehlers GG, Ball TE, Liston L. Creatine kinase levels are elevated during 2-a-day practices in collegiate football players. *J Athlet Train* 2002;37:151-156.
24. Griggs RC, Mendell JR, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, Province M, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: V. Use of creatine kinase and pyruvate kinase in carrier detection. *Muscle Nerve* 1985; 8:60-67.
25. Reijneveld JC, Ginjaar IB, Frankhuizen WS, Notermans NC. CAV3 gene mutation analysis in patients with idiopathic hyper-CK-emia. *Muscle Nerve* 2006; 34:656-658.
26. Angelini C, Fanin M, Menegazzo E, Pia Freda M, Duggan DJ, Hoffman EP. Homozygous alpha- sarcoglycan mutation in two siblings: one asymptomatic and

- one steroid- responsive mild limb-girdle muscular dystrophy patient. *Muscle Nerve* 1998;21:769-775.
27. Fanin M, Pegoraro E, Matsuda- Asada C, Brown RH, Angelini C. Calpain-3 and dysferlin protein screening in patients with limb- girdle dystrophy and myopathy. *Neurology* 2001; 56: 660-665.
  28. Schessl J, Kress W, Schoser B. Novel ANO5 mutations causing hyper-CK-emia, limb girdle muscular weakness and Miyoshi type of muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2012; 45:740-742.
  29. Merlini L, Sabatelli P, Columbaro M, Bonifazi E, Pisani V, Massa R, et al. Hyper-CK-emia as the sole manifestation of myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2005;31:764-767.
  30. Bruno C, Bertini E, Santorelli FM, DiMauro S. HyperCKemia as the only sign of McArdle's disease in a child. *J Child Neurol* 2000;15:137-138.
  31. Capasso M, DeAngelis MV, DiMuzio A, Scarciolla O, Pace M, Stuppia L, et al. Familial idiopathic hyper-CK-emia: an underrecognized condition. *Muscle Nerve* 2006;33:760-765.
  32. Lilleng H, Abeler K, Johnsen SH, Stensland E, Loseth S, Jorde R, et al. Variation of serum creatine kinase(CK) levels and prevalence of persistent hyperCKemia in a Norwegian normal population. The Tromso study. *Neuromuscul Disord* 2011;21:494-500.
  33. Blattner WA. Retrovírus diferentes do HIV. In: Goldman, Lee; Bennett, J. Claude M.D. et al. *Cecil tratado de medicina interna. Tradução Patrícia Lydie Voeux*. 21. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara, 2001. 2668 p. p.2031-2036. Título original: *Cecil Textbook of Medicine*.
  34. Poiesz BJ et al. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukemia. *Nature, London*, 1981. 294, 268-271.
  35. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388.
  36. Blattner WA, Saxinger C, Riedel et al. A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3:1102
  37. Mueller N, Okayama A, Stuver S et al. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl 1:S2.
  38. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG et al. Distribution of human T-lymphotropic vírus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion* 1997; 37: 242-3.
  39. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA 2005. 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 de Saúde Pública* 21: 926-931.
40. Dourado et al. HTLV in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and serodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003. 34(5): 527-31.
  41. Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, et al. Prevention of mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I. *Pediatrics* 1990; 86:11.
  42. Chen YC, Wang CH, SU IJ, et al. Infection of human T-cell leukemia virus type I and development of human T-cell leukemia lymphoma in patients with hematologic neoplasms: a possible linkage to blood transfusion. *Blood* 1989; 74:388.
  43. Nunes et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171303.
  44. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al. The risk of development of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3(11):1096-101.
  45. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, et al. Incidence of HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis(HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17(2):167-70.
  46. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, et al. Clinical characteristics of patients in Peru with human T cell lymphotropic virus type 1- associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):939-44
  47. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82.
  48. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1979; 48: 715–23.
  49. Tan JA, Roberts- Thomson PJ, Blumbergs P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in South Australia: a 30-year epidemiologic study of histology- proven cases. *Int J Rheum Dis* 2013; 16(3):331-8.
  50. Guerrero A. Miopatías inflamatorias. Miopatías tóxicas. *Medicine* 2011; 10(78): 5272-82.
  51. Phillips BA, Zilko PJ, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. *Muscle & Nerve*. 2000;23(6):970–972. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(200006)23:6<970::AID-MUS20>3.0.CO;2-I.
  52. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2002;28(4):723–741. doi: 10.1016/S0889-857X(02)00021-2.

53. Camargo LV, Carvalho MS, Shinjo SK, et al. Clinical, Histological and Immunohistochemical findings in Inclusion Body Myositis. *Biomed Research International*. 2018; 2018: 1-15.
54. Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician*. 2001;64:1565-72.
55. Trüeb RM. Dermatomyositis. *Dermatol Ther*. 2001;14:70-80.
56. Pellissier JF, Civatte M, Fernandez C, Bartoli C, Chetaille B, Schleinitz N, et al. La dermatomyosite et la polymyosite. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158:934-47.
57. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicina (Baltimore)* 1977; 56: 255.
58. Tymms KE, Webb J, Dermatomyositis and other connective tissue diseases: A review of 105 cases. *J Rheumatol* 1985; 12: 1140.
59. Ringel RA, Brick JE, Brick JF, et al. Muscle involvement in the scleroderma syndromes. *Arch Intern Med* 1990; 150:2550.
60. Reichlin M, Arnett FC. Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum* 1984; 27:1150.
61. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 779-798.
62. Conrad B, Bischoff C. *Das EMG-Buch*. Thieme, Stuttgart New York Kimura J (1989) *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and parctises*, 2<sup>nd</sup> end. Davis, Philadelphia. 1998.
63. Huguchi I, Nerenberg M, Yoshimine K, et al. Failure to detect HTLV-I by in situ hybridization in the biopsied muscles of viral carriers with polymyositis. *Muscle Nerve* 1992;15;43-44.
64. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *The New England Journal of Medicine*. Medical progress. 1975 ; 292(7) 344-347.
65. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al. European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgoups. *Arthritis & Rheumatology*. 2017; 69 (12); 2171-2282.
66. Gilbert DT, Morgan O St. C, Smikle MF, Simeon D, Barton EN. HTLV-1 associated polymyositis in Jamaica. *Arch Neurol* 2001;104(2) 101-104.
67. Evans BK, Gore I, Harrell LE, et al. HTLV1 associated myelopathy and polymyosytis in a U.S. native. *Neurology* 1991;39:1572.

68. Douen AG, Pringle CE, Guberman A. Human T-cell lymphotropic virus type I myositis, peripheral neuropathy, and cerebral white matter lesions in the absence of spastic paraparesis. *Arch Neurol* 1997;54:896-900.
69. Leon-Monzon M, Illa I, Dalakas, MC. Polymyositis in patients infected with Human T- Cell Leukemia Virus type I: The role of the virus in the cause of the disease. *Annals of Neurology* 1994; 36(4):643-649.
70. Silvestri NJ, Wolfe, Gil I. Asymptomatic\ Pauci-Symptomatic creatine kinase elevations(HyperCKemia). *Muscle e Nerve* 2013; 47:805-815.
71. Leica Biosystems Newcastle Ltda. Novo castra – Reagentes. 56p. Disponível em:  
[https://www.leicabiosystems.com/fileadmin/img\\_uploads/novocastra\\_reagents/Novocastra\\_datasheets/re7270-ce.pdf](https://www.leicabiosystems.com/fileadmin/img_uploads/novocastra_reagents/Novocastra_datasheets/re7270-ce.pdf). Acesso em: 10 fev 2019.
72. Mikell CB, Chan AK, Stein GE, et al. Muscle and nerve biopsies: Techniques for the neurologist and neurosurgeon. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013;115: 1206–1214.
73. Smadja D, Bellance R, Cabre PH, Arfi S, Vernant J-C. Clinical characteristics of HTLV-I associated dermato-polymyositis. *Acta Neurol Scand* 1995;92:206-212.
74. Monplaisir N, Valette I, Desaphy Y, Neisson- Verant C. Blood transfusion and HTLV-1 infection in Martinique. In: Roman GC, Verant JC, Osame M, eds. HTLV-1 and the nervous system. New York: Alan Liss, 1989:533-9.
75. Gabbai AA, Wiley CA, Oliveira AS, et al. Skeletal muscle involvement in tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy. *Muscle Nerve* 1994;17:8, 923-930.
76. Scola RH, Werneck LC, Heinig ME, Milano JB, Almeida S M de, Arruda WO. Inflammatory myopathy on HTLV-I infection: case report. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [Internet]. 2001 Mar [cited 2019 Mar 24]; 59( 1 ): 119-122. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2001000100025&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000100025&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2001000100025>.

## APÊNDICES

### Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



O (A) Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar, de maneira voluntária do estudo para conhecer a prevalência (número de casos de uma doença em uma população) de polimiosite em pacientes infectados pelo HTLV-1 nos pacientes cadastrados no Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia. A participação nesse estudo acontecerá após sua autorização. Caso aceite fazer parte do estudo este documento conterà duas vias, uma sua e outra do pesquisador responsável: Adriele Ribeiro França Viriato.

A polimiosite é uma doença que provoca fraqueza progressiva nos quatro membros principalmente nos braços e nas coxas. O objetivo deste estudo é descrever a prevalência desta doença em pacientes infectados pelo vírus HTLV-1, para fornecer informações que ajudem a melhorar o tratamento e o cuidado de pacientes com esta doença.

Caso aceite participar você será submetido a avaliação médica com neurologista e poderá realizar exames de laboratório; poderá ser necessário exame de eletroneuromiografia que é feito por um médico com algumas agulhadas e pequenos choques nos 4 membros para testar os nervos; será necessária biópsia do músculo que é um pequeno corte feito no braço, com anestesia local, para avaliar como está o seu músculo. Estes exames são fundamentais para o seu diagnóstico, independente de fazer parte desde estudo ou não e só serão realizados caso ainda não tenha sido feito anteriormente para seu diagnóstico.

A consulta médica será realizada no Centro de Atendimento ao portador de HTLV, e os exames necessários serão realizados na EBMS e na Fiocruz.

Esse estudo não te dará nenhum gasto ou ganho financeiro. Os benefícios de participar do estudo é que você saberá com precisão que tipo de doença muscular o HTLV-1 lhe dá, melhor guiar seu tratamento, além de fornecer dados para preparação de programas de tratamentos adequados a pacientes com polimiosite.

Você poderá obter as informações que quiser e poderá desistir da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. O seu nome de será preservado e todos os resultados serão usados apenas para fins científicos ou didáticos.

Apesar de não previstos, se o(a) Sr(a) sofrer qualquer dano relacionado ao estudo, terá direito à assistência integral. Essa assistência será coberta pela equipe de pesquisa do estudo. Além disso, qualquer indenização que se faça necessária será fornecida de acordo com as leis e resoluções aplicáveis no Brasil.

Caso você tenha dúvidas pode perguntar ou entrar em contato com a equipe de pesquisadores do Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho, Av. Dom João VI 256, Brotas. CEP.: 41.830-465 - bgalvao@bahiana.edu.br. - (71)3276-8275. Adriele Ribeiro França Viriato - Av. Dom João VI, 256, Brotas. CEP.: 41.830-465 – (71)98119-5060. Comitê de Ética em Pesquisa - Av. D. João VI, 275, PAV II 2º Andar, Brotas – CEP.: 40.290-000 - [cep@bahiana.edu.br](mailto:cep@bahiana.edu.br) - (71)3276-8225 ou (71) 32768200.

Salvador, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018

**Pesquisador responsável**

\_\_\_\_\_

Adriele Ribeiro França Viriato

Caso aceite participar, você deverá assinar ao final do documento e rubricar a página anterior. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, para tirar dúvidas sobre o projeto e de sua participação em qualquer momento.

\_\_\_\_\_ **(nome por extenso do participante da pesquisa)**  
declaro que li esse termo, os pesquisadores tiraram todas as minhas dúvidas e aceito, voluntariamente, com minha assinatura abaixo, participar desta pesquisa.

Esse termo será assinado em duas vias, sendo uma entregue ao participante da pesquisa e outro ficará sob a guarda do pesquisador por um período de 05 anos.

Assinatura do voluntário: \_\_\_\_\_

Assinatura Datiloscópica

**Apêndice B - Instrumento para coleta de dados - Ficha de Rotina da Consulta de Neurologia Ambulatório do Centro de HTLV**

**FICHA DE NEUROLOGIA - CENTRO DE HTLV**

**Nome:**

**Registro:**

	<b>Idade:</b>		<b>Sexo:</b>	<b>M</b>
--	---------------	--	--------------	----------

**F**

**Naturalidade:**

	<b>Procedência:</b>
--	---------------------

**Profissão:**

	<b>Estado Civil:</b>
--	----------------------

**História da doença atual:**

**Antecedentes:**

**Exame Físico:**

**A) Funções cognitivas:**

**B) Nervos cranianos:**

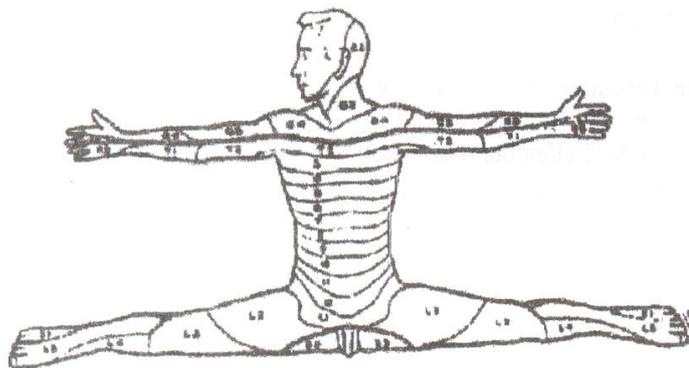
--

**C) Força muscular (graduar de 0 a 5)**

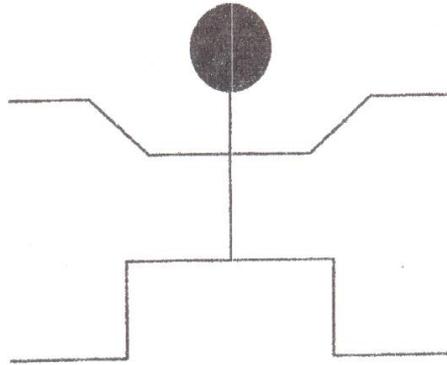
	Direita	Esquerda
Flexão de antebraço		
Extensão de antebraço		
Flexão de perna		
Extensão de perna		
Flexão de coxa		

**D) Sensibilidade**

1) Dolorosa (preencher esquema)



2) Cinético-postural: \_\_\_\_\_



<b>E) Reflexos (graduar de 0 a 4+)</b>		
	<b>Dir</b>	<b>Esq</b>
<b>Babinski</b>		
<b>Hoffman</b>		

#### **F) Escala de Osame**

<b>F) Escala de Osame:</b>	
0.	Corre e anda normalmente
1.	Marcha nonnal, corre devagar
2.	Marcha anormal, cambaleante ou espástica, ainda incapaz de correr
3.	Marcha anormal, incapaz de correr
4.	Necessita de suporte de uma mão para andar
5.	Necessita de suporte de duas mãos para andar
6.	O anterior e só consegue deambular no máximo 10m
7.	O anterior e só consegue deambular no máximo 05m
8.	Incapaz de deambular, engatinha usando mãos e joelhos
9.	O anterior, só que arrasta usando força dos braços

10.	Não anda ou engatinha, mas move..se no leito sem auxílio
11.	Não vira.se sem auxílio, move apenas dedos dos pés.
12.	Completamente paralisado.

**G) Escala de Kurtzke:**

0.	Paciente sem achados neurológicos
1.	Sinais mínimos, sem sintomas
2.	Mínima Incapacidade funcional
3.	Incapacidade moderada, embora de deambule independente e esteja capacitado para o trabalho
4.	Incapacidade grave, capacidade diminuída para o trabalho, embora ainda deambule independente e seja auto-suficiente
5.	Incapacidade para o trabalho, só anda distâncias reduzidas
6.	Utiliza apoio para andar (pessoas ou 6rtese)
7.	Restrito a cadeira de rodas
8.	Restrito ao leito, movimenta os braços
9.	Totalmente incapaz

**Diagnóstico:**

HAM/TSP ( ) Polineuropatia ( ) Radiculopatia ( ) Outros ( )

**Condutas:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Data:** / /

**Examinador:** \_\_\_\_\_

## ANEXOS

### Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Prevalência de Polimiosite em portadores de HTLV-1  
**Pesquisador:** Bernardo Galvão Castro Filho  
**Área Temática:**  
**Versão:** 3  
**CAAE:** 70078517.6.0000.5544  
**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências  
**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.608.671

##### Apresentação do Projeto:

No resumo, o pesquisador destaca considera que o tema deste estudo é a “relação entre o vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) e a polimiosite”. No mundo o HTLV-1 infecta de 10 a 20 milhões de pessoas e é o agente causal das seguintes patologias: paraparesia espástica tropical (TSP/HAM ou HAM/TSP), linfoma de células T do adulto (LTA), Dermatite Infecciosa (DI) e Uveíte associada ao HTLV-1 (UAH). O HTLV-1 também pode estar relacionado a Miopatias (7-9).

A relação do HTLV-1 com miopatia inflamatória foi primeiro notada em estudos epidemiológicos no Japão e na Jamaica, onde o HTLV-1 é endêmico.

O Centro de HTLV(CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública(EBMSP) destaca-se como referência para o atendimento aos portadores de HTLV-1 e neste contexto podem ser analisadas diversas manifestações do HTLV-1 inclusive quadros musculares. Busca-se definir a prevalência de polimiosite em pacientes infectados pelo HTLV-1 matriculados no CHTLV da EBMSP e descrever no ponto de vista

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275  
**Bairro:** BROTAS **CEP:** 40.290-000  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.608.671

clínico, laboratorial, neurofisiológico e anatomopatológico os casos prevalentes.

**Objetivo da Pesquisa:**

O pesquisador destaca os seguintes objetivos:

Objetivo Primário:

1. Determinar a prevalência de polimiosite em paciente infectados pelo HTLV-1 no CHTLV da EBMSP.

Objetivo Secundário:

2. Descrever dos pontos de vista clínico, laboratorial, neurofisiológico e anatomopatológico os casos prevalentes.

Comentário ético: dado aos objetivos indicados, nenhuma restrição ética para nota ou saneamento

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Hematomas leves por coleta de sangue.

Dor leve para realização de eletroneuromiografia e biopsia muscular.

Benefícios:

Fornecer dados de prevalência de polimiosite em pacientes infectados por HTLV-1 matriculados no CHTLV, Salvador, Bahia, não havendo estudo desta natureza no estado da Bahia.

Chamar atenção para ocorrência de doenças neuromusculares em pacientes infectados por HTLV-1.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo descritivo de prevalência de caráter exploratório, ambispectivo.

Os pacientes para pesquisa serão selecionados no CHTLV da EBMSP através da análise de prontuários de pacientes atendidos no período de julho de 2015 a dezembro de 2016. No período de julho de 2015 a outubro de 2016, 361 pacientes foram avaliados por médico neurologista através de ficha padronizada (anexo) e foram identificados 2 pacientes com suspeita diagnóstica de miopatia serão convidados a participar do estudo. Até

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.608.671

então a prevalência estimada seria de 0,55%. No período de janeiro de 2017 a setembro de 2018 os pacientes serão selecionados através de avaliação neurológica padronizada realizada por neurologista habilitado no CHTLV como já é realizado rotineiramente no CHTLV. Pacientes que apresentarem ao exame fraqueza muscular de padrão proximal, marcha em bascula e/ ou outros achados que sugiram fenótipo de miopatia serão

convidados a participar do estudo e assinar o TCLE.

Todos os pacientes selecionados farão exames complementares para diagnosticar e melhor caracterizar a doença. Os exames laboratoriais incluirão CPK, TGO, TGP, LDH, FR, FAN , Anti Jo1. A eletroneuromiografia (ENMG) de quatro membros será realizada em todos os pacientes.

Todos os pacientes serão submetidos a biópsia muscular, visto esta ser ferramenta imprescindível para diagnóstico e definição terapêutica. Outros exames complementares e avaliação reumatológica poderão ser solicitados conforme necessidade de cada caso.

Os pacientes para estudo serão selecionados através de avaliação neurológica padronizada conforme ficha clínica em anexo. Os exames laboratoriais demandados serão coletados e analisados no Ambulatório Docente- Assistencial da Bahiana (ADAB); A coleta será realizada no mesmo turno em que houver consulta neurológica agendada. CPK, TGO, TGP, LDH, FAN e Anti Jo-1 serão analisados por automação; FR será pesquisado por aglutinação e FA por microscopia. A ENMG será realizada na EBMSM por médico neurologista capacitado.

A biópsia muscular será realizada por médico neurologista habilitado e o material biopsiado será avaliado por patologista, tais procedimentos serão realizados na Fiocruz, Bahia.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados com correção a partir do Parecer Consubstanciado anterior.

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.290-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.608.671

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após reanálise embasada na Res. 466/12 do CNS e documentos afins, tendo sido sanadas pendências anteriormente assinaladas referentes ao TCLE, atenuação dos riscos, cronograma e benefícios, este projeto encontra-se passível de execução.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

**XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL**

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Cronograma	crono_2.docx	19/04/2018 09:13:48	Roseny Ferreira	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	17/11/2017 10:14:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto17112017.docx	17/11/2017 10:14:18	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta.docx	17/11/2017 10:08:54	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_833758.pdf	23/08/2017 09:24:45		Aceito
Folha de Rosto	20170616083134829_0001.pdf	20/06/2017	Bernardo Galvão	Aceito

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.290-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 2.608.671

Folha de Rosto	20170616083134829_0001.pdf	11:47:45	Castro Filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	20170616164317293_0001.pdf	16/06/2017 16:44:43	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo.docx	15/05/2017 13:27:57	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCLE.docx	15/05/2017 13:27:18	Bernardo Galvão Castro Filho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 19 de Abril de 2018

---

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

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br