



CURSO MEDICINA

MAURÍCIO CAMPOS E SILVA DIAS

**PREVALÊNCIA DE UVEÍTE EM PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA HTLV-1:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador - Bahia
2021**

MAURÍCIO CAMPOS E SILVA DIAS

**PREVALÊNCIA DE UVEÍTE EM PACIENTES SOROPOSITIVOS PARA HTLV-1:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Daniele Piai Ozores
Co-orientadora: Regina Helena Rathsam Pinheiro

**Salvador - Bahia
2021**

RESUMO

Introdução: Nas últimas décadas, a associação entre uveíte e a infecção pelo Vírus T-linfotrófico Humano (HTLV-1) foi tão relevante que a Uveíte Associada ao HTLV (UAH) foi reconhecida como uma nova entidade clínica específica. Entretanto, a prevalência desta doença não é muito bem estabelecida na literatura com acurácia.

Objetivo: Fazer uma revisão sistemática sobre a prevalência de uveíte e suas características em pacientes soropositivos para HTLV-1. **Métodos:** foram incluídos trabalhos que coletaram dados o suficiente para calcular a prevalência de uveíte em uma amostra de soropositivos. Foram excluídos revisões sistemáticas ou narrativas sobre o tema, assim como os estudos que avaliam apenas prevalência de soropositivos para HTLV-1 em uma amostra de pacientes com uveíte. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados PubMed e Scielo, através da estratégia de busca “(HTLV-I Infections OR HTLV-I OR HTLV-1 OR HTLV) AND uveitis AND prevalence”. A qualidade dos artigos foi avaliada de acordo com o Newcastle-Ottawa Scale (NOS), adaptado para estudos transversais. **Resultados:** um total de 96 artigos encontrados a partir das ferramentas de busca, mas apenas 6 estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. As prevalências encontradas foram de 1,61% (2019, Argentina), 2,85% (2009, Brasil), 1,90% (2006, Brasil), 14,50% (2002, França), 2,78% (2000, Brasil) e 2,85% (1999, Brasil). Alguns estudos realizaram testes sorológicos para diferentes doenças, como toxoplasmose, sífilis e HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), mas não cada um deles. A maioria dos artigos continham erros na metodologia, o que resultou em uma baixa pontuação no NOS (um artigo com 3/10 pontos, três artigos com 4/10 pontos e dois artigos com 6/10).

Discussão: muitos dos estudos calcularam a prevalência de soropositivos para HTLV-1 em uma amostra de pacientes com uveíte, mas poucos calcularam a prevalência de pacientes com uveíte em uma amostra de soropositivos, levando a poucos estudos incluídos na revisão sistemática. Uma quantidade ainda menor de estudos fizeram diagnóstico diferencial para outras etiologias de uveítes, o que cria um obstáculo para compreender com acurácia a prevalência de UAH, uma entidade clínica específica. Dessa forma, mostra-se necessário uma investigação da associação entre uveíte e HTLV.

Palavras-chave: Uveíte. HTLV-1. Prevalência.

ABSTRACT

Introduction: In recent decades, an association between human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection and uveitis was so relevant that HTLV-associated uveitis (HUA) was recognized as a new specific clinical entity. However, the prevalence of this disease is not well established or accurate in the literature. **Objective:** To describe the prevalence of uveitis and its characteristics in HTLV-1 seropositive patients. **Methods:** were included in this review studies that collected enough data to calculate the prevalence of uveitis in a sample of seropositives. Other systematic or narratives reviews were excluded, as well as studies that assessed the prevalence of HTLV-1 positives in a sample of patients with uveitis. The search was performed in PubMed and Scielo databases, and the search strategy used was "(HTLV-I OR HTLV-II OR HTLV-1 OR HTLV infections) AND uveitis AND prevalence". The quality of the articles was evaluated from according to the Newcastle-Ottawa Scale (NOS), adapted for cross-sectional studies. **Results:** a total of 96 articles were found from the search tools, but only 6 were included by the inclusion and exclusion criteria. The prevalences found were 1.61% (2019, Argentina), 2.85% (2009, Brazil), 1.90% (2006, Brazil), 14.50% (2002, France), 2.78% (2000, Brazil) and 2.85% (1999, Brazil). Some studies tested the patients for Other diseases, such as toxoplasmosis, HIV (human immunodeficiency virus) and syphilis, but not all of the studies. Most articles had mistakes in methodology, which resulted in low NOS rating (one article with 3/10 points, three articles with 4/10 points, and two articles with 6/10). **Discussion:** there's a lot of studies that calculated the prevalence of HTLV-1 seropositives in a sample of uveitis patients, but not much that calculated the prevalence of uveitis patients in a sample of seropositives. Even less studies tested the patients for other etiologies for uveitis to construct a differential diagnosis, which creates an obstacle to accurately understand the prevalence of UAH (HTLV-associated uveitis), a specific clinical entity.

Keywords: Uveitis. HTLV-1. Prevalence.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HTLV-1	Vírus T-linfotrófico humano-1
UAH	Uveíte associada ao HTLV-1
ATLL	Leucemia/linfoma de células T do adulto
HAM/TSP	Mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
NOS	Newcastle-Ottawa Scale

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVO	9
2.1	Geral	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	UVEÍTE	10
3.2	INFECÇÃO POR HTLV-1	10
3.3	MANIFESTAÇÕES OCULARES DO HTLV-1	10
3.4	UVEÍTE ASSOCIADA AO HTLV-1	10
4	METODOLOGIA	12
4.1	PROTOCOLO PRISMA	12
4.2	TIPO DE ESTUDO	12
4.3	DESCRITORES E BASE DE DADOS	12
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	12
4.5	COLETA DE DADOS	13
4.6	QUALIDADE DOS ESTUDOS	13
4.7	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	14
4.8	ASPECTOS ÉTICOS	14
5	RESULTADOS	15
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	15
5.2	ANÁLISE DOS ESTUDOS	17
5.3	ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	22
6	DISCUSSÃO	23
7	CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS	26
	ANEXO	29

1 INTRODUÇÃO

O HTLV (vírus T-linfotrópico humano) é um retrovírus que infecta cerca de 5-10 milhões de pessoas mundialmente.¹ Os portadores de HTLV-1 costumam apresentar diferentes manifestações, como leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP).² Nas últimas décadas, percebeu-se que muitos pacientes com uveítes sem etiologia definida eram portadores do vírus HTLV-1, e a Uveíte Associada ao HTLV-1 (UAH) foi reconhecida como uma doença específica, que compõe o grupo de manifestações do vírus.³

A UAH geralmente se manifesta como visão embaçada ou nublada (baixa acuidade visual) e moscas volantes,⁴ o que pode trazer prejuízos para a rotina do paciente e prejudicar sua qualidade de vida. Entretanto, essas manifestações surgem de maneira insidiosa e muitos pacientes não apresentam queixas nos estágios iniciais, o que dificultava o diagnóstico, que é por exclusão de outros diagnósticos como toxoplasmose, sífilis e HIV, por exemplo.⁵

Atualmente, há muitos estudos sobre a prevalência de soropositivos em uma amostra de pacientes já diagnosticados com uveítes,^{3,6} principalmente no Japão, um país de elevada prevalência de HTLV-1. Entretanto, são poucos os que investigam o oposto, ou seja, a prevalência de uveíte em uma amostra de soropositivos. Um desses estudos, realizado na Martinica, apresentou uma taxa de 14,50%,⁷ que é consideravelmente mais elevada que a taxa encontrada em outras regiões, que costuma ser menor que 3%, como no Brasil.^{8,9}

Essa inconsistência na literatura quanto à prevalência de uveíte em portadores de HTLV-1 levanta o questionamento se realmente os estudos apresentados foram planejados e executados com qualidade e são capazes de representar a população-alvo. Dessa forma, é muito relevante uma busca sistematizada pela literatura para descrever todos os estudos publicados sobre a prevalência de uveíte em portadores do vírus HTLV-1 em qualquer lugar do mundo e conhecer o perfil dessa em diferentes populações.

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Fazer uma revisão sistemática sobre a prevalência de uveíte e suas características em pacientes soropositivos para HTLV-1.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Uveíte

A uveíte é caracterizada pela inflamação das úveas (íris, corpo ciliar e retina). As etiologias mais comuns de uveítes são HTLV-1, sarcoidose, toxoplasmose, toxocaríase, herpes simples, herpes zoster, citomegalovírus, tuberculose e outras.¹⁰

3.2 Infecção por HTLV-1

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus descoberto capaz de causar uma patologia humana. Entretanto, 90% das pessoas permanecem em infecção assintomática e apenas 10% desenvolvem manifestações ou complicações.¹¹ A infecção é considerada endêmica no sul do Japão, na Jamaica, em alguns países na África e o Brasil.¹² Suas principais manifestações são o HAM/TSP e o ATLL.

Para o diagnóstico de HTLV, são necessários testes de triagem e testes confirmatórios, sendo os métodos mais usados o ELISA (reação imunoenzimática) e o *western blot*¹³. Em pacientes recém-diagnosticados com HTLV-1, as queixas neurológicas e artralgia são bastante frequentes¹⁴.

3.3 Manifestações oculares do HTLV-1

Nas últimas décadas, foi percebido uma relação entre a infecção por HTLV-1 e diversas manifestações oculares¹⁵. Pacientes infectados costumam apresentar uveíte, Ceratoconjuntivite Seca, ceratite intersticial, Neurite Óptica e Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATLL). Nos pacientes que apresentam uveíte, opacidade vítrea, vasculite retiniana e exsudato algodonoide aparentemente de origem idiopático, o HTLV-1 é uma possível etiologia a ser investigada¹⁶.

3.4 Uveíte associada ao HTLV-1

A hipótese de que a infecção por HTLV-1 poderia ser mais uma das etiologias da uveíte foi fortalecida quando percebeu-se que 40 a 41% dos pacientes com uveíte de etiologia não definida eram soropositivos^{3,17}, sendo descrita uma nova

entidade clínica chamada Uveíte Associada ao HTLV-1 (UAH). Em 2017, foi publicado um estudo japonês que afirmou uma prevalência de portadores de HTLV-1 de 17,1% dentre os pacientes com uveítes¹⁸ no Japão, um país com elevada prevalência da infecção por HTLV-1, com cerca de 1,2 milhão de habitantes infectados¹⁹. Outro dado que reforça que a uveíte é uma consequência direta da infecção por HTLV-1 é a elevada carga viral no humor vítreo nos pacientes com uveíte sem etiologia definida²⁰.

Nos pacientes com uveíte associado ao HTLV-1, a uveíte intermediária está presente em 51%, a uveíte anterior está presente em 38.2% e a uveíte posterior em 5,4%, afetando com maior chance mulheres acima de 40 anos²¹. O início súbito de moscas volantes e visão embaçada geralmente indicam uma uveíte intermediária, bastante comum na UAH²².

O diagnóstico é baseado na presença de uveíte em pacientes com sorologia positiva para HTLV-1 e na exclusão de outras etiologias, sendo importante o diagnóstico diferencial²³. Uma vez diagnosticada, a uveíte associada ao HTLV-1 pode ser tratada com uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos, e os corticoides intravítreos tem ótimo resultado no desmame na terapia sistêmica²³. Entretanto, costuma haver recidiva em mais de 60% dos pacientes²⁴.

A prevalência UAH no Brasil foi pouco descrita nos últimos anos. Um estudo realizado em São Paulo, em 1999, afirmou que 2,85% dos portadores do HTLV-1 apresentavam uveítes⁸, e, em 2006, outro trabalho brasileiro relatou que UAH foi encontrada em 1.9% dos pacientes assintomáticos²⁵, o que ratifica a importância da investigação em pacientes que chegam ao ambulatório sem as queixas características, mas que necessitam de tratamento.

No Brasil, a cidade de Salvador merece destaque por uma prevalência de infecção por HTLV-1 de 1,7%, sendo considerada a mais alta taxa de infecção pelo vírus no país, e prevalência de UAH na população infectada é de 2,8%⁹. Pacientes com HAM/TSP tendem a ter uma prevalência de uveíte maior, podendo chegar a 7,6%²⁶.

4 METODOLOGIA

4.1 Protocolo PRISMA

O protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) adaptado para revisões de estudos transversais foi utilizado como guia para escrita deste trabalho.

4.2 Tipo de Estudo

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática sem metanálise de estudos sobre a prevalência de uveíte em pacientes soropositivos para HTLV-1, publicados em qualquer período.

4.3 Descritores e base de dados

A busca de estudos foi realizada através da base de dados PubMed, Scielo e Cochrane, por meio da combinação dos descritores “uveitis”, “prevalence” e algumas variações para “HTLV-1” encontradas na lista de descritores do MeSH e DECS: “HTLV Infections”, “HTLVI” e “HTLV”. Para ampliação de artigos identificados, foi utilizado “OR” entre as variações para o descritor HTLV-1 e “AND” para adicionar os descritores restantes, seguindo o modelo de busca “(HTLV-I Infections OR HTLV-I OR HTLV-1 OR HTLV) AND uveitis AND prevalence”.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos neste trabalho, os estudos identificados deveriam conter dados primários da prevalência de uveíte em diferentes populações, e deveria ter como amostra pacientes soropositivos para HTLV-1, para que possa ser identificada a prevalência de uveíte dentre os pacientes com HTLV-1. Foram excluídos desde trabalho revisões sistemáticas e narrativas e os estudos que avaliam apenas a prevalência de sorologia positiva para HTLV-1 dentre uma amostra de pacientes já com uveíte.

4.5 Coleta de dados

Um único autor coletou os seguintes dados de cada estudo: título, autores, ano de publicação, revista de publicação, local da coleta dos dados, país, tamanho da amostra, critérios para seleção de amostra, subgrupos da amostra, sexo, idade, quantidade de diagnóstico de uveítes, tipos de uveítes destes pacientes (anterior, intermediária, posterior ou pan-uveíte) e lateralidade (unilateral ou bilateral), diagnósticos de doenças associadas. O programa Excel versão 2110, do pacote Office 365, foi utilizado para organização dos estudos encontrados sendo separados por ordem de publicação, nome e link os estudos das respectivas bases dados.

4.6 Qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade dos artigos foi feita através da Newcastle-Ottawa Scale (NOS), um questionário criado para estudos de coorte, mas que foi adaptado para estudos transversais. O NOS é uma escala composta por sete critérios, cada um deles valendo um ou dois pontos, e divididos nos grupos Seleção, Comparabilidade e Desfecho. A versão adaptada está disponível do Anexo A.

O primeiro critério (Representatividade da amostra) garantiu ao estudo um ponto se houve randomização no grupo de soropositivos ou se representa de alguma forma a população-alvo de soropositivos. O estudo não recebeu esse ponto se o grupo foi selecionado por conveniência (pacientes de um centro de referência para a doença) ou se não houve descrição da origem dos pacientes. O segundo critério (tamanho da amostra) dará um ponto para aqueles estudos que apresentaram cálculo amostral e tiveram amostra satisfatória. O terceiro critério diz respeito aos não respondentes, taxa de recrutamento insatisfatória ou se não houve dados sobre os pacientes contactados.

O quarto critério (verificação de exposição) forneceu até dois pontos se os dados foram coletados apenas por registros de vacina, prontuários clínicos e outros documentos. O quinto critério (comparabilidade) também ofereceu até dois pontos para os estudos para aqueles que trouxeram diferentes grupos de desfecho e que os randomizaram para controlar os vieses de confusão. O sexto critério (avaliação do desfecho) diz respeito aos testes laboratoriais utilizados. Os estudos receberão um ponto caso utilizem testes laboratoriais validados e com resultados objetivos. Os

que não descreveram qual método utilizados para os teste laboratoriais não receberam pontos. O sétimo e último critério vale apenas um ponto e diz respeito à análise estatística do trabalho. Os estudos os quais os testes não foram adequados, foram incompletos ou nem realizados não receberam a pontuação.

Todos os critérios, somados, totalizam dez pontos, e a qualidade de cada estudo foi avaliada de acordo com a classificação: estudo não satisfatório (zero a quatro pontos), estudo satisfatório (cinco ou seis pontos), bom estudo (sete ou oito pontos), excelente estudo (nove ou dez pontos).

4.7 Análises estatísticas

As medidas de prevalência foram calculadas em percentual (%), sendo considerado como numerador a quantidade de pacientes com diagnóstico de uveíte e denominador total de pacientes soropositivos da amostra. A média de idade e desvio padrão foram coletados dos estudos e descritas neste trabalho, não havendo análise estatística sobre estes dados obtidos. A proporção entre os pacientes do sexo masculino e do sexo feminino foi calculada através da divisão da quantidade de homens dos estudos (numerador) pela quantidade de mulheres no estudo (denominador).

4.8 Aspectos éticos

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática, portanto é realizada com uso de dados já publicados e prescinde de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

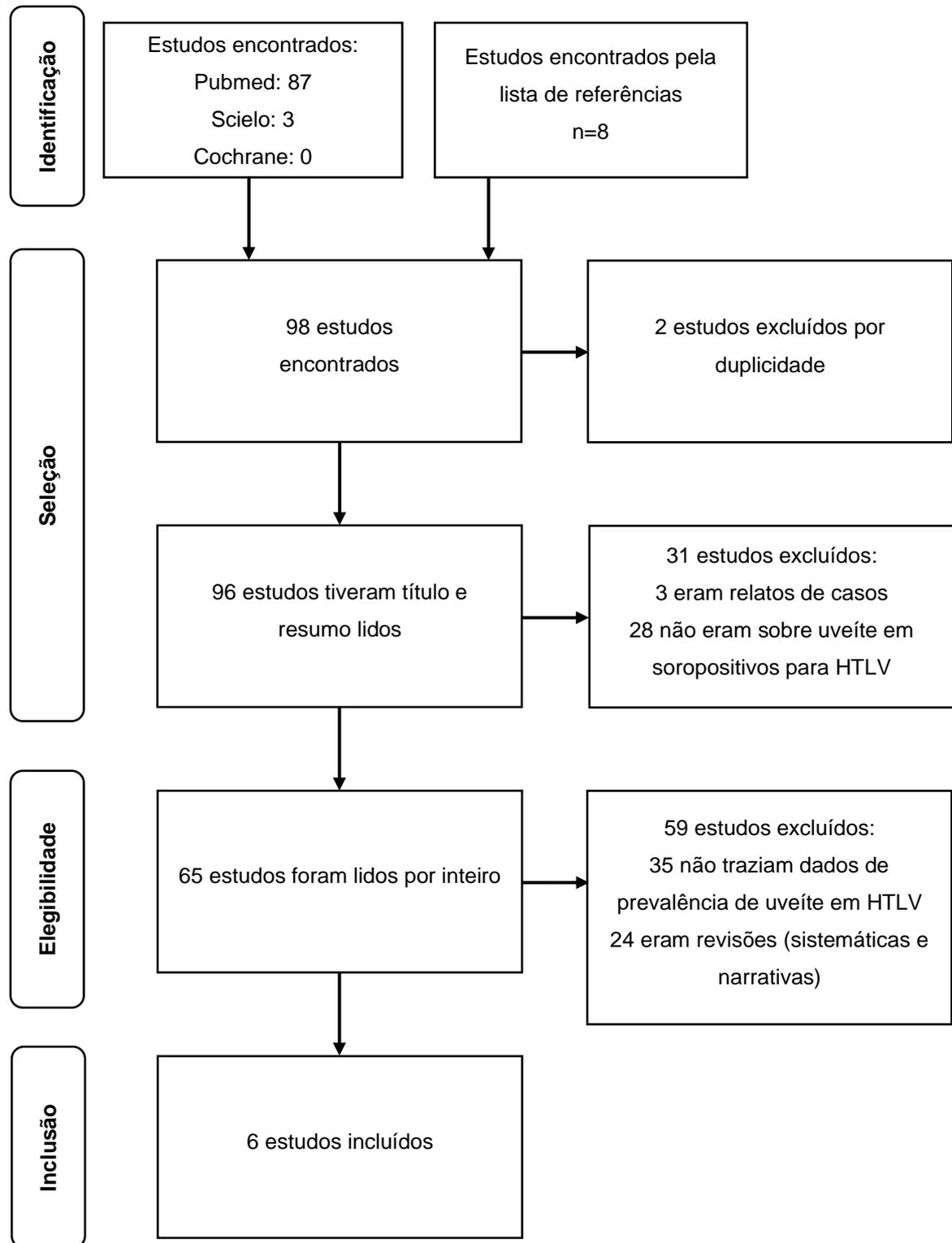
5 RESULTADOS

5.1 Seleção dos estudos

Através da utilização das estratégias de busca manual, foram encontrados 90 estudos na base de dados PubMed e Scielo e 8 estudos adicionais através da lista de referências dos artigos já encontrados. Nenhum artigo foi encontrado na base de dados Cochrane. Havia apenas dois artigos duplicados, que foram excluídos deste trabalho. Os 96 artigos restantes tiveram seu título e seu resumo (abstract) lidos, sendo possível eliminar 31 destes: três eram relatos de caso, não havendo, portanto, taxas de prevalência, e 28 eram estudos que sobre o HTLV que não tinham como objetivo estudar a população com uveíte. Os 65 estudos que pareciam ter os dados desejados foram lidos por inteiro, sendo que nove revisões sistemáticas e 15 revisões narrativas foram identificadas e eliminadas deste trabalho. 35 estudos foram excluídos após a leitura integral por não apresentarem as taxas de prevalência adequadas, seja por estudarem prevalências de outras manifestações do HTLV-1 ou por investigarem a taxa de sorologia positiva em pacientes já com diagnóstico de uveíte, o que não abarca a proposta deste trabalho.

Ao final da leitura, seis artigos foram escolhidos segundo os critérios de elegibilidade e foram analisados. O protocolo de seleção dos estudos descrito anteriormente está representado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de identificação, seleção e análise de artigos para revisão sistemática



Fonte: Elaborada pelos autores (adaptado do PRISMA).

5.2 Análise dos estudos

De um total de seis estudos incluídos nesta revisão, foram encontrados quatro estudos brasileiros de diferentes regiões, como Salvador⁹, Belo Horizonte²⁵, Rio de Janeiro¹⁶ e São Paulo⁸, e outros dois estudos provenientes de outros países, como Argentina²⁷ e Martinica (Departamento da França)⁷. Apenas um estudo apresentou uma amostra menor que 100 pessoas, com apenas 72 participantes na pesquisa¹⁶, e os outros estudos tiveram amostras que variavam entre 124 e 400 participantes. A forma de encontrar pacientes para a amostra dos estudos também foi semelhante, pois muitos pesquisadores utilizaram dados de bancos de doação de sangue ou de um centro médico de referência.

Todos os estudos tiveram ao menos dois subgrupos de participantes: um subgrupo de pacientes soropositivos assintomáticos e outro subgrupo de soropositivos com, ao menos, uma manifestação clínica típica, como ATLL, HAM/TSP e uveítes. Apenas dois estudos^{8,25} trouxeram um grupo controle, com paciente que fizeram a sorologia para HTLV-1 e resultado negativo. Quanto à idade dos pacientes, a maioria envolvia pacientes entre 30 e 50 anos. O sexo feminino foi o mais prevalente na maioria dos estudos^{7,9,25,27} quase sempre superando o sexo masculino. Houve apenas um estudo que teve uma taxa menor de mulheres em relação a de homens, determinando uma proporção sexo masculino:feminino (M:F) de 1,67¹⁶, que um valor é bem elevado em relação ao descrito usualmente na literatura. Outro estudo com proporção M:F interessante é o realizado por Yamamoto et al., que apresentou quase 1:1. As características gerais do estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características gerais dos estudos (n=6) e características demográficas dos pacientes com HTLV-1

Autor/ano	Local/país	Tamanho da amostra do estudo	Subgrupos e suas amostras	Idade dos pacientes	N de pacientes sexo masculino:feminino (proporção)
Pineda <i>et al.</i>, 2019	Buenos Aires e San Salvador de Jujuy-jujuy, Argentina	124	Assintomáticos (n=102); sintomáticos com ATLL, HAM/TSP e uveíte (n=22)	35 (30-49)* para assintomáticos 53 (39-56)* para sintomáticos	45:79 (0,57)
Rathsam-Pinheiro <i>et al.</i>, 2009	Salvador, Brasil	140	Assintomáticos (n=90); sintomáticos com HAM/TSP (n=50)	47,5 (±14,9)**	49:91 (0,54)
Pinheiro <i>et al.</i>, 2006	Belo Horizonte, Brasil	317	Soronegativos (n=55); assintomáticos soropositivos (n=207); sintomáticos com HAM/TSP (n=55)	38,6 (18-61)* para assintomáticos 54,2 (26-87)* para sintomáticos	117:145 (0,80)
Merle <i>et al.</i>, 2002	Martinica, França	200	Assintomáticos (n=77); sintomáticos com HAM/TSP (n=123)	57,91(±14,2)**	67:133 (0,50)
Soares <i>et al.</i>, 2000	Rio de Janeiro, Brasil	72	Assintomáticos (n=55); Sintomáticos com HAM/TSP (n=17)	53,83 (29-74)*	45:27 (1,67)

Yamamoto et al., 1999	São Paulo, Brasil	400	Soronegativos (n=105) Assintomáticos (n=105) Pacientes com uveíte prévia (n=190)	25 pacientes de 0-19 anos 191 pacientes de 20-39 anos 184 pacientes ≥40 anos	197:203 (0,97)
------------------------------	-------------------	-----	----------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------------

Fonte: Elaborada pelos autores. * Idade média (idade mínima - idade máxima). ** Idade média (desvio padrão).

Conforme os objetivos do estudo, foi feita a análise das uveítes nesses pacientes soropositivos, para que fosse calculada a prevalência. Alguns estudos apresentavam uma população controle, e esses pacientes precisavam ser desconsiderados para o cálculo de prevalência de uveíte em portadores de HTLV-1. Apenas as amostras dos pacientes soropositivos, sejam assintomáticos ou sintomáticos, foram utilizadas no cálculo como denominador. A prevalência de uveíte se manteve na faixa entre 1% e 3%, com exceção do estudo realizado na Martinica⁷, que apresentou uma taxa de 14,5%, valor consideravelmente mais elevada que as demais.

A maioria dos estudos fez menção ao tipo de uveíte encontrado nos pacientes, sendo os mais comuns uveíte intermediária, anterior e pan-uveítes, quando há acometimento de praticamente todas as regiões da úvea. Entretanto, dois estudos^{8,27} não informaram os tipos de uveítes dos pacientes presentes no estudos. Um dado quase não explorado pelos artigos era quanto à lateralidade da uveíte, não sendo possível coletar muitas informações se a uveíte nos pacientes com HTLV-1 costumam afetar ambos os olhos ou apenas um deles. Somente o artigo da Martinica, que tinha a maior amostra de pacientes com uveítes, descreveu que 16 dos 29 pacientes apresentaram uveíte bilateral, enquanto os 13 restantes apresentaram alterações em apenas um dos olhos (uveíte unilateral).

Apenas quatro dos seis estudos realizaram alguns testes sorológicos para fazer diagnóstico diferencial e identificar outras possíveis etiologias para uveíte, como toxoplasmose, sífilis, HIV, citomegalovírus e outras patologias que podem interferir na estatística. Esses e outros dados podem ser encontrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Características dos pacientes com uveíte e taxa de prevalência de uveíte em soropositivos

Autor/ano	Amostra de soropositivos para HTLV-1	Nº de pacientes com uveíte	Tipos de uveítes	Lateralidade de uveíte	Diagnóstico diferencial realizado	Prevalência (uveíte/soropositivos para HTLV-1)
Pineda et al., 2019	124	2	Não informado	Não informado	Não informado	1,61%
Rathsam-Pinheiro et al., 2009	140	4	2 uveítes intermediárias 2 pan-uveítes	Não informado	Toxoplasmose, sífilis, citomegalovírus, HIV, sarcoidose, doença de Behçet e tuberculose	2,85%
Pinheiro et al., 2006	262	5	5 uveítes intermediárias	Não informado	Não informado	1,90%
Merle et al., 2002	200	29*	20 uveítes anteriores 26 uveítes intermediárias 10 pan-uveítes	16 bilateral 13 unilateral	Espondilite anquilosante, síndrome de Reiter, artrite reumatoide sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet, tuberculose, sífilis, leptospirose, herpes simples, herpes zoster e citomegalovírus	14,50%
Soares et al., 2000	72	2	2 uveítes anteriores	Não informado	Toxoplasmose, sífilis, HIV, tuberculose e triagem para outras doenças não especificadas	2,78%
Yamamoto et al., 1999	105	3	1 uveíte intermediária 2 não informados	Não informado	Toxoplasmose, HTLV-2, HIV	2,85%

Fonte: Elaborada pelos autores. *Pacientes com múltiplos tipos de uveítes

5.3 Análise da qualidade dos estudos

Todos os artigos foram lidos e pontuados de acordo com a Newcastle-Ottawa Scale (NOS) adaptada para estudos transversais.

Apenas os artigos de Pinheiro *et al.* e Yamamoto *et al.* alcançaram seis pontos de um total de dez, sendo classificados como estudo satisfatório. Os outros artigos, que atingiram três ou quatro pontos, foram considerados como insatisfatórios de acordo com a NOS.

Todos os estudos tiveram perda na qualidade na metodologia, como não ter cálculo amostral, não ter um grupo controle e outros métodos que garantem clareza e acurácia dos resultados publicados. O estudo de 1999, publicado por Yamamoto *et al.*, foi o único a realizar uma randomização por sexo e idade no grupo controle, mas randomização semelhante não foi feita no grupo de soropositivos. Todos os estudos fizeram o teste de X^2 .

Tabela 3 – Qualidade dos estudos (n=6) de acordo com a pontuação Newcastle-Ottawa Scale adaptada para estudos transversais

Autor/ano	Seleção/5★				Comparabilidade/2★	Desfecho/3★		TOTAL ★ NOS
	1	2	3	4		5	6	
Pineda <i>et al.</i> , 2019				★		★★	★	4/10
Rathsam- Pinheiro <i>et al.</i> , 2009				★		★★	★	4/10
Pinheiro <i>et al.</i> , 2006				★	★★	★★	★	6/10
Merle <i>et al.</i> , 2002				★		★★	★	4/10
Soares <i>et al.</i> , 2000				★		★★		3/10
Yamamoto <i>et al.</i> , 1999				★	★★	★★	★	6/10

Fonte: Elaborada pelos autores. 1- representatividade da amostra; 2- tamanho da amostra; 3- não respondente; 4- verificação da exposição (fator de risco); 5- comparabilidade em diferentes grupos ; 6- avaliação do resultado; 7- testes estatísticos

6 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, os artigos sobre prevalência de uveítes em pacientes soropositivos para HTLV foram buscados nas bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane, entre maio e julho 2021, para serem analisados. Por se tratar de uma doença rara, poucos foram os artigos encontrados sobre uveíte associada ao HTLV-1 com a estratégia de busca adotada, e a maioria dos estudos realizados em regiões endêmicas importantes, como Japão, foram excluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Afinal, mesmo havendo muitos trabalhos desse país que relacionam uveíte ao HTLV-1, todos os artigos encontrados ou são relatos de caso, ou calculam a prevalência de soropositivos em uma amostra de pacientes já com diagnóstico de uveíte, sendo, portanto, o inverso desta revisão (uveíte em soropositivos).

Os artigos encontrados nesta revisão são relativamente antigos, publicados há mais de dez anos, com exceção do Pineda et al., de 2019²⁷. Mesmo tratando-se de uma doença rara, não era esperado uma quantidade tão restrita estudos atualizados, o que pode ser um fator que interfira na prevalência. Afinal, uma avaliação mais adequada desses pacientes, principalmente no Brasil, pode identificar uma prevalência mais alta, como já demonstram alguns estudos-piloto.

A maioria das prevalências encontradas de uveíte em soropositivos tiveram valor semelhante, que variaram entre 1,61% e 2,85%. Esse achado reafirma que a infecção por HTLV-1 aumenta as chances de um paciente desenvolver uveítes, já que a prevalência de uveíte na população geral é menor. Por exemplo a taxa de uveíte, seja qual for sua etiologia, é de 0,32% em pacientes atendidos em um hospital oftalmológico em uma cidade do Piauí, no Brasil,²⁸ um valor inferior ao encontrado se houver uma amostra de pacientes soropositivos.

O único estudo que demonstrou uma prevalência que destoava das outras foi o realizado em 2002, na Martinica, que afirmou que 14,5% dos soropositivos tinham o diagnóstico de uveíte⁷. Entretanto, essa taxa alta não deve ser considerada como semelhante à real prevalência na população pois pode ser consequência de um grupo mais susceptível a manifestações do HTLV. Afinal, na amostra do estudo, havia grande quantidade de pacientes com HAM/TSP, já que os pacientes foram incluídos a partir de critérios neurológicos e sintomas oftalmológicos. Esse estudo de 2002 é o único que apresenta um grupo de pacientes com HAM/TSP maior que o

grupo de assintomáticos, assim, espera-se que essa amostra de soropositivos apresentem uma carga viral mais elevada e maior chance de desenvolver uma doença inflamatória ocular²⁰, não sendo possível representar a população geral portanto. Afinal, a prevalência de HAM/TSP em soropositivos é geralmente menor que 5%²⁹.

Os diagnósticos diferenciais foram importantes para excluir outras etiologias de uveíte no paciente e ser possível calcular a prevalência de Uveíte Associada ao HTLV (UAH). Como os testes sorológicos não foram realizados em alguns estudos, não há respaldo suficiente para definir a etiologia da uveíte, o que forma um obstáculo para descrever com acurácia a prevalência de UAH.

A baixa qualidade dos estudos foi um resultado não esperado pelos autores da revisão sistemática. Ao elaborar este trabalho, foi percebido que o cálculo amostral não foi realizado em nenhum dos estudos, e apenas dois deles trouxeram um grupo controle para melhor acurácia dos resultados.^{8,25} Além disso, a maioria dos estudos envolvia uma pequena amostra, e essa amostra era de pacientes selecionados por conveniência em um centro de referência, não representado, portanto, a população geral. Isso reflete uma dificuldade em realizar um estudo maior de uma doença não muito prevalente na população geral, mesmo que em regiões endêmicas. Mais estudos com grupo-controle e multicêntrico, por exemplo, seriam importantes para comparar as taxas descritas, oferecendo maior confiabilidade nos resultados encontrados.

Esta revisão sistemática foi relevante pois mostra que os estudos sobre prevalência de uveíte em pacientes com HTLV-1 são desatualizados e muito deles não apresentam qualidade satisfatória. Não ter abrangido todas as bases de dados existentes foi uma limitação deste trabalho, mas as utilizadas permitiram reconhecer que os estudos realizados até hoje precisam de ajustes na metodologia e que podem dar uma noção da prevalência, embora não representem com completa acurácia a população-alvo, os soropositivos para HTLV-1.

7 CONCLUSÃO

A prevalência de uveíte em soropositivos foi encontrada. Mas a localização limitada dos estudos (apenas dois estudos de regiões endêmicas além do Brasil) não nos permite ter uma noção comparativa mundial.

É válido fazer uma revisão que avalie a prevalência de soropositivos para HTLV-1 em pacientes com uveítes, pois vários foram os estudos encontrados, mas que não puderam ser incluídos segundo os critérios de inclusão e exclusão.

Agora que temos muitos avanços e conhecemos mais a fundo a doença, é válido fazer um novo estudo transversal, com um cálculo atualizado sobre a prevalência de uveíte em uma amostra de soropositivos. Esse estudo deve ser grande, envolvendo mais pacientes, grupo controle, cálculo amostral, para que possa receber uma melhor pontuação na Newcastle-Ottawa Scale e trazer resultados com mais acurácia.

REFERÊNCIAS

1. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012;3(NOV):1–23.
2. Towler H. Retroviruses - A clue to autoimmunity? *Br J Ophthalmol.* 1994;78(3):161–2.
3. HTLV-I Uveitis: A Distinct Clinical Entity Caused by HTLV-I. *Japanese J Cancer Res* [Internet]. 1992; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1582883/>
4. Mochizuki M, Tajima K, Watanabe T, Tamaguchi K. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. *Br J os Ophtalmol* [Internet]. 1994;(78):149–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8123625/>
5. Miyanaga M, Shimizu K, Kawaguchi T, Miyata K, Mochizuki M. A clinical survey of uveitis in HTLV-1 endemic region. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17(5):335–41.
6. Goto K, Sato K, Kurita M, Masuhara N, Iijima Y, Saeki K, et al. The seroprevalence of HTLV-I in patients with ocular diseases, pregnant women and healthy volunteers in the Kanto district, central Japan. *Scand J Infect Dis.* 1997;29(3):219–21.
7. Merle H, Cabre P, Olindo S, Merle S, Smadja D. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):190–5.
8. Yamamoto JH, Segurado AA, Hirata CE, Sampaio MW, Souza EC, Nukui Y, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in Sao Paulo, Brazil. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(4):513–7.
9. Rathsam-Pinheiro RH, Boa-Sorte N, Castro-Lima-Vargens C, Aldir Pinheiro C, Castro-Lima H, Galvão-Castro B. Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2009;42(6):633–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209345/>
10. Lightman S. New entities in uveitis. Vol. 77, *British Journal of Ophthalmology.* 1993. p. 262–3.
11. Alvarez C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Verdonck K. Family aggregation of human T-lymphotropic virus 1-associated diseases: A systematic review. *Front*

- Microbiol. 2016;7(OCT).
12. de Oliveira MS, Hamerschlak N, Chiattonne C, Loureiro P. HTLV-I infection and adult T-cell leukemia in Brazil: an overview. *Sao Paulo Med J*. 1996;114(3):1177–85.
 13. Rosadas C, Brites C, Arakaki-Sánchez D, Casseb J, Ishak R. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrófico de células T humanas (HTLV). *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2021;30(spe1):1–24.
 14. Poetker SKW, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Caskey MF, Carvalho EM, et al. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J Clin Virol*. 2011;51(1):54–8.
 15. Ocular Manifestations and Pathology of Adult T-cell leukemia/lymphoma Associated With Human T-lymphotropic Virus Type 1. *pagepress* [Internet]. 2010;2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21234255/>
 16. Soares RMG, Moraes Júnior HV de. Manifestações oculares observadas em indivíduos infectados por HTLV-I no Rio de Janeiro. *Arq Bras Oftalmol*. 2000;63(4):293–8.
 17. Yoshimura K, Shirao M, Mochizuki M, Araki S, Miyati N. Uveitis associated with human T-lymphotropic virus type I. *Chibret Int J Ophthalmol*. 1992;9(3):14–21.
 18. Takeda A, Ishibashi T, Sonoda KH. Epidemiology of Uveitis, Caused by HTLV-1, Toxoplasmosis, and Tuberculosis; the Three Leading Causes of Endemic Infectious Uveitis in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25:S19–23.
 19. Abrams A, Akahata Y, Jacobson S. The prevalence and significance of HTLV-I/II seroindeterminate Western blot patterns. *Viruses*. 2011;3(8):1320–31.
 20. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol* [Internet]. 2012;3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837757/>
 21. Pinheiro SR, Carneiro-Proietti AB, Lima-Martins M V., Proietti FA, Pereira AA, Oréfice F. HTLV-I/II seroprevalence in 55 Brazilian patients with idiopathic uveitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;29(4):383–4.
 22. Uchida M, Kamoi K, Ando N, Wei C, Karube H, Ohno-Matsui K. Safety of Infliximab for the Eye Under Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infectious Conditions in vitro. *Front Microbiol*. 2019;10(September):1–8.
 23. Relapsing Uveitis due to Human T-lymphotropic Virus Type 1 in a Patient Living With HIV Diagnosed by Metagenomic Deep Sequencing. 2020;

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206676/>

24. Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, Nakashima M, Sakai M, Sakito S, et al. Primary Sjogren's syndrome with antibodies to HTLV-I: Clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(6):769–76.
25. Pinheiro SRAA, Martins-Filho OA, Ribas JÃGR, Catalan-Soares BC, Proietti FA, Namen-Lopes S, et al. Immunologic Markers, Uveitis, and Keratoconjunctivitis Sicca Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(5):811–6.
26. Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Hasegawa D, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1–13.
27. Pineda MV, Bouzas MB, Remesar M, Fridman A, Remondegui C, Mammana L, et al. Relevance of HTLV-1 proviral load in asymptomatic and symptomatic patients living in endemic and non-endemic areas of Argentina. *PLoS One*. 2019;14(11):1–10.
28. Teixeira LP, Abrahão MM, Dália ERC, Campos LM, Junior JJN, Da Fonseca VC. Study of the prevalence of uveitis in a tertiary ophthalmology hospital in Teresina, Piauí, Brazil. *Rev Bras Oftalmol*. 2016;75(3):174–80.
29. Orland JR, Engstrom J, Fridey J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology*. 2003;61(11):1588–94.

ANEXO

ANEXO A – Escala para avaliação da qualidade.

Newcastle-Ottawa Scale adapted for cross-sectional studies

Selection:

1. Representativeness of the sample:
 - a. Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
 - b. Somewhat representative of the average in the target group. * (non-random sampling)
 - c. Selected group of users/convenience sample.
 - d. No description of the derivation of the included subjects.
2. Sample size:
 - a. Justified and satisfactory (including sample size calculation). *
 - b. Not justified.
 - c. No information provided
3. Non-respondents:
 - a. Proportion of target sample recruited attains pre-specified target or basic summary of non-respondent characteristics in sampling frame recorded. *
 - b. Unsatisfactory recruitment rate, no summary data on non-respondents.
 - c. No information provided
4. Ascertainment of the exposure (risk factor):
 - a. Vaccine records/vaccine registry/clinic registers/hospital records only. **
 - b. Parental or personal recall and vaccine/hospital records. *
 - c. Parental/personal recall only.

Comparability: (Maximum 2 stars)

1. Comparability of subjects in different outcome groups on the basis of design or analysis. Confounding factors controlled.
 - a. Data/ results adjusted for relevant predictors/risk factors/confounders e.g. age, sex, time since vaccination, etc. **
 - b. Data/results not adjusted for all relevant confounders/risk factors/information not provided.

Outcome:

1. Assessment of outcome:
 - a. Independent blind assessment using objective validated laboratory methods. **
 - b. Unblinded assessment using objective validated laboratory methods. **
 - c. Used non-standard or non-validated laboratory methods with gold standard. *
 - d. No description/non-standard laboratory methods used.
2. Statistical test:
 - a. Statistical test used to analyse the data clearly described, appropriate and measures of association presented including confidence intervals and probability level (p value). *
 - b. Statistical test not appropriate, not described or incomplete.

Cross-sectional Studies:
Very Good Studies: 9-10 points
Good Studies: 7-8 points
Satisfactory Studies: 5-6 points
Unsatisfactory Studies: 0 to 4 points

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort studies to provide quality assessment of cross sectional studies¹.