

Impacto da infecção por HTLV-1 nas manifestações clínicas e no tratamento de pacientes com strongiloidíase

Impact of HTLV-1 infection on clinical presentations and treatment of strongyloidiasis patients

Eduardo Brandão¹, Virginia Maria Barros de Lorena¹, Amanda Regueira Fernandes¹, Sebastián Romero², Paulo Sérgio Ramos de Araújo¹, Oscar Bottasso², Abraham Rocha¹

Recebido do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães.

RESUMO

A strongiloidíase é uma enfermidade que acomete cerca de 100 milhões de pessoas em todo mundo. Essa parasitose apresenta alta prevalência e tem maior gravidade clínica entre indivíduos imunossuprimidos, principalmente aqueles portadores do vírus linfotrópico de células T humana tipo 1 (HTLV). Este fato torna a coinfeção por esse vírus em pacientes parasitados por *Strongyloides stercoralis* um grave problema de saúde pública. O presente estudo teve por objetivo revisar os estudos sobre coinfeção por HTLV/*S. stercoralis*. Foi realizada busca eletrônica completa de dados disponíveis sobre a coinfeção entre o vírus e *S. stercoralis*. As publicações foram capturadas a partir das bases de dados PubMed e SciELO, sendo utilizados os seguintes descritores “vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1”, “HTLV-1”, “*S. stercoralis*” e “strongiloidíase”. A infecção por HTLV em pacientes parasitados representa fator de risco para o desenvolvimento de strongiloidíase grave e, nesses indivíduos, o tratamento recomendado deve ser realizado e monitorado para garantir o sucesso terapêutico.

Descritores: Strongiloidíase; *Strongyloides stercoralis*; Vírus 1 linfotrópico T humano; Paraparesia espástica tropical; Infecções por HTLV-I/quimioterapia

ABSTRACT

Strongyloidiasis is a disease that affects approximately 100 million people worldwide. This parasitosis is highly prevalent and more clinically severe among immunosuppressed individuals, particularly those with Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1). This fact makes the co-infection with this virus in patients parasitized by *Strongyloides stercoralis* a serious public health problem. The present study aimed at reviewing the studies of co-infection with HTLV/*S. stercoralis*. A complete electronic search for available data about the co-infection of the virus and *S. stercoralis* was performed. The publications were obtained from the databases PubMed and SciELO, with the following descriptors being used: “Human T-lymphotropic Virus type 1”, “HTLV-1”, “*S. stercoralis*”, and “strongyloidiasis”. The infection with HTLV in infected patients is a risk factor for the development of severe strongyloidiasis, and for these individuals the recommended treatment should be performed and monitored to ensure therapeutic success.

Keywords: Strongyloidiasis; *Strongyloides stercoralis*; Human T-lymphotropic virus 1; Paraparesis, tropical spastic; HTLV-I infections/drug therapy

INTRODUÇÃO

Strongyloides stercoralis é um nematódeo pertencente a família Strongyloidea.⁽¹⁾ Esse parasito foi isolado pela primeira vez em 1876, na cidade de Toulon, na França, de fezes diarreicas de soldados que trabalhavam no Vietnã.⁽¹⁾ É altamente prevalente em regiões tropicais e subtropicais, estimando-se entre 30 e 100 milhões o número de indivíduos infectados.⁽²⁾ A infecção em humanos ocorre pela penetração ativa da larva na pele ou pela ingestão de água e alimentos contaminados.⁽³⁾ Em pessoas imunocompetentes, a enfermidade geralmente é assintomática ou apresenta manifestações clínicas leves, como dor abdominal e diarreia. No entanto, torna-se grave em indivíduos imunocomprometidos, como é o caso de pacientes portadores dos vírus HIV e do vírus linfotrópico de células T humana tipo 1 (HTLV-1), nos quais podem ser observados quadros de hiperinfecção, que evoluem para óbito se o tratamento não for adequadamente iniciado.⁽³⁾

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus isolado a partir de seres humanos.⁽⁴⁾ Estima-se em aproximadamente 15 a 20 milhões

1. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil.

2. Universidad Nacional de Rosario, Santa Fé, Argentina.

Data de submissão: 16/6/2016 – Data de aceite: 31/2/2017

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Eduardo Brandão

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Campus da UFPE

Avenida Prof. Moraes Rego, S/N – Cidade Universitária

CEP 50740-465 – Recife, PE, Brasil

Tel.: (81) 2101-2671 – E-mail: brandaoe@cpqam.fiocruz.br

o número de indivíduos infectados pelo HTLV-1 no mundo,⁽⁵⁾ com taxas de prevalência que variam conforme a área geográfica e os grupos populacionais estudados.⁽⁶⁾ O HTLV-1 é endêmico em algumas partes do Japão, América Central, América do Sul e África Subsaariana.⁽⁷⁾ Esse retrovírus pode ser transmitido por meio de relação sexual, transfusão de sangue e hemoderivados; pelo compartilhamento de seringas e agulhas; e pelo aleitamento materno, entre outros.⁽⁸⁾ Com relação às manifestações clínicas relacionadas à infecção pelo HTLV-1, a maioria dos indivíduos é assintomática. Apenas 2% a 5% desses infectados desenvolvem linfoma/leucemia de células T do adulto ou mielopatia/paraparesia espástica tropical após períodos de latência de 25 a 30 anos.⁽⁹⁾ A infecção pelo HTLV-1 tem sido caracterizada como grave problema de saúde não apenas por sua patogenicidade, mas também por sua capacidade de alterar a sintomatologia de outras doenças, nos casos de coinfeção, e aumentar a prevalência de infecções oportunistas, como, por exemplo, dermatites infecciosas, tuberculose, onicomicoses, escabiose e estrogiloidíase.⁽¹⁰⁾

Estudos epidemiológicos realizados no Japão demonstraram alta associação entre a infecção pelo HTLV-1 e *S. stercoralis*.⁽¹¹⁾ No Brasil, estudos realizados em São Paulo e na Bahia apontaram frequência de infecção por *S. stercoralis* de 12 e 15,7%, respectivamente, entre os portadores, e de 1,6 e 3,5%, entre os não portadores de HTLV, respectivamente.^(12,13) Apesar dos inquéritos evidenciarem a associação entre esses dois agentes, ainda existem lacunas na literatura sobre essa interação e o impacto dela, do ponto de vista clínico.

O presente artigo objetivou revisar os estudos sobre a coinfeção HTLV-1/*S. stercoralis*.

MÉTODOS

Foi realizada busca eletrônica completa de dados disponíveis sobre a coinfeção entre HTLV-1/ *S. stercoralis*. As publicações foram capturadas a partir das bases de dados PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores combinados nos idiomas português, espanhol e inglês: “vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1”, “HTLV-1”, “*Strongyloides stercoralis*”, “estrogiloidíase”. Os critérios de inclusão compreenderam a abordagem direta do tema e a disponibilidade eletrônica, sendo considerados estudos originais e de revisão. Foram excluídos estudos que não estavam diretamente relacionados ao tema. Outra estratégia de investigação adotada foi a pesquisa bibliográfica em coleções de bibliotecas de qualquer outro tipo de fontes bibliográficas, incluindo teses universitárias e pesquisas inéditas, a fim de recuperar estudos sobre a problemática em questão.

Aspectos clínicos da coinfeção HTLV-1/*Strongyloides stercoralis*

As manifestações clínicas da estrogiloidíase estão diretamente relacionadas ao grau de infecção parasitária e ao estado nutricional e imunológico do paciente. Elas podem ser assin-

tomáticas, como ocorre na maioria dos indivíduos, ou se manifestarem como hiperinfecção e estrogiloidíase disseminada.⁽¹⁴⁾

As manifestações agudas podem iniciar pelo surgimento de sinais cutâneos produzidos pela penetração e pela migração das larvas infectantes na pele e no tecido subcutâneo, que se caracterizam por lesões urticariformes e placas eritemato-pruriginosas, e evoluir com tosse, mimetizando a asma, devido à migração das larvas pelo pulmão, ocasionando dor abdominal e diarreia.^(15,16) A forma crônica em geral é assintomática, porém podem ser observados sintomas pulmonares e gastrintestinais.

Casos de hiperinfecção se caracterizam apenas pelo envolvimento gastrintestinal e pulmonar, e essas manifestações são produzidas pela multiplicação e pela migração de larvas, principalmente em pacientes imunocomprometidos.⁽¹⁵⁾ A estrogiloidíase disseminada é definida como o envolvimento de múltiplos órgãos e sistemas, sendo clinicamente evidenciada mediante o surgimento de petéquias ou púrpura, cefaleia, convulsão e coma, entre outras. Possui taxa de mortalidade de aproximadamente 87%, sendo mais frequentemente observada em pacientes imunocomprometidos.⁽¹⁷⁾

A infecção pelo HTLV-1 está associada a uma série de manifestações clínicas. Estudos realizados em indivíduos assintomáticos portadores de HTLV-1 evidenciaram maior prevalência de parestesias, sintomas urinários, artralhas, disfunção erétil, gengivite e periodontite, quando comparados com indivíduos soronegativos.⁽¹⁸⁾ Apenas 5% dos indivíduos infectados desenvolvem as formas graves da infecção – leucemia/linfoma de células T do adulto e a mielopatia associada ao HTLV/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP, do inglês *HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*).⁽¹⁹⁻²¹⁾

A associação da infecção pelo HTLV-1 em indivíduos infectados por *S. stercoralis* tem aumentado a incidência de estrogiloidíase e suas formas mais graves, como, por exemplo, as complicadas por meningite e hidrocefalia, obstrução duodenal, abscesso piogênico e pleuritis grave.⁽²²⁻²⁵⁾ Estudos realizados em Lima, no Peru, e em Salvador (BA) evidenciaram prevalência de infecção pelo HTLV-1 em indivíduos com formas graves da parasitose de 85,7% e 87,5%, respectivamente. A infecção pelo HTLV-1 compreende um fator de risco ao desenvolvimento de formas graves da estrogiloidíase.^(26,27) O desenvolvimento das formas graves da parasitose em indivíduos infectados pelo HTLV-1 ocorre provavelmente devido à alteração dos mecanismos de defesa contra *S. stercoralis* e à diminuição da eficácia dos medicamentos anti-helmínticos em pacientes que apresentam a coinfeção HTLV-1/helmintos.⁽²⁸⁾

O impacto da infecção por *S. stercoralis* em pacientes portadores de HTLV-1 ainda não se encontra definitivamente elucidado. Alguns estudos apontam que a infecção pelo helminto poderia representar fator de risco para o desenvolvimento de formas graves da virose.^(29,30) No entanto, estudo realizado por Porto et al. sugeriu que a associação do HTLV-1 com outras infecções por helmintos poderia ser considerada fator de proteção, pois indivíduos parasitados possuíam carga pró-viral menor do que a apresentada por indivíduos que só estavam infectados pelo HTLV-1.⁽³¹⁾

Questões terapêuticas envolvidas no tratamento da estrogiloidíase em pacientes coinfectados pelo HTLV-1

O tratamento da estrogiloidíase mudou significativamente desde que a administração por via oral de ivermectina estabeleceu-se como tratamento de escolha. Esta medicação é mais bem tolerada, está associada à maior erradicação de larvas do parasita comparado ao albendazol e possui menos efeitos colaterais que o tiabendazol.⁽³²⁾ Estudo avaliando a eficácia da ivermectina em portadores de estrogiloidíase com idade entre 11 e 74 anos demonstrou que pacientes que receberam doses de 150mg/kg obtiveram cura parasitológica entre 88% e 100%.⁽³³⁾ Um estudo avaliando a ação terapêutica da ivermectina no tratamento de pacientes parasitados por *S. stercoralis*, demonstrou a cura parasitológica de 69 dos 70 indivíduos tratados, evidenciando eficácia de 95%.⁽³⁴⁾

Apesar de ser uma parasitose que possui um tratamento altamente eficaz e de baixo custo, a efetividade das drogas anti-helmínticas no tratamento da estrogiloidíase é prejudicada em pacientes coinfectados pelo HTLV-1, necessitando que, nesse grupo, o tratamento seja adequadamente monitorado. Estudos realizados por Shikiya et al.⁽³⁵⁾ avaliando a ação da ivermectina, e por Sato et al.⁽³⁶⁾ avaliando a do tiabendazol, demonstraram redução da eficácia dessas drogas no tratamento desses indivíduos duplamente infectados. Outro estudo realizado com o objetivo de avaliar o impacto do albendazol, no tratamento da estrogiloidíase, em pacientes com ou sem infecção pelo HTLV-1 também evidenciou diminuição significativa da eficácia dessa droga no grupo de indivíduos que apresentavam infecção pelos dois agentes ($p < 0,05$).⁽³⁷⁾ Salles et al. também observaram redução da eficácia no tratamento com cambendazol nesse grupo.⁽³⁸⁾ As razões para explicar a redução da eficácia de drogas anti-helmínticas em pacientes infectados com *S. stercoralis* e HTLV-1 ainda não são claras. Carvalho e da Fonseca Porto acreditam que esse fenômeno provavelmente seja produzido por conta de uma redução ou falha dos mecanismos de defesa contra o parasito, uma vez que tais mecanismos estão comprometidos em pacientes com HTLV-1, e que provavelmente a eficácia das drogas também seja dependente de uma resposta imune adequada.⁽²⁸⁾

CONCLUSÃO

A estrogiloidíase humana, por sua alta prevalência, é um importante problema de saúde pública no mundo. Essa parasitose tem sido bastante investigada principalmente em indivíduos imunocomprometidos, que figuram como grupo de risco para o desenvolvimento das formas mais graves da enfermidade. Pacientes portadores de HTLV-1 necessitam especial atenção no que se refere à infecção por *S. stercoralis*; a literatura confirma a alta a prevalência desse helminto entre esses indivíduos e também evidencia um prognóstico ruim para aqueles pacientes cujo tratamento não é realizado adequadamente e em tempo hábil.

Apesar de apresentar eficácia reduzida em pacientes que se apresentam duplamente infectados por *S. stercoralis* e pelo HTLV-1, a ivermectina ainda é o tratamento de escolha. No entanto, um acompanhamento mais prolongado deve ser reali-

zado, para confirmar a cura efetiva do paciente, evitando uma evolução clínica desfavorável e de difícil controle.

REFERÊNCIAS

1. Kozubsky L, Archelli S. Consideraciones sobre la biología y el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2004;38(3):333-8.
2. Concha R, Harrington W Jr., Rogers AI. Intestinal strongyloidiasis: recognition, management, and determinants of outcome. J Clin Gastroenterol 2005;39(3):203-11.
3. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev. 2004; 17(1):208-17.
4. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AL, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980;77(12):7415-9.
5. Laimore MD, Haines R, Anupam R. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. Curr Opin Virol. 2012;2(4):474-81.
6. Verde RC. Associação entre a atopia e as manifestações neurológicas causadas pelo HTLV-1 [tese]. Salvador, BA: Universidade Federal da Bahia; 2013.
7. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. Lancet Infect Dis. 2007;7(4):266-81.
8. Eshima N, Iwata O, Iwata S, Tabata M, Higuchi Y, Matsuishi T, et al. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. J Clin Virol. 2009;45(2):135-8.
9. Ahmed F, Murthy SS, Mohan MV, Rajappa SJ. HTLV 1 associated adult T cell lymphoma/leukemia a clinicopathologic, immunophenotypic tale of three cases from non-endemic region of south India. Indian J Pathol Microbiol. 2012;55(1):92-6.
10. Moncada Z, Sanchez-Hurtado L, Alvarez-Falconi PP, Prado EM. Enfermedad de Hansen (Lepra) en un paciente de la Amazonia Peruana: Reflexiones sobre la transmisión. Rev Acad Peru Salud [Internet]. 2011[citada 2017 Jun 21];18(1):37-42. Disponible em: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/rev_academia/2011_n1/pdf/a13v18n1.pdf
11. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furusyo N, Yamaji K, Kawakami Y, et al. Correlation between human T-cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E response in residents of Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg. 1997;56(1):71-5.
12. Chieffi PP, Chiattone CS, Feltrim EN, Alves RC, Paschoalotti MA. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in São Paulo City, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2000;95(5):711-2.
13. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Jr. OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. Transfusion. 1997;37(2):242-3.
14. Carvalho EM. Strongyloidiasis. Clin Gastroenterol. 1978;7:179-200.
15. Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. Clin Mol Allergy. 2006;30:4-8.
16. Beaver PC. Larva migrans. Exp Parasitol 1956;5(6):587-621.
17. Newberry AM, Williams DN, Stauffer WM, Boulware DR, Hendel-Paterson BR, Walker PF. *Strongyloides hyperinfection* presenting as acute respiratory failure and gram-negative sepsis. Chest. 2005;128(5):3681-4.

18. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(3):365-71.
19. Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(10):6476-80.
20. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*. 1999;353(9168):1951-8.
21. Orland JR, Engstrom J, Frider J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, Garratty G, Newman B, Smith D, Wang B, Loughlin K, Murphy EL; HTLV Outcomes Study. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology*. 2003;61(11):1588-94.
22. Patey O, Gessain A, Breuil J, Courillon-Mallet A, Daniel MT, Miclea JM, et al. Seven years of recurrent severe strongyloidiasis in an HTLV-I-infected man who developed adult T-cell leukaemia. *AIDS*. 1992;6(6):575-9.
23. Satoh M, Futami A, Takahira K, Kodaira M, Tanaka T, Kuriki K, et al. Severe strongyloidiasis complicated by meningitis and hydrocephalus in an HTLV-1 carrier with increased proviral load. *J Infect Chemother*. 2003;9(4):355-7.
24. Friedenber F, Wongpraparut N, Fischer RA, Gubernick J, Zaeri N, Eiger G, et al. Duodenal obstruction caused by *Strongyloides stercoralis* enteritis in an HTLV-1-infected host. *Dig Dis Sci*. 1999;44(6):1184-8.
25. Adedayo AO, Grell GA, Bellot P. Case study: Fatal strongyloidiasis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(5):650-1.
26. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(1):146-9.
27. Porto MA, Muniz A, Oliveira Jr. J, Carvalho EM. [Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(6):641-9. Portuguese.
28. Carvalho EM, da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol*. 2004;26(11-12):487-97.
29. Agapé P, Copin MC, Cavrois M, Panelatti G, Plumelle Y, Ossondo-Landeau M, et al. Implication of HTLV-I infection, strongyloidiasis, and P53 overexpression in the development, response to treatment, and evolution of non-Hodgkin's lymphomas in an endemic area (Martinique, French West Indies). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20(4):394-402.
30. Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, Nakasone T, Nakasone K, Oshiro Y, et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer*. 1987;40(2):145-8.
31. Porto AF, Santos SB, Muniz AL, Basilio V, Rodrigues W Jr., Neva FA, et al. Helminthic infections down modulate type 1 immune responses in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) carriers and is more prevalence in HTLV-1 carriers than patients with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2005;191(4):612-8.
32. Liu LX, Weller PF. Antiparasitic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334(18):1178-84.
33. Naquira C, Jimenez G, Guerra JG, Bernal R, Nalin DR, Neu D, et al. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminths. *Am J Trop Med Hyg*. 1989;40(3):304-9.
34. Huggins D, Medeiros LB, Tavares E, Malta LB, Aguiar TC. Treatment of human strongyloidiasis and other intestinal parasitoses with a single dose of ivermectin. *Rev Bras Med*. 2001;58(3):168-70.
35. Shikiya K, Zaha O, Niimura S, Uehara T, Ohshiro J, Kinjo F, et al. [Clinical study on ivermectin against 125 strongyloidiasis patients]. *Kansenshogaku Zasshi*. 1994;68(1):13-20. Japanese.
36. Sato Y, Shiroma Y, Kiyuna S, Toma H, Kobayashi J. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-1 infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88(1):59.
37. Satoh M, Toma H, Sato Y, Takara M, Shiroma Y, Kiyuna S, et al. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. *Clin Exp Immunol*. 2002;127(2):354-9.
38. Salles F, Bacellar A, Amorim M, Orge G, Sundberg M, Lima M, et al. Treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis* coinfecting patients is associated with increased TNF α and decreased soluble IL2 receptor levels. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107(8):526-9.

CAMPANHA DE VALORIZAÇÃO DO CLÍNICO

CLÍNICO, O ESPECIALISTA EM CUIDAR DE GENTE



**FORTALECER A ATUAÇÃO DO CLÍNICO E VALORIZAR SEU
IMPORTANTE PAPEL NO SISTEMA DE SAÚDE NO BRASIL**

APOIE VOCÊ TAMBÉM ESSA INICIATIVA
www.sbcm.or.br/valorizeoclinico