



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LAURA LORENZO SERRA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HAM/TSP EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR.**

Salvador – Bahia

2023

LAURA LORENZO SERRA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HAM/TSP
EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina
e Saúde Pública como requisito parcial
para aprovação do 4º ano de medicina.

Orientador: Dr Daniel Abreu.

Salvador

2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, inicialmente, aos meus pais, por me darem a oportunidade de, mais uma vez, estar concluindo essa etapa da minha vida. Agradecer à minha família, meu irmão e meus amigos, que sempre me apoiaram e tiraram um minuto para me dizer que, apesar de não parecer, tudo iria dar certo. Especialmente, gostaria de agradecer às minhas amigas Isabella e Fuuka, que ouviram sem reclamar todos os relatos catastróficos que uma mente ansiosa pode criar e, infalivelmente, os acalmaram sempre que necessário, além de estarem sempre ao meu lado me dando a certeza de que em momento nenhum eu estava sozinha. Sou eternamente grata por vocês. À minha dupla neste trabalho, Luiz Arthur, que aceitou enfrentar esse desafio comigo, segurou na minha mão ao longo de todo o caminho e, sempre que preciso, esteve comigo para me ajudar no trabalho duro e também nos frequentes momentos de desespero. Ainda, não poderia deixar de agradecer ao meu maior companheiro nessa e em todas as fases pelas quais passei nesses últimos cinco anos (só nós sabemos quantas foram essas). Mateus, obrigada por ser, sempre, tudo que eu preciso. Por tantas vezes ter dito “essa semana você vai focar no TCC, nas provas, no treinamento, né?” com tanta compreensão e amor. Não sei o que seria de mim sem você, obrigada.

Ainda, não poderia deixar de agradecer às referências acadêmicas que tanto me ajudaram na verdadeira empreitada que foi o desenvolvimento deste projeto. Obrigada à Dr. Galvão, uma referência tão grande no estudo sobre o HTLV-1 e que me deu a oportunidade de participar desse grupo tão estabelecido, além da constante disponibilidade para ajudar, guiar e discutir o projeto sempre que necessário. Gostaria de agradecer também ao meu professor de Metodologia de Pesquisa, Dr. Ney Boa-Sorte, que por três semestres esteve sempre tranquilo e disposto a ajudar nas tantas demandas que constantemente apareceram. E, por fim, gostaria de agradecer imensamente ao meu orientador, Dr. Daniel Abreu, que foi o melhor orientador que eu poderia ter, sempre presente e disponível, além de sempre capaz de dar uma palavra de calma para uma mente tão constantemente caótica. Se todos tivessem orientadores como o meu, tenho certeza que o processo de TCC seria conhecido como um momento muito menos estressante na vida dos estudantes. Obrigada por tanto.

Agradeço muito a todos, portanto, além de agradecer por esse período ter chegado ao seu encerramento. Ansiosa desde já para os próximos ciclos.

RESUMO

Introdução: O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus descoberto e estima-se que, em todo o mundo, vivam cerca de 10 a 20 milhões de pessoas infectadas com o vírus. Tal variedade na estimativa se explica pela grande escassez de dados epidemiológicos sobre a infecção pelo HTLV-1 no mundo, visto que se trata de uma infecção bastante marginalizada e negligenciada pelos órgãos de saúde tanto em âmbito mundial como nacional. Apesar de a maioria dos pacientes apresentarem infecções assintomáticas, o desenvolvimento de algumas comorbidades estão associados à sua infecção, estando entre essas complicações a mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia tropical espástica (HAM/TSP), que é a principal e mais prevalente. Nesse sentido, torna-se clara a necessidade de uma melhor compreensão sobre dados epidemiológicos envolvendo os portadores do vírus HTLV-1 e a incidência de paraparesia espástica tropical. **Objetivo:** Quantificar e caracterizar o comportamento epidemiológico e clínico da HAM/TSP nos pacientes infectados com o vírus acompanhados no Centro Integrativo Multidisciplinar de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV). **Metodologia:** Coorte histórica retrospectiva diagnóstica na qual foram incluídos os prontuários dos pacientes portadores do vírus HTLV-1 acompanhados no CHTLV no período de janeiro de 2002 até dezembro de 2022, sendo considerado o desfecho interesse o diagnóstico de HAM/TSP nestes pacientes, baseados nos critérios de Castro e Costa. A incidência da patologia foi considerada a partir da data do prontuário em que constam os exames necessários para a caracterização do diagnóstico. **Resultado:** o trabalho realizou a triagem de 111 prontuários. Do total, 28 não foram elegíveis por não preencherem o critério de inclusão que exigia a presença de um resultado de pesquisa do vírus no LCR; 9 prontuários foram retirados da amostra por conterem critérios de exclusão detalhados na metodologia da pesquisa; e 8 outros também precisaram ser excluídos por terem seus registros em status inativos sem registro no sistema. Ao final da triagem, foram selecionados 66 destes. **Conclusão:** a incidência de HAM/TSP nos pacientes foi de 61,2%, com predomínio alterações motoras nesses indivíduos, principalmente fraqueza em MMII e dificuldade para deambular, além de um maior acometimento da população negra e feminina, com início dos sintomas entre os 40 e os 49 anos, sendo o diagnóstico realizado principalmente entre os 50 e os 59 anos.

Palavras-chave: HAM/TSP; mielopatia associada ao HTLV-1; incidência

ABSTRACT

Introduction: HTLV-1 was the first retrovirus discovered and it is estimated that approximately 10 to 20 million people are infected with the virus world widely. This wide range is due to the significant scarcity of epidemiological data on HTLV-1 infection around the globe, as it is a highly marginalized and neglected infection to both national and international health authorities. Although most patients are asymptomatic, the HTLV-1 infection is associated with the development of certain comorbidities, and the HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is the main and most prevalent complication of it. Therefore, there is a clear need for a better understanding of the epidemiological data concerning HTLV-1 carrier and the incidence of tropical spastic paraparesis. **Objective:** To quantify and characterize the epidemiological and clinical behavior of HAM/TSP in HTLV-1-infected patients followed at the “Centro Integrativo Multidisciplinar de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (CHTLV)”. **Methods:** A retrospective diagnostic historical cohort that included medical records of HTLV-1 infected patients followed at the CHTLV from January of 2002 to December of 2022. The primary outcome of interest was the diagnosis of HAM/TSP, based on Castro-Costa criteria. The incidence of the condition was considered from the date of the records containing the necessary tests for the diagnosis. **Results:** the study screened 111 medical records. Out of these, 28 were ineligible for not meeting the inclusion criteria that required the presence of cerebrospinal fluid virus research results. 9 were excluded due to exclusion criteria detailed in the research methodology; and 8 others had to be excluded for being inactive at the system. After the screening, 66 records were selected. **Conclusions:** the incidence of HAM/TSP was 61.2% with a predominance of motor impairments in these individuals, particularly weakness in the lower limbs difficulties ambulating. The condition affected most significantly black and female population, with symptoms beginning typically occurring between the ages of 40 and 49 years, and diagnosis predominantly being defined between the ages of 50 and 59.

Keywords: HAM/TSP; HTLV-1-associated myelopathy; incidence

SUMÁRIO

Lista de tabelas	4
Lista de figuras	5
1 Introdução.....	6
2 Revisão de Literatura	8
3 Objetivos	11
3.1 Geral.....	11
3.2 Específicos.....	11
4 Materiais e métodos	12
4.1 Desenho do estudo	12
4.2 População alvo, local e período do estudo	12
4.3 Seleção e cálculo amostral	12
4.4 Critérios de inclusão	12
4.5 Critérios de exclusão.....	13
4.6 Coleta/Fonte de dados.....	13
4.7 Variáveis de Interesse	13
4.8 Critérios diagnósticos.....	17
5 Resultados	19
6 Discussão.....	28
7 conclusão.....	34
8 Anexo	36
9 Referências	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos de pacientes infectados pelo vírus HTLV-1.....	20
Tabela 2 – Diagnóstico dos pacientes no início do acompanhamento no centro.....	21
Tabela 3 – Incidência de HAM/TSP de acordo com o diagnóstico inicial de cada paciente....	22
Tabela 4 – Idade dos pacientes com HAM/TSP definido nos primeiros sintomas.....	24
Tabela 5 – Idade dos pacientes no diagnóstico de HAM/TSP definido.....	24
Tabela 6 – Perfil demográfico dos pacientes com diagnóstico de HAM/TSP definido.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Seleção de prontuários a partir dos registros do sistema SMART.....	19
Figura 2 – Prevalência de comorbidades nos pacientes acompanhados no serviço.....	23
Figura 3 – Primeiros sintomas associados a HAM/TSP apresentados pelos pacientes com diagnóstico definido.....	23
Figura 4 – Principais sintomas apresentados pelos pacientes com HAM/TSP definido ao longo do acompanhamento.....	27

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus HTLV é um problema de saúde pública em âmbito mundial¹, mas que muitas vezes não recebe o mesmo nível de atenção que outras patologias semelhantes principalmente em razão de sua subnotificação², visto que muitos pacientes só descobrem a infecção quando fazem doações de sangue, por exemplo, e também por, em muitos casos, ser assintomática³. Contudo, apesar de possuir esse contingente silencioso, o HTLV está associado a comorbidades importantes que colocam em risco tanto a funcionalidade dos infectados pelo patógeno quanto a sua própria vida, visto que doenças secundárias à infecção do HTLV-1, principalmente, podem ser fatais, a exemplo do linfoma de células T do adulto (ATL) e a mielopatia associada ao HTLV-1³, também denominada de paraparesia tropical espástica e por isso conhecida por sua sigla HAM/TSP (do inglês, HTLV-1 Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis), patologia prevalentemente mais significativa secundária ao vírus. Este foi, por muito tempo, o nome utilizado para descrever uma patologia que afetava cronicamente o sistema nervoso de pacientes que viviam na região equatorial, levando a quadros caracterizados por fraqueza, rigidez e espasmos musculares, distúrbios sensoriais e disfunção esfíncteriana, mas que tinha etiologia obscura⁴. Apenas em meados dos anos 80 a causa desta mielopatia foi associada à infecção pelo vírus HTLV-1 e posteriormente ela foi percebida como sua principal e mais frequente comorbidade, ganhando então o nome de mielopatia associada ao HTLV-1⁴. Apesar de raramente ser fatal, a mielopatia está associada a uma degeneração que muda completamente a funcionalidade do paciente, podendo levar a um grave comprometimento tanto motor quanto sensitivo e esfíncteriano. Ainda não há terapia conhecida que altere o curso da doença, apenas aqueles que agem em seus sintomas, o que evidencia o impacto que esta comorbidade pode apresentar na vida dos pacientes que a desenvolvem.

Ademais, se já existe certo desafio na percepção e conseqüentemente no diagnóstico da infecção pelo HTLV, associada ainda à grande estigmatização⁵ que acompanha esses pacientes e à própria falta de atenção dada à patologia pelas entidades públicas de saúde (o HTLV-1 sequer é uma doença de notificação compulsória na maioria dos estados do Brasil), quando se trata da investigação de pacientes com HAM/TSP o diagnóstico se torna ainda mais complexo: exames que não são amplamente disponíveis mas que são essenciais para a confirmação desta mielopatia, como por exemplo a coleta de líquor para determinar realmente a presença dos anticorpos para o vírus, ou até mesmo uma ressonância magnética, para afastar outros possíveis diagnósticos, apresentam, possivelmente, o principal entrave nesta pesquisa. Estes são alguns dos percalços enfrentados pela população infectada para realmente esclarecer seu estado de

saúde, o que acaba por refletir a dificuldade que existe em quantificar sob o aspecto epidemiológico como essa comorbidade afeta a população.

Diante desta questão, torna-se clara a necessidade de uma investigação abrangente acerca da incidência da HAM/TSP na população portadora do vírus HTLV-1. É neste sentido que o presente trabalho tem como intuito coletar dados que possam responder a essa pergunta na realidade da Bahia, analisando os prontuários de pacientes portadores do vírus acompanhados em um centro de atendimento referência para essa população na cidade. Essas informações são essenciais para que se entenda a verdadeira realidade da população baiana infectada e qual o contingente destes pacientes que podem ter desenvolvido essa importante complicação secundária à infecção. Tais dados tem o poder de ajudar na percepção de necessidades de políticas públicas voltadas para esses pacientes, bem como embasar uma parte da literatura associada à infecção do HTLV-1 que ainda é muito carente em relatos epidemiológicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O vírus HTLV-1 (assim denominado em razão da sigla secundária ao seu nome em inglês “human T-lymphotropic virus type 1”) foi o primeiro retrovírus descoberto, tendo sido estudado pela primeira vez no ano de 1977, quando foi identificado como um retrovírus oncogênico, sendo até hoje considerado o vírus com maior potencial para o desenvolvimento de câncer conhecido⁶. A infecção por este agente se dá por meio da contaminação por fluidos corporais devido à exposição de linfócitos T contaminados, a exemplo de sangue, sêmen, leite materno e secreção vaginal, sendo, portanto, o sexo não protegido e o uso de drogas injetáveis fatores de risco significativamente associados à infecção pelo vírus⁷. Este patógeno tem a capacidade de infectar diversas células humanas, como células dendríticas, macrófagos e linfócitos, com seu principal acometimento e reserva viral associada aos linfócitos T, em especial os linfócitos T CD4+ e, em menor escala, o CD8+⁸.

O HTLV-1 consiste em um retrovírus do gênero Deltaretrovírus esférico, envelopado e com duas fitas simples de RNA idênticas envolvidas por capsídeo proteico⁹ com a expressão das proteínas p15, p 19 e p24. Em seu envelope, apresenta as glicoproteínas gp21 e gp 46, componentes de extrema importância para o processo infeccioso, visto que são responsáveis pela adsorção viral ao receptor da célula alvo e a consequente fusão do capsídeo com a membrana celular¹⁰. É ainda essencial para a virologia do patógeno a presença da transcriptase reversa, protease responsável pela transcrição do RNA em fita dupla de DNA, permitindo a verdadeira infecção do vírus através da sua inserção no genoma do hospedeiro humano¹¹.

Estima-se atualmente que em todo o mundo vivam cerca de 10 a 20 milhões de pessoas infectadas com esse patógeno¹². Tal variedade na estimativa de pacientes infectados pelo vírus se explica pela grande escassez de dados epidemiológicos sobre a infecção pelo HTLV-1 no mundo, visto que se trata de uma infecção bastante marginalizada e negligenciada pelos órgãos de saúde tanto em âmbito mundial como nacional, o que torna evidente a necessidade de uma maior base de dados e estudos epidemiológicos que abordem essa temática.

Nesse cenário, o Brasil consiste em uma das maiores áreas endêmicas do patógeno, com uma estimativa de 800.000 pessoas infectadas em todo o território nacional¹², sendo a população feminina mais acometida, principalmente entre as mulheres pretas/pardas, com nível de escolaridade mais baixo e idade mais avançada¹³. A Bahia, por sua vez, é uma área com grande prevalência em território nacional, observando-se um aumento da disseminação do agente nesta unidade federal nos últimos anos, com registro de 3.722 casos notificados entre os

anos de 2012 de 2020¹⁴. Vale ressaltar que, diferentemente de outras áreas do país, na Bahia o HTLV-1 é uma patologia de notificação compulsória.

Fazendo uma análise ainda mais territorial, Salvador é a cidade que apresenta a maior prevalência conhecida em casos de infecção pelo HTLV-1 em todo o Brasil¹⁴. Tais dados refletem essa medida relativa à obrigatoriedade de notificações, mas também mostram a grande necessidade de políticas públicas voltadas para essa população que muitas vezes tem sua patologia e seu cuidado negligenciado.

A investigação diagnóstica do HTLV-1 é realizada por meio de exames sorológicos que identificam anticorpos específicos para o vírus nos fluidos corporais do paciente, sendo esses exames sorológicos realizados para triagem do paciente e posteriormente a confirmação do diagnóstico, por meio de ensaios de alta especificidade para o vírus, sendo esses capazes de diferenciar a infecção pelo HTLV-1 e o HTLV-2. Essa diferenciação é importante em razão da grande diferença clínica representada pelas duas infecções³: o HTLV-1 é responsável pelas complicações mais severas da doença.

Apesar de ter a maioria de seus portadores apresentando quadros assintomáticos³, o que em grande parte está associado a um subdiagnóstico da infecção, o HTLV-1, como referido, está associado com algumas complicações importantes, como acometimento pulmonar, dermatológico e oftalmológico¹⁵, sendo essas complicações as mais expressivas, além de complicações hematológicas como o linfoma de células T do adulto (ATL), que acomete de 3% a 5% dos pacientes com a infecção, e a mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)³ cuja incidência varia globalmente, mas no Brasil pode chegar a até 5,3%¹³, sendo assim a manifestação clínica mais frequente secundária à infecção pelo HTLV-1. Seu pico de acometimento ocorre entre 30-50 anos com uma prevalência mais elevada na população feminina³. Esta comorbidade e a sua incidência na população baiana infectada por HTLV-1 é o principal foco deste trabalho.

A mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) consiste em uma doença inflamatória crônica que acomete o Sistema Nervoso Central (SNC) principalmente na porção dorsal da medula secundária à infecção pelo vírus, sendo caracterizada pelos seguintes sinais e sintomas: fraqueza espástica progressiva de membros inferiores, lombalgia, disfunção esfíncteriana¹⁶, hiperreflexia com clônus em membros inferiores, marcha espástica (além de outros achados compatíveis à síndrome do neurônio motor superior) e sintomas de dor neuropática, caracterizadas como queimações, choques e agulhadas. Outros sinais de acometimento

neuroológico também podem estar presentes, como disfunção cognitiva, encefalopatia e disautonomia¹⁷. Acredita-se que esse comprometimento ocorre em razão de dano tecidual desencadeado pela resposta imune do próprio hospedeiro ao vírus, sendo considerada, portanto, uma patologia imunomediada, com o curso da doença ocorrendo normalmente de forma lenta e progressiva, com caráter crônico, salvo raras exceções¹⁸.

Para ser realizado o diagnóstico de mielopatia associada ao HTLV-1 são considerados como principais critérios os propostos por Castro-Costa em 2006¹⁹, que classificam o paciente como tendo o diagnóstico HAM/TSP como definido, provável ou possível. Essa definição é realizada de acordo com a expressão clínica do paciente e exclusão de diagnósticos diferenciais (tumores medulares, esclerose múltipla, hipovitaminose de B12 ou folato, neurosífilis, paraplegias espásticas familiares, esclerose lateral amiotrófica ou ainda mielites autoimunes ou secundárias a infecções por outros vírus), além de exames complementares que confirmem a presença de anticorpos para o vírus no líquido e/ou sangue do paciente¹⁹. A HAM/TSP ainda não possui um tratamento curativo, sendo as terapias para esses pacientes voltadas principalmente para a melhora sintomática e da sua qualidade de vida³.

Assim, diante desse panorama, torna-se evidente a necessidade de investigar de forma precisa o acometimento da população que vive com a infecção deste vírus bem como a incidência de HAM/TSP. Estudos, dados e informações epidemiológicas são de extrema importância para embasar ações e políticas públicas que possam ser modificadoras para a vida desses pacientes, seja no seu prognóstico, por meio de medidas que melhorem o acesso à saúde e qualidade de vida ou ainda como conhecimento que ajude na conscientização sobre a prevenção à infecção pelo HTLV-1, ponto pouco expressivo na pauta da saúde pública atualmente.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Caracterizar o comportamento epidemiológico e clínico de mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP).

3.2 Específicos

- Calcular a incidência de HAM/TSP definido na amostra analisada.
- Identificar a taxa de incidência de mielopatia de acordo com algumas características: sexos, idade e raça.
- Observar as principais características presentes no quadro destes pacientes, como primeiro sintoma, tempo de sintoma até o diagnóstico e evolução do diagnóstico dos pacientes.
- Identificar principais sintomas apresentados pelos pacientes com HAM/TSP definido e comparar esses achados com a literatura.
- Identificar diferentes comorbidades que acometem esses pacientes concomitantemente à infecção por HTLV-1.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Coorte histórica retrospectiva diagnóstica no qual foram incluídos os prontuários dos pacientes com diagnóstico de infecção pelo vírus HTLV-1 acompanhados entre 2002 e 2022 em um centro de referência, sendo considerado o desfecho de interesse o diagnóstico de HAM/TSP definido nestes pacientes e a exposição da comorbidade em diferentes grupos de acordo com idade, sexo e outras variáveis.

4.2 População alvo, local e período do estudo

O trabalho foi realizado no Centro Integrativo Multidisciplinar de HTLV (CHTLV) pertencente ao Ambulatório Docente-Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (ADAB), localizado na própria Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), unidade de Brotas, instituição localizada na cidade de Salvador, Bahia, Brasil. A coleta foi iniciada, mediante aprovação do Conselho de Ética em Pesquisa, em maio de 2023 (**Anexo 1**). Foram revisados os prontuários existentes nos registros do CHTLV contidos na plataforma SMART, constando dados desde janeiro de 2002 até dezembro de 2022 para a verificação do perfil epidemiológico dos pacientes com HAM/TSP como comorbidade nesta amostra.

4.3 Seleção e cálculo amostral

Os pacientes portadores de HTLV-1 acompanhados no CHTLV no período de 2002 a 2022 consistiram na amostra estudada, tendo sido incluídos pacientes de todos os sexos, idades e de variáveis níveis de acometimento. Todos os pacientes acompanhados no ambulatório neste período tiveram seus prontuários elegíveis para o estudo, sendo incluídos desde que dentro dos critérios de inclusão e não apresentando nenhum dos critérios de exclusão.

4.4 Critérios de inclusão

Pacientes diagnosticados com HTLV-1 e acompanhados no CHTLV no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2022, com exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) disponível para análise e presença de resultado para pesquisa da presença do vírus HTLV-1 no exame de LCR.

4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise aqueles prontuários em que o paciente era infectado concomitantemente com o vírus HIV ou era portador de outras patologias que possam ser causa de mielopatia (tumores medulares, esclerose múltipla, hipovitaminose de B12 ou folato, neurosífilis, paraplegias espásticas familiares, esclerose lateral amiotrófica ou ainda mielites autoimunes ou secundárias a infecções por outros vírus). Ainda, aqueles pacientes que não apresentaram dados suficientes para a realização do diagnóstico de HAM/TSP pelos critérios de Castro-Costa *et. al.* não foram considerados nos cálculos do trabalho. Também foram excluídos aqueles pacientes sem segmento suficiente (ao menos duas consultas) para que a análise da evolução do seu diagnóstico fosse verificada.

4.6 Coleta/Fonte de dados

A coleta foi realizada, após a aprovação do CEP, a partir de dados que constam nos prontuários do CHTLV, todos atualmente digitalizados e disponíveis no sistema SMART.

4.7 Variáveis de Interesse

- Sexo
 - 1: Feminino
 - 2: Masculino
- Raça
 - 0: Não identificado no prontuário
 - 1: Amarelo
 - 2: Branco
 - 3: Indígena
 - 4: Pardo
 - 5: Preto
- Primeira consulta
 - Data: dia/mês/ano
- Diagnóstico na primeira consulta
 - 1: Sintomatologia completa de mielopatia
 - Paraparesia espástica
 - 2: Sintomatologia incompleta

- 3: Sem sinais de mielopatia
 - 4: Paciente com diagnóstico prévio de HAM/TSP definida
 - 5: Paciente com diagnóstico prévio de HAM/TSP provável
 - 6: Paciente com diagnóstico prévio de HAM/TSP possível
- Data de realização do primeiro exame de LCR
 - Data: dia/mês/ano
- Primeiro sintoma
 - 0: Não identificado no prontuário.
 - 1: Fraqueza em MMII
 - 2: Parestesia em MMII
 - 3: Dores em MMII
 - 4: Fraqueza em MMSS
 - 5: Parestesia em MMSS
 - 6: Dores em MMSS
 - 7: Dificuldade em deambular
 - 8: Câimbras
 - 9: Sintomas esfinterianos
 - 10: Dores em geral
- Resultado da pesquisa para identificação do vírus HTLV-1 no líquido
 - 0: Não reagente
 - 1: Reagente
- Diagnóstico de HAM/TSP após realização da pesquisa no exame de líquido
 - 1: Possível
 - 2: Provável
 - 3: Definido
- Início dos sintomas
 - Ano de início
- Tempo sintomático até o diagnóstico
 - Em anos
- Idade do diagnóstico de HAM/TSP
 - < igual a 18 anos
 - 19-29 anos
 - 30 a 39 anos

- 40 a 49 anos
 - 50 a 59 anos
 - 60 a 69 anos
 - 70 a 79 anos
- Idade no início dos sintomas de mielopatia
 - < igual a 18 anos
 - 19-29 anos
 - 30 a 39 anos
 - 40 a 49 anos
 - 50 a 59 anos
 - 60 a 69 anos
 - 70 a 79 anos
- Data da última consulta
 - Data: dia/mês/ano
- Total de consultas
- Comorbidades
 - 0: Sem comorbidades citadas nos prontuários
 - 1: Com comorbidades citadas nos prontuários
 - DM
 - HAS
 - Sobrepeso
 - Obesidade
 - Dislipidemia
 - Tabagismo
 - Depressão
- Sintomas presentes nos prontuários
 - Incontinência urinária
 - Retenção/hesitação urinária
 - Disúria
 - Obstipação
 - Polaciúria/Poliúria/Noctúria
 - Urgência miccional
 - Disfunção erétil

- Bexiga neurogênica
- Intestino neurogênico
- Incontinência fecal
- Parestesia em MMII
- Dores em MMII
- Hiperreflexia em MMII
- Parestesia em MMSS
- Dores em MMSS
- Parestesia em MMSS
- Hiperreflexia em MMSS
- Clônus
- Lombalgia
- Cervicalgia
- Artralgia
- Dificuldade para deambular
- Uso de Ortese
- Desequilíbrio/quedas
- Alterações dermatológicas
- Xerodermia
- Dor nos olhos
- Xeroftalmia
- Hipoacusia visual/turvação visual/escotomas
- Prurido ocular
- Xerostomia
- Tosse
- Tremos
- Tontura/vertigem
- Cãimbras
- Disfagia
- Insônia
- Ansiedade/Nervosismo
- Cefaleia
- Palpitações
- Edema em MMII

- Ganho ponderal
- Perda ponderal
- Refluxo/sintomas pépticos
- Alopecia
- Sinal de Hoffman
- Sinal de Tromner
- Sinal de Babinski

4.8 Critérios diagnósticos

Para a definição do quadro dos pacientes foram utilizados os critérios diagnósticos de Castro-Costa *et. al.* propostos em 2006, onde os pacientes com suspeita de HAM/TSP são classificados da seguinte forma:

- Pacientes com diagnóstico definido:
 - São aqueles pacientes que apresentam os sintomas de paraparesia espástica progressiva de forma não remissiva e incapacitante e em tal estágio que já sejam percebidos pelo próprio paciente, podendo ou não ter sintomas sensitivos, mas que quando presentes são sutis e não apresentam nível sensitivo, além de sinais ou sintomas esfinterianos podendo também estar ou não presentes. Necessariamente o paciente tem de apresentar Anticorpos anti-HTLV-1 no soro ou líquido, sendo esse dado confirmado por exame de western blot e/ou por PCR positivo para HTLV-1 em alguma destas amostras.
- Pacientes com diagnóstico provável:
 - Aqueles pacientes que têm um quadro monossintomático, ou seja: espasticidade ou hiperreflexia em membros inferiores ou sinal de Babinski presente com ou sem sinais sensitivos ou bexiga neurogênica isolada (está precisando ser confirmada por teste urodinâmico). O paciente precisa apresentar necessariamente Anticorpos anti-HTLV-1 presentes no soro ou líquido confirmado por exame de western blot e/ou PCR positivo para HTLV-1 em alguma destas amostras. Devem ser excluídas outras doenças que poderiam se assemelhar à HAM/TSP.
- Diagnóstico possível

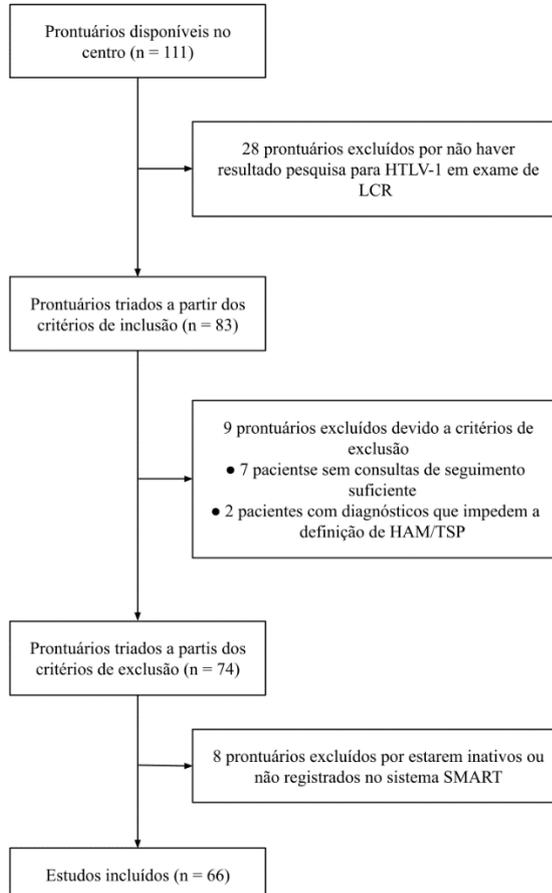
- São os pacientes com apresentação clínica completa ou incompleta de mielopatia mas que não tem a presença de Anticorpos anti-HTLV-1 no soro ou líquido confirmada por western blot e/ou PCR positivo em alguma dessas amostras; ou ainda pacientes que não possam ter a exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

Somente pacientes dentro do critério de diagnóstico definido foram considerados como apresentando a HAM/TSP como comorbidade da infecção pelo HTLV1-1 para este estudo.

5 RESULTADOS

O presente trabalho realizou a triagem de 111 prontuários registrados no sistema SMART de pacientes acompanhados no CHTLV da EBMSp. Do total, 28 não foram elegíveis por não preencherem o critério de inclusão que exigia a presença, nos registros, de um resultado de pesquisa do vírus no LCR dos pacientes. Ainda, outros 9 prontuários foram retirados da amostra por conterem critérios de exclusão detalhados na metodologia da pesquisa, sendo 7 destes pacientes por não terem consultas de seguimento suficiente e 2 por possuírem outros diagnósticos que, de acordo com os critérios de Castro-Costa, impediam a definição do diagnóstico do paciente como HAM/TSP definida: um foi excluído pela co-infecção por HIV e 1 por ter o diagnóstico de ELA. Por fim, 8 outros pacientes também precisaram ser excluídos por terem seus registros em status inativos no SMART, o que impedia o acesso ao seu conteúdo, ou por não poderem ser encontrados no sistema pela pesquisa do seu número de prontuário. Ao final da triagem, foram selecionados 66 destes (**Figura 1**).

Figura 1 – Seleção de prontuários a partir dos registros do sistema SMART.



Os principais dados demográficos acerca destes pacientes, como raça, sexo e idade no início do acompanhamento, estão descritos na **Tabela 1**. Quanto ao sexo, conforme era esperado, a maioria foi de pacientes mulheres, que corresponderam a 74,2% da amostra total. Já quanto à raça/cor, verificou-se ser uma informação muitas vezes não registrada nos prontuários, com 44% dos pacientes avaliados não tendo essa variável informada. Daqueles cujos prontuários constavam essa informação, notou-se que 45,5% se autodeclararam pretos, 45,5% pardos e 9,1% se autodeclararam brancos. Não havia prontuários com pacientes identificados como amarelos ou indígenas. Foi visto, ainda, a idade dos pacientes no momento em que eles começaram seu acompanhamento no centro.

Tabela 1 – Dados demográficos de pacientes infectados pelo vírus HTLV-1.

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	49	74,2
Masculino	17	25,7
Idade no início do acompanhamento (em anos)		
< igual a 18	1	1,5
19 a 29	3	4,5
30 a 39	9	13,6
40 a 49	13	19,7
50 a 59	29	43,9
60 a 69	11	16,7
Raça/cor		
Não registrado	44	66,7
Branco	2	3,1
Pardo	10	15,1
Preto	10	15,1

Acerca do acompanhamento dos pacientes no serviço, observou-se que o número médio de consultas no centro foi de 13,2 (DP de 9,2) consultas, variando entre 2 (que era o número mínimo de seguimento necessário para inclusão no estudo) e 43 atendimentos, número máximo encontrado.

Ainda sobre o perfil destes pacientes, foi analisada a situação diagnóstica em que eles iniciaram seu acompanhamento no centro, ou seja, se já iniciaram as consultas no ambulatório com diagnóstico definido de HAM/TSP ou se deram entrada no serviço com um diagnóstico ainda prévio ou diferente deste (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Diagnóstico dos pacientes no início do acompanhamento no centro.

	Frequência	%
Mielopatia completa	18	27,3
Mielopatia incompleta	14	21,2
HAM/TSP definido	17	25,8
HAM/TSP provável	1	1,5
HAM/TSP possível	16	24,2

Observou-se que a maior parte (27,3%) dos pacientes chegou ao serviço com a sintomatologia completa de mielopatia (paraparesia espástica), porém sem o diagnóstico de HAM/TSP por não terem realizado ainda a pesquisa pelo vírus no LCR ou a investigação posterior para afastar outras possíveis causas de mielopatia. Sequencialmente, 25,8% dos pacientes começaram o acompanhamento no serviço já com a investigação para HAM/TSP finalizada e com o diagnóstico definido. Ainda, 24,2% iniciaram o acompanhamento com diagnóstico de HAM/TSP possível, um deles por ter o primeiro líquido realizado não reagente e o restante por não ter um investigação realizada ainda para a exclusão de outros diagnósticos; 21,2% começaram as consultas no ambulatório ainda com sintomas incompletos de mielopatia; e 1,5% (apenas um paciente) iniciou suas consultas com o diagnóstico de HAM/TSP provável, isso porque tinha a investigação completa e líquido positivo para a infecção pelo HTLV-1, porém ainda não apresentava sintomatologia completa de mielopatia, critério necessário para fechar o diagnóstico de HAM definido.

A partir da identificação da situação diagnóstica dos pacientes, foi possível ainda analisar a incidência de HAM/TSP nesses indivíduos ao longo dos anos em que eles foram acompanhados, sendo esta de 61,2% (IC95%: 46,2 – 74,8). De todos os 47 pacientes que, ao

final do acompanhamento tinham diagnóstico definido, 17 fizeram a primeira consulta no CHTLV, portanto, essa proporção corresponde a um total de 30 indivíduos.

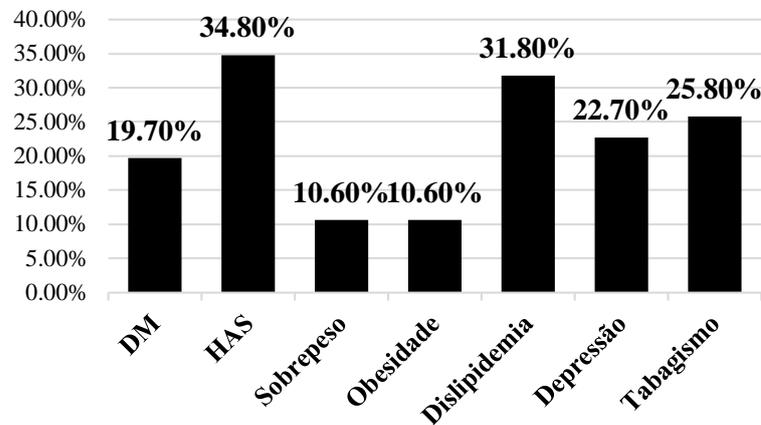
É possível identificar na **Tabela 3** a proporção de pacientes que tinham outros diagnósticos inicialmente e evoluíram para este diagnóstico ao longo do tempo de consultas no centro.

Tabela 3 – Incidência de HAM/TSP de acordo com o diagnóstico inicial de cada paciente.

	Frequência	% do total de pacientes
HAM/TSP possível	8	50,0
HAM/TSP provável	1	100,0
Sintomas completos	17	94,4
Sintomas incompletos	4	28,6

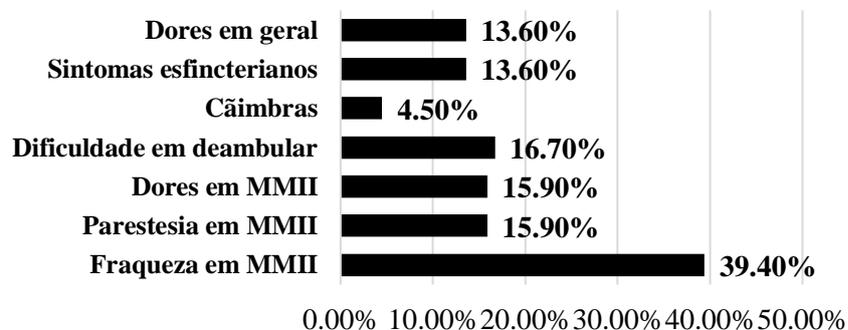
Já quanto ao perfil clínico destes pacientes, algumas variáveis como comorbidades apresentadas por essa população, os primeiros sintomas que eles começaram a apresentar, além de sintomas que pacientes com o diagnóstico de HAM/TSP definido apresentaram ao longo de sua vida e acompanhamento com o centro foram averiguados. Quanto às comorbidades, percebeu-se que 78,8% dos pacientes tinham algum dos seguintes diagnósticos ou hábito de risco à saúde registrados em seus prontuários: obesidade, sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), depressão ou tabagismo (**Figura 2**). A HAS foi a patologia mais frequentemente vista nesses pacientes, presente em 34,9% dos pacientes.

Figura 2 – Prevalência de comorbidades nos pacientes acompanhados no serviço.



Em relação ao registro dos primeiros sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, só foi possível isolar essa informação em 60 dos indivíduos (90,9% da amostra). Destes, mais da metade apresentou fraqueza de MMII como sintoma presente em seu quadro inicial de mielopatia. Mais especificamente acerca dos pacientes com HAM/TSP, a fraqueza de MMII também foi o sintoma mais prevalente (55,3%). O segundo sintoma mais frequente foi a dificuldade para deambular, estando este achado bastante associado ao primeiro. O detalhamento da frequência de acometimento dos sintomas no início do quadro dos pacientes pode ser visto na **Figura 3**.

Figura 3 – Primeiros sintomas associados a HAM/TSP apresentados pelos pacientes com diagnóstico definido.



Foi possível identificar, ainda, a idade do início dos sintomas nesses pacientes em 31 dos registros (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Idade dos pacientes com HAM/TSP definido nos primeiros sintomas.

	Idade no diagnóstico	%
< 18 anos	3	6,4
19 a 29 anos	3	6,4
30 a 39 anos	10	21,3
40 a 49 anos	11	23,4
Não consta	4	8,5

Já a idade do diagnóstico de HAM/TSP definido entre os indivíduos estudados foi obtida em 45 dos 47 indivíduos que tiveram realmente a conclusão do diagnóstico de mielopatia definida (**Tabela 5**). Em média, a idade do diagnóstico foi de 49,6 anos (desvio padrão de 12,5), variando de 15 a 70 anos, com mediana de 52 anos. Com essas informações, foi possível calcular o tempo médio entre o início dos sintomas apresentados pelos pacientes e o diagnóstico de HAM/TSP, sendo a média deste período de 5,3 anos (desvio padrão de 5 anos). A mediana foi de três anos, e o paciente com diagnóstico mais precoce foi realizado em menos de um ano. O paciente que passou mais tempo sintomático antes de ter diagnóstico definido como HAM/TSP levou 17 anos para definir seu status.

Tabela 5 – Idade dos pacientes no diagnóstico de HAM/TSP definido.

	Idade no diagnóstico	%
< 18 anos	1	2,1
19 a 29 anos	3	6,4
30 a 39 anos	4	8,5
40 a 49 anos	5	10,6

Tabela 5 – Idade dos pacientes no diagnóstico de HAM/TSP definido.

50 a 59 anos	19	40,4
60 a 69 anos	5	10,6
Não consta	10	21,3

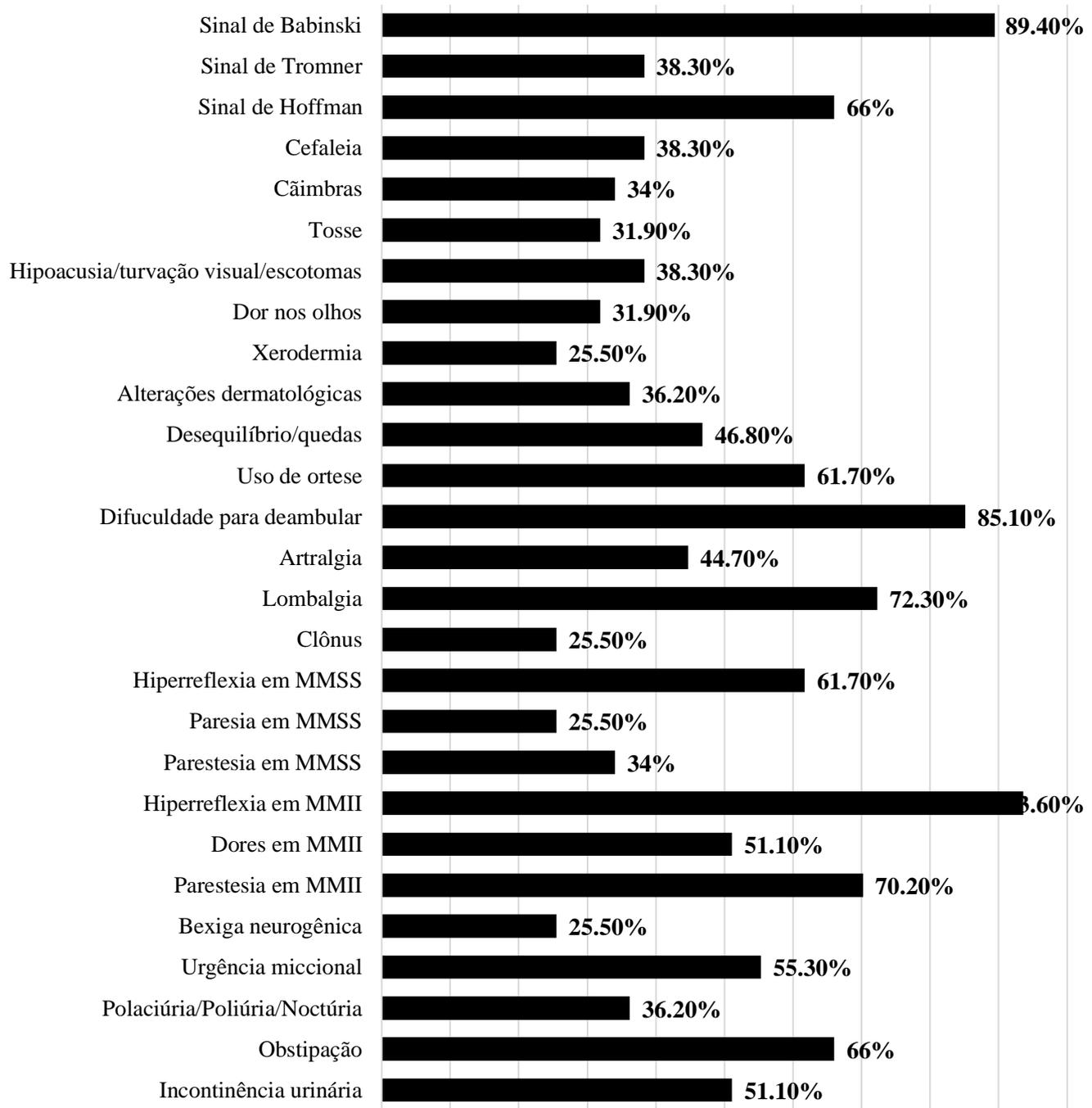
Ainda, foi identificado o perfil sociodemográfico dos pacientes com HAM/TSP definido, podendo ser comparado, portanto, esses dados com a população geral infectada pelo HTLV-1 e com sintomas de mielopatia, porém sem o diagnóstico definido, conforme pode ser analisado na **Tabela 6**.

Tabela 6 – Perfil demográfico dos pacientes com diagnóstico de HAM/TSP definido.

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	37	78,7
Masculino	10	21,3
Idade no início do acompanhamento		
< igual a 18	1	2,1
19 a 29	3	6,4
30 a 39	6	12,8
40 a 49	8	17,0
50 a 59	24	51,1
60 a 69	5	10,6
Raça/cor		
Não registrado	32	68,1
Branco	2	4,3
Pardo	4	8,5
Preto	9	19,1

Por fim, foram avaliados possíveis sintomas apresentados pelos pacientes com HAM/TSP definido, associados ou não diretamente com os possíveis quadros clínicos secundários à infecção pelo vírus HTLV-1 e pelo seu conseqüente acometimento medular. Dentre os 48 sintomas pesquisados nos prontuários, os mais frequentes foram: hiperreflexia em MMII, presente em 93,6% dos pacientes; sinal de Babinski (hiperextensão do hálux), presente em 89,4% dos pacientes e ainda a dificuldade de deambular, presente em 85,1% dos pacientes. Todos estes sintomas totalmente relacionados à paraparesia espástica característica da HAM. Outros sinais de hiperreflexia foram também encontrados, mas em menor frequência, como sinal de Tromner (38,3%) e Hoffman (66%), o que corresponde ao achado menos repetido, ainda que bastante alto, de hiperreflexia em MMSS (61,7%). Sintomas esfinterianos também foram significativamente prevalentes na amostra, como obstipação (66%); urgência miccional (55,3%); e incontinência urinária (51,1%). Lombalgia (72,3%), Parestesia em MMII (70,2%), dores em MMII (51,1%) e artralgia (4,7%) foram outros dos sintomas também mais mencionados nos prontuários avaliados. Ainda, dos pacientes analisados, 61,7% necessitavam do uso de órteses. Na **Figura 4** foi registrada a frequência dos sintomas que apareceram em pelo menos 10 dos pacientes.

Figura 4 – Principais sintomas apresentados pelos pacientes com HAM/TSP definido ao longo do acompanhamento.



6 DISCUSSÃO

Em suma, os dados apresentados neste estudo mostram uma elevada incidência de HAM/TSP no decorrer dos anos, alcançando mais de 60% dos indivíduos avaliados. Observou-se predomínio de sintomas de fraqueza em MMII como principal achado na anamnese e exame clínico, bem como ocorrência de HAS e DM como principais morbidades clínicas não associadas ao HAM/TSP. Adicionalmente, observou-se predomínio de mulheres, pardos/pretos, pessoas com 40 anos ou mais e provenientes da capital do estado.

Os dados coletados demonstraram, acerca do perfil demográfico da população estudada, que as mulheres foram maior parte dos indivíduos afetados tanto pela infecção pelo vírus HTLV-1 quanto pela mielopatia associada ao patógeno, de forma proporcional. Ainda, apesar da maioria dos registros não terem essa informação disponível, daqueles onde esse dado era possível de ser analisado, pode-se perceber que a população preta e parda corresponde a grande maioria dos pacientes acometidos, também tanto pela infecção pelo vírus quanto pela comorbidades associada a ele, tendo diferença apenas na prevalência da mielopatia, que foi verificada em pelo menos o dobro de pacientes pretos do que pardos. Esses resultados apresentados pela análise se mostraram em concordância com a literatura no que diz respeito aos principais dados epidemiológicos sobre o acometimento da HAM/TSP, que é uma patologia que ocorre principalmente em mulheres, com seus sintomas tendo início entre os 40 e os 50 anos, além de, no Brasil, estar mais associado a população negra (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2012; MOTA *et al.*, 2006; PROIETTI *et al.*, 2005, ROMANELLI *et al.*, 2013; CHAMPS *et al.*, 2010, BANGHAM *et al.*, 2015; MATSUURA *et al.*, 2016).

Quanto à idade de início de acompanhamento no serviço, tanto no caso de pacientes com a infecção pelo HTLV-1 quanto naqueles diagnosticados com a mielopatia, a faixa etária principal estava entre 50 e 59 anos, contudo, foi perceptível que, nos pacientes que acabaram por ter diagnóstico definido, havia mais pacientes em uma faixa etária mais jovem do que aqueles não terminaram o seu acompanhamento com o diagnóstico confirmado da patologia. Já em relação ao perfil dos pacientes, foi percebido que a maioria dos pacientes deu entrada no serviço com a sintomatologia completa para ter o diagnóstico de HAM/TSP, porém ainda sem ter sido realizado ainda um exame de LCR e a investigação de outras possíveis causas de acometimento medular. O segundo principal grupo foi dos pacientes que já tinham esse diagnóstico, ou seja, além da mielopatia completa, já tinham realizado a investigação completa em outros serviços, a maioria deles na rede SARAH. Tal achado demonstra que mais da metade

dos pacientes já tinham sintomatologia completa das comorbidades quando começaram seu acompanhamento, além de ter sido possível averiguar que mais de 60% dos pacientes que ainda não tinham o diagnóstico, evoluíram para a confirmação.

Quanto à incidência do acometimento de HAM/TSP, por se tratar de uma amostra que já apresentava sintomas quando iniciou seu acompanhamento e teve seu registro selecionado para a presente pesquisa (visto que foram selecionados pacientes que necessariamente já tinham realizado o exame de pesquisa do vírus no LCR, e, para a indicação da realização deste exame, é necessária a suspeita de algum nível de acometimento do SNC), o resultado encontrado nesta pesquisa acabou sendo significativamente mais elevado do que aqueles normalmente encontrados em outros estudos epidemiológicos que abordam os novos casos de HAM/TSP, onde essa incidência só chega a cerca de 5,3% no Brasil (ROMANELLI *et al.*, 2013). Outro trabalho, realizado no mesmo centro de referência para o HTLV-1 (BOU, 2014) mostrou uma incidência de 6,9 diagnósticos de HAM para cada paciente infectado pelo vírus do HTLV-1. Assim, os resultados deste trabalho mostram que o nível de evolução naqueles pacientes, mesmo que oligossintomáticos, é bastante significativa se comparados à população infectada pelo vírus em geral. Contudo, é possível perceber, também, que faltam estudos mais recentes acerca deste tema.

Quanto à sintomatologia, foi perceptível que a dor em MMII foi o principal sintoma associado aos pacientes, sejam aqueles com HAM definida ou aqueles que ainda não fecharam o diagnóstico; em relação aos sintomas em geral, como era de se esperar, percebeu-se que os sintomas neurológicos associados a fraqueza, hiperreflexia e acometimento esfinteriano foram os mais achados, o que é condizente com uma comorbidade que é causa de mielopatia. Contudo, foi possível perceber que uma série de outros sintomas foram bastante prevalentes na população estudada, como acometimentos sensitivos ou algícos, dermatológicos e ainda oftalmológicos.

De fato, quanto aos sintomas apresentados por estes pacientes ao longo de seu acompanhamento no centro, os achados principais foram muito similares àqueles já descritos na literatura. A sintomatologia mais significativamente associada à mielopatia, como esperado, é o de comprometimento da motricidade e a presença de hiperreflexia, principalmente em membros inferiores, com um envolvimento muito menos significativo da sensibilidade dos pacientes, bem como componentes algícos, principalmente associados à lombar e aos membros inferiores. (CHAMPS, 2010; GESSAIN-MAHIEUX, 2012; CASTILLO, 1999, CASKEY *et al.*, 2007). Outros sintomas que foram amplamente vistos nos pacientes estudados, tanto como

sintomas desenvolvidos ao longo do seu acompanhamento quanto como os primeiros sintomas a marcar o prejuízo medular dos pacientes com diagnóstico definido foram os sintomas esfínterianos, especialmente urgência miccional, incontinência urinária e obstipação (OLIVEIRA, 2010; NETO et al, 2022, CASKEY et al, 2007). Com relação a outros acometimentos, sendo os oftalmológicos e os dermatológicos os mais presentes (CASKEY et all, 2007), existe um forte embasamento na literatura identificando a associação do HAM/TSP com esses possíveis achados, visto que estes são sintomatologias que podem ser encontrados secundariamente à infecção pelo HTLV-1. Estudos já mostraram uma maior frequência de cerconjuntivite (CASTRO-LIMA et al, 2011) em pacientes com diagnóstico confirmado de HAM/TSP, bem como de dermatite infecciosa (PRIMO et al, 2005) nessa população.

Por fim, notou-se que a maioria dos pacientes possuíam alguma comorbidades listada em seus prontuários. Quanto à associação dessas comorbidades e a incidência ou a progressão da HAM/TSP, faltam estudos que avaliem variáveis clínicas, como por exemplo a sintomatologia dos pacientes com relação a essas questões, sendo a maioria deles relativos a fatores epidemiológicos como idade e sexo, além de fatores imunológicos, como níveis de anticorpos presentes no líquido ou de carga pró-viral dos pacientes (MATSUURA et al, 2016). Foi possível, contudo, encontrar um trabalho relatando a prevalência de depressão nestes pacientes, sendo esta de aproximadamente 38% (BOA-SORTE et al, 2015), enquanto os dados analisados verificaram que 22,7% dos pacientes acompanhados no centro, com ou sem diagnóstico definido de HAM/TSP, eram diagnosticados também com depressão. Ambos não acharam, contudo, uma relação direta entre as duas comorbidades.

Em resumo, portanto, o que foi percebido no trabalho e corroborado pela literatura é que a HAM/TSP é uma patologia significativamente mais prevalente no sexo feminino (relação de aproximadamente 3:1), na população preta e que tem o início da sua manifestação ocorrendo principalmente na faixa etária entre os 40 e 50 anos de idade, com a fraqueza nos MMII como seu principal sintoma inicial, e conseqüentemente a isso, a dificuldade em deambular como o segundo, além do amplo acometimento motor do paciente ao longo do desenvolvimento da doença, com muitos dos pacientes evoluindo inclusive para a necessidade do uso de órteses. Além destes, sintomas de espasticidade em MMII, como hiperreflexia e sinal de Babinski positivo são bastante característicos desta população, além da significativa presença de sintomas esfínterianos característicos de lesões medulares. Menos frequentemente, vemos ainda quadros sensitivos, algícos e acometimento de MMSS. Notoriamente, o início de acometimentos motores em MMII podem indicar, a longo prazo, uma tendência para a evolução para a mielopatia completa, sendo, portanto, importante o acompanhamento cuidadoso dos

pacientes que apresentarem essa sintomatologia, para que medidas possam ser tomadas para protelar o máximo o desenvolvimento completo da patologia nesses indivíduos. Pode-se perceber, inclusive, que os pacientes que vieram a completar a sintomatologia completa e avançar para o diagnóstico definido tiveram uma tendência a iniciar o seu acompanhamento no serviço um pouco mais cedo que aqueles que, mesmo ao final do acompanhamento, não confirmaram o diagnóstico definido.

Como foi possível observar, a análise foi capaz de identificar o perfil característicos comumente encontrado entre os pacientes acometidos pela HAM/TSP, tendo sido achados dados epidemiológicos e clínicos na população de Salvador similares àqueles encontrados em outros centros. Contudo, é importante ressaltar que o trabalho teve, também, suas limitações. Inicialmente, por se tratar de uma pesquisa retrospectiva, algumas informações acabavam por não estar disponíveis em todos os prontuários: raça/cor da maioria dos pacientes, idade no início dos sintomas ou no diagnóstico de HAM/TSP definido, além de, em alguns casos, quais foram os primeiros sintomas apresentados pelos pacientes foram alguns dos dados que não puderam ser resgatados em todos os casos. Ainda, por não haver contato direto com o paciente, algumas dúvidas acerca da temporalidade e caracterização de alguns dos sintomas também não puderam ser coletadas, bem como não puderam ser resgatados alguns dos exames que seriam necessários para incluir ou para confirmar o diagnóstico de determinados indivíduos. Ainda, por se tratar de um estudo que partiu de uma seleção que já havia sido triada para a investigação da mielopatia, a incidência acabou por ser calculada por meio de uma amostra enviesada. Os dados, contudo, mostraram com eficácia a evolução do diagnóstico desses pacientes, bem como seu perfil clínico e epidemiológico.

Ainda assim, a partir da análise foi possível ter um melhor entendimento da população infectada pelo HTLV-1 que é afetada por essa comorbidades, os principais sinais e sintomas que são apresentados por ela tanto na abertura do quadro de mielopatia quanto ao longo do curso da doença. Conforme outros estudos já mostraram (MATSUURA et al, 2016), os sintomas motores no início do desenvolvimento da comorbidades estão associados a progressões mais rápidas no quadro dos pacientes ou à progressão final para o diagnóstico definido de HAM. Ainda, foi importante também entender a temporalidade entre o início dos sintomas dos pacientes e o avanço até a mielopatia completa, para então ter seu diagnóstico, sendo possível verificar que essa sintomatologia pode variar bastante, desde menos de um ano até a sintomatologia completa e, conseqüentemente o diagnóstico de HAM/TSP definido, como uma evolução mais morosa, podendo levar até 17 anos para que os sintomas completos fossem encontrados no paciente ou seu diagnóstico fosse definido, apesar da média deste acometimento

ser muito mais breve, conforme foi demonstrado. Ainda, o principal dado coletado após essa análise foi a grande incidência final de HAM/TSP nos pacientes infectados pelo vírus HTLV-1 e que apresentam algum sinal de mielopatia. Foi demonstrado que mais de 60% dos pacientes que iniciarem o quadro sinais medulares, sejam estes completos ou incompletos, evoluirão, em algum momento, para o diagnóstico definido das comorbidades, mostrando que esses são, portanto, sinais importantes para início do acompanhamento precoce e atencioso destes pacientes, na tentativa de retardar o máximo possível a evolução completa da patologia, uma vez que é uma comorbidade associada a outros comprometimentos da saúde do paciente, além do seu comprometimento funcional, visto que muitos dos pacientes acabam por perder sua independência e necessitam pelo resto da vida da ajuda de terceiros para seus cuidados diários e realização de funções habituais.

Algumas limitações podem ser citadas no presente estudo. O fato do critério de inclusão ter limitado os casos de indivíduos infectados com HTLV-1 que realizaram o exame de LCR em algum momento de avaliação provavelmente superestimou a incidência de HAM/TSP definido na amostra, dado que, diante da dificuldade de execução desse exame, os pacientes com quadro clínico mais avançados com sinais completos de mielopatia, provavelmente, foram priorizados em relação à realização do exame, potencializando a ocorrência do diagnóstico. Além disso, a perda de seguimento, que comumente ocorre em coortes históricas, dado que não há uma estruturação para minimizar as perdas, potencializa o aumento do diagnóstico dos pacientes que tendem a evoluir com maior gravidade e velocidade. Independente destas constatações, o estudo mostra o potencial de gravidade e evolução da mielopatia entre os pacientes com HTLV-A e destaca para a necessidade de um acompanhamento contínuo e multidisciplinar.

Apesar dos achados da análise, contudo, ao longo da coleta de literatura para embasamento do presente trabalho, tornou-se evidente a necessidade de estudos atualizados sobre as informações aqui coletadas, principalmente em referência ao perfil clínico destes pacientes. Poucos foram os estudos realizados, nos últimos cinco anos, que abordem a temática do perfil clínico dos pacientes com HAM/TSP, apesar desta ser a principal comorbidade associada ao HTLV-1, um vírus com acometimento significativo no Brasil e, principalmente, na Bahia. Tornou-se clara, portanto, a necessidade de mais estudos para detalhar esse perfil clínico, com uma população maior e um período mais prolongado de estudo, principalmente com o acompanhamento destes pacientes de forma prospectiva, e não retrospectiva, como foi feita nesse estudo. Por fim, seria importante ainda a realização de estudos que analisassem, individualmente, os fatores aqui identificados e a relação destes com o tempo de progressão da

patologia destes pacientes, para pontuar fatores associados a rápida, lenta ou não progressão da patologia.

7 CONCLUSÃO

O estudo concluiu que a incidência de HAM/TSP nos pacientes do serviço foi de 61,2%, com predomínio alterações motoras nesses indivíduos, principalmente fraqueza em MMII e dificuldade para deambular, além de um maior acometimento da população negra e feminina, com início dos sintomas entre os 40 e os 49 anos, sendo o diagnóstico realizado principalmente entre os 50 e os 59 anos.

Como discutido, portanto, é possível sugerir qual o principal perfil dos pacientes que evoluirão para o diagnóstico de HAM/TSP e a população infectada pelo HTLV-1 que mais é acometida pela comorbidade, além de seus principais sintomas. Assim, o presente trabalho, além de corroborar com a literatura que mostra, em geral, um perfil similar, traz uma análise epidemiológica mais atualizada, informação que se mostrava necessária acerca do presente tema. Essas informações nos apontam para o perfil de indivíduos que terá, possivelmente, um pior prognóstico quando se tem em mente a evolução para o diagnóstico de HAM/TSP, tornando assim clara a necessidade de uma maior atenção e início de controle de sintomas e de evolução da doença precoce a esses pacientes, visto que o desenvolvimento do quadro completo de mielopatia pode ser extremamente disruptivo para a vida e a funcionalidade desses indivíduos. Como foi pontuado inicialmente na revisão para este trabalho, o HTLV-1 é uma infecção extremamente negligenciada pelas políticas públicas de saúde, e tais achados demonstram a importância de trazer uma maior visibilidade à infecção por esse patógenos e uma de suas principais consequências. No que diz respeito ao custo que esses pacientes podem representar, por exemplo, um cuidado precoce que pode ser feito nos pacientes que apresentam o perfil clínico identificado neste trabalho, para que os não cheguem a ter sua funcionalidade totalmente comprometida, o que pode ser muito mais onerosa ao sistema público a longo prazo.

Ainda, algo que ficou evidente nos achados destes pacientes, principalmente naqueles que terminaram seu acompanhamento ainda no diagnóstico de HAM/TSP possível, é muitas vezes, mesmo indivíduos com o comprometimento completo de suas funções medulares, podem não ter seu diagnóstico estabelecido como HAM/TSP definido, visto que nem sempre eles terão acesso aos meios necessários para tal, como a realização de todos os exames que afastam outros diagnósticos, como ressonância magnética, dosagem de vitamina B12 etc. Alguns dos pacientes sequer conseguem a realização da pesquisa do vírus no LCR, exame básico para a investigação e definição do diagnóstico de HAM. Tal achado é importante não só por levantar, mais uma vez, a possibilidade de uma subnotificação da mielopatia associada ao HTLV-1, mas também por evidenciar tamanho prejuízo a esses pacientes, visto que eles tem as mesmas necessidade e

dificuldades funcionais que aqueles que conseguiram definir seu diagnóstico, porém, sem o fechamento definitivo deste status, acabam por não ter acesso aos auxílios governamentais aos quais deveriam ter direito, uma vez que não podem comprovar, a partir de relatórios médicos, serem acometidos pela patologia. No que diz respeito aos cuidados com os indivíduos afetados pela infecção pelo HTLV, e, conseqüentemente, possivelmente afetados pela paraparesia tropical espástica, esses dados são de extrema importância para auxiliar em sua luta por acesso à qualidade de vida a qual eles têm direito.

8 ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HAM/TSP EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR

Pesquisador: Daniel Abreu Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68591422.3.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.312.112

Apresentação do Projeto:

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus descoberto, sendo até hoje considerado o vírus com maior potencial para o desenvolvimento de câncer conhecido. A infecção por este agente se dá por meio da contaminação por fluidos corporais. Há uma grande escassez de dados epidemiológicos sobre a infecção pelo HTLV-1 no mundo. Salvador é a cidade que apresenta a maior prevalência em casos de infecção pelo HTLV-1 em todo o Brasil. Apesar de a maioria dos pacientes apresentarem infecções assintomáticas, (...) algumas comorbidades estão associados à sua infecção, sendo dentre essas complicações a mielopatia associada ao HTLV-1 (doença inflamatória crônica que acomete o Sistema Nervoso Central) ou paraparesia tropical espástica (HAM/TSP) (principal e mais prevalente). A HAM/TSP ainda não possui um tratamento curativo. Justificativa da Emenda, de acordo com o pesquisador:

Essa emenda inclui a avaliação de novos desfechos, relacionados a inclusão de variáveis clínicas que permitirão obter informações sobre o perfil clínico e prognóstico dos pacientes da amostra já selecionada. Em função da necessidade de avaliação de novos desfechos a emenda incluirá novas variáveis clínicas na amostra já selecionada, conforme explicitado nos objetivos elencados a seguir:

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



Continuação do Parecer: 6.312.112

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Quantificar e caracterizar o comportamento epidemiológico, prognóstico e perfil clínico dos pacientes com diagnóstico de mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP).

Objetivos Secundários:

1. Identificar na amostra a densidade de incidência de HAM/TSP definido, possível ou provável na amostra de estudo.
2. Comparar a taxa de incidência de mielopatia de acordo com algumas características: sexos, idade e raça.
3. Identificar as principais características presentes no quadro destes pacientes, como primeiro sintoma, tempo de sintoma até o diagnóstico e evolução do diagnóstico dos pacientes.
4. Identificar principais sintomas apresentados pelos pacientes com HAM/TSP definido e comparar esses achados com a literatura.
5. Identificar diferentes comorbidades que acometem esses pacientes concomitantemente à infecção por HTLV-1.
6. Identificar o perfil funcional dos pacientes através das escalas de EDSS e Osame.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Existe em sua realização apenas o risco de exposição e rompimento da confidencialidade de dado, risco este que, como já foi descrito, será minimizado em razão do armazenamento dos dados serão no computador pessoal do pesquisador, o qual possui senha de acesso e não é de uso compartilhado. Ainda, serão utilizados apenas os dois primeiros e os dois últimos números dos prontuários para identificação na coleta, para que os pacientes não possam ser identificados em caso de perda do sigilo.

Benefícios: Apesar de não haver benefício direto aos pacientes que terão suas informações incluídas no estudo, os dados epidemiológicos obtidos a partir dos resultados que serão obtidos representam benefícios indiretos à esta população, uma vez que contribuem para o conhecimento científico e, principalmente, embasam medidas de saúde coletiva associadas a eles. Por meio da conclusão da incidência de HAM/TSP nos pacientes com HTLV-1 é esperado perceber qual o acometimento destes pacientes pela maior comorbidade secundária à infecção, informação de extrema importância, principalmente por se tratar de uma patologia pouco explorada.

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



Continuação do Parecer: 6.312.112

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia de Análise de Dados:

A análise de dados será feita através de estudo estatístico, descritivo e comparativo com os dados já existentes na literatura.

Metodologia:

Trata de um estudo de Coorte histórica retrospectiva diagnóstica onde serão incluídos todos os prontuários dos pacientes portadores do vírus HTLV-1 acompanhados no período escolhido, sendo considerado o desfecho de interesse o diagnóstico de HAM/TSP nestes pacientes e a exposição da comorbidade em diferentes grupos de acordo com idade, sexo e outras variáveis.

1. População alvo: Os pacientes portadores de HTLV-1 acompanhados no centro no período de 2002 a 2022 ..., sendo incluído pacientes de todos os sexos, idades e variáveis níveis de acometimento.

2. Local do estudo: Centro Integrativo Multidisciplinar de CHTLV, pertencente ao Ambulatório Docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (ADAB), localizado na própria EBMS, unidade de Brotas, instituição localizada na cidade de Salvador, Bahia, Brasil.

3. Período do estudo: 01/05/2023 a outubro de 2023

4. Data prevista para início do estudo: com data prevista para início em 01/05/2023, pesquisadores afirmem que a coleta será iniciada mediante aprovação do Conselho de Ética Pesquisa, com uma duração estimada de 6 meses.

5. Tamanho amostral do estudo: Não será realizado cálculo amostral visto que o universo máximo de indivíduos atendidos nesse período será aquele utilizado para a análise do trabalho. Pesquisadores estimam uma amostra de 800 participantes.

6. Tipo de dados: secundários (prontuários dos pacientes portadores do vírus HTLV-1)

7. Coleta dos dados: Serão revisados os prontuários existentes na base de dados do CHTLV desde janeiro de 2002 até dezembro de 2022 para a verificação da incidência da HAM/TSP como comorbidade nesta amostra. Todos os pacientes acompanhados no ambulatório neste período terão seus prontuários elegíveis para o estudo, desde que acompanhados no CHTLV no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2022, tendo realizado um número mínimo de 2 consultas de consultas.

Todos os dados obtidos a partir dos prontuários presentes no sistema do CHTLV serão mantidos em computador pessoal e com acesso restrito aos pesquisadores, com a garantia do anonimato dos pacientes a partir do uso apenas de seus números de registros para a identificação de suas informações. Ademais, todos os dados serão apagados em um período de até 05 anos após o

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



Continuação do Parecer: 6.312.112

termo da pesquisa, conforme a norma exigida pelo Conselho. (informação contida na brochura do trabalho, não consta na metodologia da PB_Informações básicas do projeto).

8. Critério de Exclusão: Serão excluídos da análise aqueles prontuários em que o paciente já havia tido o diagnóstico prévio de mielopatia, bem como pacientes portadores de HIV ou de outras patologias que possam ser causa de mielopatia (tumores medulares, esclerose múltipla, hipovitaminose de B12 ou folato, neuro sifilis, paraplegias espásticas familiares, esclerose lateral amiotrófica ou ainda mielites autoimunes ou secundárias a infecções por outros vírus). Ainda, aqueles pacientes que não apresentam exames suficientes para a realização do diagnóstico de HAM/TSP pelos critérios de Castro e Costa não serão considerados nos cálculos de incidência do trabalho.

9. Tipo de análise dos dados: A análise de dados será feita através de estudo estatístico, descritivo e comparativo com os dados já existentes na literatura.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: anexada, totalmente preenchida, com assinatura do prof. Atson Carlos de Souza Fernandes 05/12/2022.

Cronograma: Anexado. Início de coleta maio/2023

Orçamento: financiamento próprio com valor total de R\$1.200,00

TCLE/TALE: Propõe dispensa, justificativa anexada, informa que pesquisa tem caráter retrospectivo, tratando de um levantamento de dados junto a banco de prontuários, os quais serão mantidos em sigilo e possuem a autorização prévia da instituição onde a pesquisa será realizada

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a reanálise bioética através da Resolução 466/12 CNS/MS e demais documentos afins considera-se a emenda ao projeto APROVADA para continuidade da execução imediata de acordo com o cronograma proposto, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a partir da sua execução e representa risco mínimo aos participantes, respeitando os princípios da autonomia, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

Considerações Finais a critério do CEP:

O não cumprimento à Res. 466/12 do CNS/MS relativo ao envio de relatórios conforme transcrição implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

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



Contratação do Pêso: 6.312.112

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SALVADOR, 20 de Setembro de 2023

Assinado por:
Noilton Jorge Dias
(Coordenador(a))

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



Continuação do Parecer: 6.312.112

*** 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
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2213001_E1.pdf	12/09/2023 21:47:46		Aceito
Folha de Rosto	135_2022_Laura_Lorenzo_Serra_FOLHADEROSTO_Nucleo_de_Pesquisa_e_Assinado.pdf	21/03/2023 09:54:43	Daniel Abreu Santos	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	16/11/2022 21:35:05	Daniel Abreu Santos	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	16/11/2022 21:34:35	Daniel Abreu Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_tcc.pdf	16/11/2022 21:26:03	Daniel Abreu Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_ausencia.pdf	16/11/2022 21:22:16	Daniel Abreu Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

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

9 REFERÊNCIAS

1. Rosadas C, Brites C, Arakaki-Sánchez D, Casseb J, Ishak R. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2021;30(spe1).
2. Oliveira MSS, Lira ABR, Torres LM, Rocha VO, Paste AA. Perfil epidemiológico dos portadores do vírus t-linfotrópico humano do tipo 1 no município de Salvador entre 2015 e 2019. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021 Jan 1;25:101317.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Tropical Spastic Paraparesis [Internet]. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/tropical-spastic-paraparesis#:~:text=TSP%20is%20now%20called%20HTLV>. Acesso em: 7 de novembro de 2022.
5. Garcia IFS, Hennington ÉA. HTLV: uma infecção estigmatizante? *Cadernos de Saúde Pública*. 2019;35(11).
6. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukaemia. *Nature*. 1981 Nov;294(5838):268–71.
7. Taniguchi H, Imaizumi Y, Takasaki Y, Nakashima J, Kato T, Itonaga H, et al. Clinical features at transformation in adult T-cell leukemia-lymphoma with smoldering and chronic types. *International Journal of Hematology*. 2019 Apr;109(4):402–8.
8. Koyanagi Y, Itoyama Y, Nakamura N, Takamatsu K, Kira JI, Iwamasa T, et al. In Vivo Infection of Human T-Cell Leukemia Virus Type I in Non-T Cells. *Virology*. 1993 Sep;196(1):25–33.
9. Tangy F, Vernant JC, Coscoy L, Ossondo M, Bellance R, Zaninovic V, et al. A search for human T-cell leukemia virus type I in the lesions of patients with tropical spastic paraparesis and polymyositis. *Annals of Neurology*. 1995 Sep;38(3):454–60.

10. Cao S, Maldonado JO, Grigsby IF, Mansky LM, Zhang W. Analysis of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Particles by Using Cryo-Electron Tomography. *Journal of Virology*. 2015 Feb 15 ;89(4):2430–5.
11. Vogt VM. Retroviral Virions and Genomes. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE (eds.). *Retroviruses*. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
12. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in Microbiology*. 2012 Nov 15;3:338.
13. Romanelli LCF, Caramelli P, Martins ML, Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, et al. Incidence of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in a Long-Term Prospective Cohort Study of Initially Asymptomatic Individuals in Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013 Sep;29(9):1199–202.
14. Pereira FM, Almeida M da CC de, Santos FLN, Carreiro RP, Regis-Silva CG, Galvão-Castro B, et al. Evidence of New Endemic Clusters of Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV) Infection in Bahia, Brazil. *Frontiers in Microbiology*. 2019 May 14;10.
15. Schierhout G, McGregor S, Gessain A, Einsiedel L, Martinello M, Kaldor J. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(1):133–143.
16. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1 [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-t-lymphotropic-virus-type-1>. Acesso em: 7 novembro de 2022.
17. Araujo AQC, Silva MTT. The HTLV-1 neurological complex. *The Lancet Neurology*. 2006 Dez;5(12):1068-1076.
18. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015 Jun 18;1:15012.
19. Castro-Costa CM, Araújo AQC, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva ELM, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS research and human retroviruses*. 2006 Out;22(10):931-935.
20. Carneiro-Proietti ABF, Sabino EC, Leão S, Salles NA, Loureiro P, Sarr M, et al. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and Type 2 Seroprevalence, Incidence, and Residual Transfusion

Risk Among Blood Donors in Brazil During 2007–2009. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2012 Oct;28(10):1265–72.

21. Mota A, Nunes C, Melo A, Romeo M, Boasorte N, Dourado I, et al. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil - associated risk factors and trend towards declining prevalence. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2006 Abr-Jun;28(2):120-126.
22. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005 Sep 1;24(39):6058–68.
23. Champs APS, Passos VM de A, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JGR. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010 Dec;43(6):668–72.
24. Matsuura E, Satoshi Nozuma, Tashiro Y, Kubota R, Shuji Izumo, Takashima H. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. 2016 Dec 15;371:112–6.
25. Bou, IT, Incidência da Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) em Pacientes Atendidos em um Centro de Referência em Salvador, Estado da Bahia, 2014.
26. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Revue Neurologique*. 2012 Mar;168(3):257–69.
27. Castillo JL, Cea JG, Verdugo RJ, Cartier L. Sensory Dysfunction in HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *European Neurology*. 1999;42(1):17–22.
28. Caskey M, Morgan DJ, Porto AF, Silvana Pereira Giozza, Muniz A, Glória Orge, et al. Clinical Manifestations Associated with HTLV Type I Infection: A Cross-Sectional Study. 2007 Mar 1;23(3):365–71.
29. Oliveira PJ, Castro N, Muniz A, Davi Tanajura, Brandão JC, Porto AF, et al. Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1-Infected Patients and Its Association With Overactive Bladder. 2010 May 1;75(5):1100–3.

30. Carneiro Neto JA, Vitor de Oliveira CJ, Ferraz SN, Guerra M, Oliveira LA, Passos L, et al. Bladder dysfunction in human T cell lymphotropic virus infection: A prospective cohort study. *PLoS neglected tropical diseases*. 2022 Jan 1;16(1):e0009772.
31. Cristina Castro-Lima Vargens, Fernanda M, Ney Boa-Sorte, Regina Helena Rathsam-Pinheiro, Viviana Nilla Olavarria, Ramon, et al. Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. *Journal of Clinical Virology*. 2011 Nov 1;52(3):177–80.
32. Primo JRL, Brites C, de Oliveira M d. FSP, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt AL. Infective Dermatitis and Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Childhood and Adolescence. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 Aug 15;41(4):535–41.
33. Boa-Sorte N, Galvão-Castro AV, Borba D, Nunes de Castro Lima RB, Galvão-Castro B. HAM/TSP and major depression: the role of age. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015 May;19(3):314–8.