



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

MARIZE SILVA VARJÃO

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS
DOS PACIENTES PORTADORES DE HTLV-1 ATENDIDOS NO
AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA DO CENTRO DE HTLV DA EBMS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Salvador-Bahia
Brasil
2007**

MARIZE SILVA VARJÃO

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS
DOS PACIENTES PORTADORES DE HTLV-1 ATENDIDOS NO
AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA DO CENTRO DE HTLV DA EBMSP**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana

Autora:

Marize Silva Varjão

Orientador:

Prof. Dr. Antônio de Souza Andrade Filho

Salvador-Bahia
Brasil
2007

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP

V287 Varjão, Marize Silva

Alterações neurológicas dos pacientes portadores de HTLV-1 atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSP./ Marize Silva Varjão. □ Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2007. 83f.

Dissertação (Mestrado) - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. - 2007.

Orientador: Prof. Dr. Antônio de Souza Andrade Filho.

1.Neurologia 2.HTLV-1 3.Alterações neurológicas 4.Estados neurológicos.

CDU: 616.8

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: VARJÃO, Marize Silva

Título: Alterações neurológicas dos pacientes portadores de HTLV-1 atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSP

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em: 10 de agosto de 2009.

Banca Examinadora

Prof. Dr. : Bernardo Galvão Castro Filho

Titulação: Doutor em Imunologia

Instituição: Universidade de Geneve – UNIGE

Prof. Dr. : William Azevedo Dunninghan

Titulação: Pós-doutorado em Livre Docência em Psiquiatria

Instituição: Universidade Federal da Bahia – UFBA

Prof. Dr. : José Marcos Pondé Fraga Lima

Titulação: Doutor em Neurocirurgia

Instituição: Escola Paulista de Medicina

Dedicatória

A Levi Varjão, meu esposo; a Lucas, Claudia, Noemi e Loide, meus filhos amados, que me inspiram e me estimulam a avançar.

INSTITUIÇÃO ENVOLVIDA

EBMSP– Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antonio de Souza Andrade Filho, meu orientador, pelo acompanhamento cuidadoso desta Dissertação.

Ao Prof. Dr. Bernardo Galvão Filho, Coordenador da Pós-Graduação da EBMSP e Diretor do Centro de HTLV da EBMSP, pela participação na discussão do Projeto de Dissertação e apoio no Levantamento Bibliográfico.

À Profa. Dra. Ceuci de Lima Xavier Nunes, pela participação na discussão do Projeto de Dissertação.

À Profa. Dra. Delvair de Brito Alves, pela orientação metodológica e revisão desta Dissertação.

Aos pacientes do Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSP, por fornecerem os elementos essenciais à compreensão do objeto em estudo.

À médica, Viviana Olavarria, pelo exame da carga proviral dos pacientes atendidos no Centro de HTLV da EBMSP.

Ao Técnico de Laboratório do Centro de HTLV da EBMSP, Noilson Lázaro Sousa Gonçalves, pela realização dos exames diagnósticos dos pacientes atendidos no Centro de HTLV da EBMSP.

À Sônia Quintela, Secretária do Centro de HTLV da EBMSP, pela participação na coleta dos dados nos prontuários.

Aos colegas do Mestrado, especialmente Helena Correia, pela orientação quanto ao uso do SPSS.

Aos professores da Pós-Graduação, pelo apoio no processo de construção desta Dissertação.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Doenças associadas à infecção pelo HTLV-I, segundo Mahieux e Gessain (2003, p.6065).	32
TABELA 2	Características demográficas da população portadora de HTLV-1 e atendida no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	54
TABELA 3	Alterações neurológicas na população portadora de HTLV-1, atendida no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	55
TABELA 4	Estados neurológicos identificados na população portadora de HTLV-1, atendida no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	55
TABELA 5	Relação entre estados neurológicos e características demográficas da população. Salvador-Bahia, 2007.	56
TABELA 6	Frequência das alterações neurológicas nos estados neurológicos (HAM/TSP, oligossintomáticos, assintomáticos) presentes na população. Setembro de 2005 a agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	57
TABELA 7	Tempo de sintomas dos pacientes com os seguintes estados neurológicos: HAM/TSP e oligossintomáticos, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	58
TABELA 8	Intervalo entre aparecimento de sintomas e realização de diagnóstico dos pacientes com os seguintes estados neurológicos: HAM/TSP e oligossintomáticos, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	58
TABELA 9	Grau de Incapacitação dos Pacientes com HTLV-1 (HAM/TSP, Oligossintomáticos e Assintomáticos), atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006, avaliados através da EDSS de Kurtzke categorizada. Salvador-Bahia, 2007.	59
TABELA 10	Tempo de sintomas e grau de incapacitação avaliados pela EDSS de Kurtzke nos pacientes com HAM/TSP, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp,	60

entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

TABELA 11	Tempo de sintomas e grau de incapacitação avaliados pela EDSS de Kurtzke nos pacientes oligossintomáticos, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	61
TABELA 12	Cópias de HTLV-1 (gene pol) em 10^6 células de PBMCs realizada em 62 pacientes com HTLV-1, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	62
TABELA 13	Média da Carga Viral entre pacientes mais graves (HAM/TSP) e pacientes menos graves (oligossintomáticos e assintomáticos), atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	62
TABELA 14	Resultados da Ressonância Magnética das colunas cervical e torácica nos estados neurológicos de 34 dos 116 pacientes atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.	63

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	HTLV (BEZERRA; CARNEIRO-PROIETTI; LOUREIRO, 1998, p.10).	17
FIGURA 2	Replicação viral. (BEZERRA; CARNEIRO-PROIETTI; LOUREIRO, 1998, p.12).	19
FIGURA 3	Prevalência de HTLV-1 no mundo (PROIETTI; CARNEIRO PROIETTI; CATALAN-SOARES et al 2005. p.22).	20
FIGURA 4	HTLV-1 no Brasil.	21

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Graduação dos reflexos profundos, segundo Mutarelli (2000).	42
QUADRO 2	Graduação da força muscular, segundo Mutarelli (2000).	43

RESUMO

Nesta Dissertação são analisadas alterações neurológicas dos 116 pacientes portadores do Vírus T-linfotrópicos humanos tipo 1 (HTLV-1) atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSP a partir de um estudo de caso, quantitativo, utilizando análise de prontuários e exame neurológico. As alterações neurológicas mais frequentes foram parestesia (67,2%), hiperreflexia patelar (65,5%), dor lombar (60,3%), disfunção intestinal (55,2%), fraqueza muscular de membros inferiores (49,1%) e distúrbios urinários (48,3%); os estados neurológicos identificados foram HAM/TSP; oligossintomáticos e assintomáticos; o diagnóstico da maioria dos pacientes com HAM/TSP e dos oligossintomáticos foi feito entre 1 a 8 anos após início dos sintomas; o grau de incapacitação da população foi avaliado através da Escala de Incapacitação de Kurtzke categorizada (EDSS¹ de Kurtzke categorizada), sendo identificado que os pacientes com HAM/TSP apresentavam graus de 1 a 7 com média $4,9 \pm 1,6$ e mediana 6,0; os oligossintomáticos tinham graus de 0 a 4, média $1,5 \pm 1,2$ e mediana 2,0; a média da carga viral² foi maior entre os pacientes com HAM/TSP; a Ressonância Magnética do canal medular foi realizada em 34 pacientes e, em 2 (dois) deles revelou atrofia da medula.

Palavras-chave: 1.Neurologia; 2.HTLV-1; 3.Alterações neurológicas; 4.Estados neurológicos.

¹Expanded Disability Status Scale (KURTZKE, 1983).

²Cópias de HTLV-1 em 10^6 células de PBMCs.

ABSTRACT

In this Dissertation the neurological disorders of the Human T Cell Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) carrying patients had been approached; the 116 patients were taken care of in the Clinic of Neurology of the EBMSPT HTLV-1 Center, between September of 2005 and August of 2006. A descriptive study of case, was carried through, using medical record analysis (documentary analysis) and the neurological examination. The more frequent neurological disorders had been paresthesia in 67,2% of the patients, hyperactive patellar reflex in 65,5%, lumbar pain in 60,3%, intestinal dysfunction in 55,2%, muscular weakness of lower limbs in 49,1% and urinary disturbances in 48,3%; the identified neurological states had been 3 (three) (HAM/TSP; oligosymptomatic and asymptomatic); the diagnosis of most of the patients with HAM/TSP and oligosymptomatic was made between 1 and 8 years after the beginning of the symptoms; the disability degree was evaluated through Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS), being identified that the patients with HAM/TSP presented degrees of 1 the 7 with mean $4,9 \pm 1,6$ and median 6,0; oligosymptomatic had degrees of 0 the 4, mean $1,5 \pm 1,2$ and median 2. The average of the viral load was bigger among the patients most serious. The spinal cord Magnetic Resonance of 34 patients disclosed medullar atrophy in 2(two) patients. With these results, the author's expectation is to extend the knowledge on the object in study.

Key-Word: Neurology; HTLV-1; Neurological disorders; Neurological states.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Human T-cell Lymphotropic Vírus type 1 (HTLV-1): aspectos conceituais	17
2.2 HTLV-1 e doenças associadas	19
2.2.1 Epidemiologia, patologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prevenção do HTLV-1	20
2.2.1.1 <i>Epidemiologia</i>	20
2.2.1.2 <i>Patologia</i>	23
2.2.1.3 <i>Fisiopatologia</i>	24
2.2.1.4 <i>Diagnóstico</i>	26
2.2.1.5 <i>Tratamento e prevenção</i>	29
2.2.2 Doenças associadas ao HTLV-1	32
2.3 Diagnóstico diferencial das mielopatias progressivas crônicas	35
2.3.1 Mielopatias progressivas crônicas compressivas	35
2.3.2 Mielopatias progressivas crônicas não compressivas	36
2.3.2.1 <i>Mielopatias progressivas crônicas não compressivas infecciosas</i>	36
2.3.2.2 <i>Mielopatias progressivas crônicas não compressivas desmielinizantes</i>	38
2.3.2.3 <i>Mielopatias progressivas crônicas não compressivas inflamatórias</i>	39
2.3.2.4 <i>Mielopatias progressivas crônicas não compressivas por transtornos metabólicos</i>	40
2.4 Alterações neurológicas ligadas ao HTLV-1 na população: aspectos teóricos	41
2.4.1 Parestesia	41
2.4.2 Hiperreflexia	41
2.4.3 Dor lombar	42
2.4.4 Constipação	42
2.4.5 Fraqueza muscular	42
2.4.6 Distúrbios urinários	45
2.4.7 Sinal de BABINSKI bilateral	45

2.4.8 Espasticidade	46
2.4.9 Clônus	46
2.4.10 Disfunção erétil	47
2.4.11 Sinal de Hoffman	47
3 OBJETIVOS	47
3.1 Gerais	47
3.2 Específicos	48
4 JUSTIFICATIVA	48
5 METODOLOGIA	49
5.1 Desenho do estudo	49
5.2 População de estudo	50
5.2.1 População de referência	50
5.2.2 Características da população de estudo	50
5.2.3 Critérios de inclusão e exclusão	50
5.3 Variáveis	51
5.3.1 Classificação das variáveis	51
5.4 Técnicas e equipamentos utilizados	51
5.4.1 Análise documental (análise de prontuários)	52
5.4.2 Exames diagnósticos	52
5.4.3 Exames complementares	52
5.5 Análise estatística	53
5.6 Considerações éticas	53
6 RESULTADOS	54
7 DISCUSSÃO	63
8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	67
9 CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS	71

ANEXOS

77

APÊNDICE

83

1. INTRODUÇÃO

Nesta Dissertação são analisadas as alterações neurológicas dos pacientes portadores do Vírus T-linfotrópicos humanos tipo 1 (HTLV-1), atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

A infecção por este vírus provoca diversas enfermidades, sendo a paraparesia espástica tropical (TSP), também conhecida como mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM), e o linfoma de células T do adulto (LTA), as 2 (duas) principais (MAHIEUX; GESSAIN, 2003).

No mundo, 15 a 20 milhões de pessoas são infectadas com HTLV-1 (DE THÉ; KAZANJI, 1996). No entanto, menos de 5% desenvolveram HAM/TSP (MORA; OSAME; JACOBSON, 2003).

No Brasil, o HTLV-1 foi identificado em todos os Estados pesquisados (CARNEIRO-PROIETTI; RIBAS; CATALAN-SOARES et al, 2002).

No Estado da Bahia, Salvador apresenta a maior prevalência, tendo cerca de 50 mil pessoas infectadas por este vírus. Só no Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (BMSP) são acompanhados cerca de 600 pacientes sendo que apenas 30,2% deles apresentam HAM/TSP.

Nesta Capital, o HTLV-1 representa o maior fator de risco associado à mielopatia crônica (SILVA FILHO, 1998).

Portanto, para o estudo do objeto em foco, partiu-se da seguinte questão: quais as alterações neurológicas encontrados nos pacientes portadores de HTLV-1 atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV-1 da EBMSP, entre setembro de 2005 e agosto de 2006?

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Human T-cell Lymphotropic Vírus type 1 (HTLV-1): aspectos conceituais

O HTLV-1 (Figura I) é um Retrovírus que infecta, especialmente, os vertebrados. Os Retrovírus pertencem à família Retroviridae a qual compreende 3 (três) subfamílias: Oncovirinae (inclui o HTLV); Lentivirinae (sendo o HIV o mais importante nos seres humanos); e o Spumavirinae (vírus “espumosos”, não associados a nenhuma doença conhecida). O ciclo de replicação do HTLV-1 é singular, pois as suas informações genéticas são codificadas por RNA e não por DNA. Ele contém uma DNA-polimerase dependente de RNA (transcriptase reversa), a qual orienta a síntese de uma forma de DNA do genoma viral depois de uma infecção de uma célula hospedeira. A designação retrovírus denota que as informações na forma de RNA são transcritas em DNA na célula hospedeira (FAUCI; LONGO, 2002).

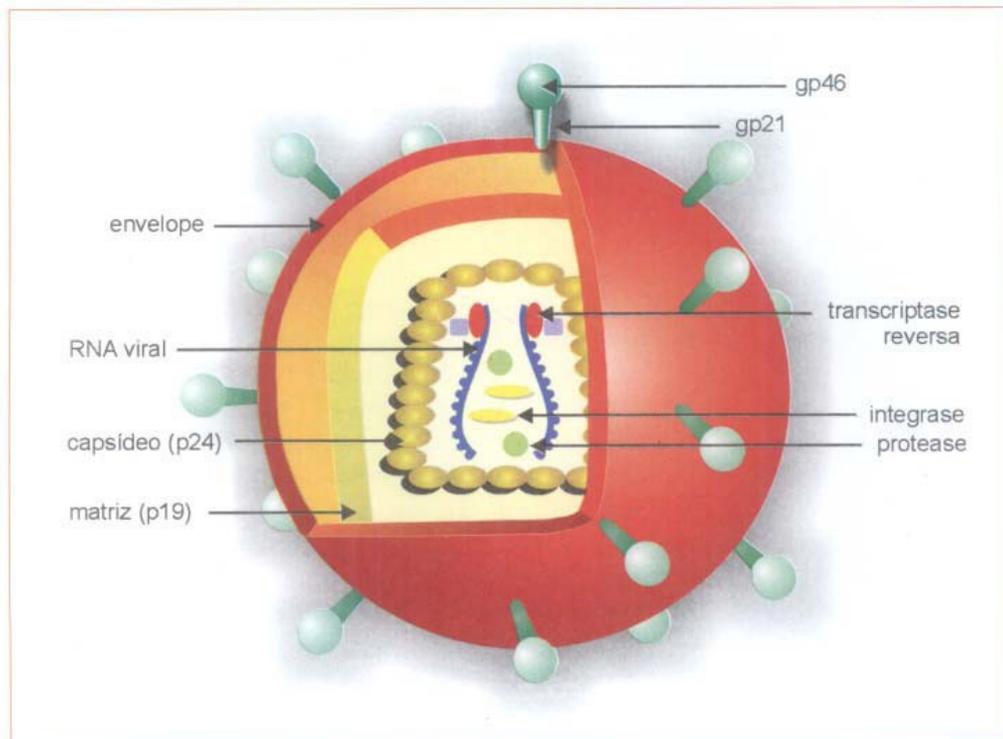


FIGURA I: HTLV (BEZERRA; CARNEIRO-PROIETTI; LOUREIRO, 1998, p.10).

O HTLV-1 é um vírus de RNA unicatênular que contém um genoma diplóide, o qual se replica através de um DNA intermediário, capaz de integrar-se ao

genoma da célula hospedeira na forma de provírus. O processo de integração é essencial à capacidade desta classe de vírus de provocar infecções que persistem por toda a vida, escapar dos processos de depuração imunológica e provocar doenças de latência prolongada, como a leucemia e o linfoma (BLATTNER, 2001).

O HTLV-1 foi isolado em 1980, a partir de uma linhagem celular de linfoma de células T de um paciente cuja hipótese original era a de que fosse portador do linfoma cutâneo de células T. Esse tipo de vírus é responsável por, no mínimo, duas doenças importantes: leucemia/linfoma de células T do adulto (LTA) e paraparesia espástica tropical (TSP), também chamada mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM) (FAUCI; LONGO, 2002).

Os genes que codificam o vírus são:

[...] ‘gag’ (antígeno [Ag] grupo-específico, ‘group-specific antigen’), o ‘pol’ (polimerase/ integrase/protease), o ‘env’ (envelope) e uma série de genes reguladores, ‘tax’ e ‘rex’, que regulam a expressão do vírus. As proteínas ‘gag’ atuam como proteínas estruturais da matriz, do capsídeo e do nucleocapsídeo. O gene ‘pol’ codifica várias enzimas – transcriptase reversa (envolvida na transcrição ADN em ARN [RNA]), endonuclease (ribonuclease H), protease (superposição de ‘gag’ e ‘pol’) e integrase, que atua na integração viral. O gene ‘env’ codifica os principais componentes do revestimento viral: a glicoproteína, de superfície com peso molecular de 46.000 MW (gp46) e a transmembrana com peso molecular de 21.000MW (gp21). A região de regulação, pX, expressa ‘tax’, responsável pela transcrição aumentada de produtos gênicos virais e celulares, tendo sido postulado que esse gene desempenha um papel crucial na leucomogênese. O ‘rex’ (regulador da expressão proteínas do virion do HTLV) modula, de maneira complexa, o padrão de produção do ARN [RNA], viral e o transporte dos componentes do vírus na produção das partículas virais (BLATTNER, 2001, p. 2031).

O ciclo de replicação do HTLV-1 (Figura II), acontece em 2 (duas) fases:

- a) fase 1: este retrovírus entra numa célula-alvo ligando-se a um receptor específico da superfície celular. Uma vez incorporado o vírus, seu RNA é liberado do nucleocapsídeo e é transcrito de forma reversa para o DNA proviral. O provírus é inserido no genoma da célula hospedeira (dentro do núcleo), e, em seguida, transcrito ao RNA;

- b) fase 2: síntese e processamento dos genomas, RNAm e proteínas virais que utilizam os mecanismos das células do hospedeiro. O RNA é traduzido e os vírions são agregados e liberados da membrana celular por brotamento (FAUCI; LONGO, 2002).

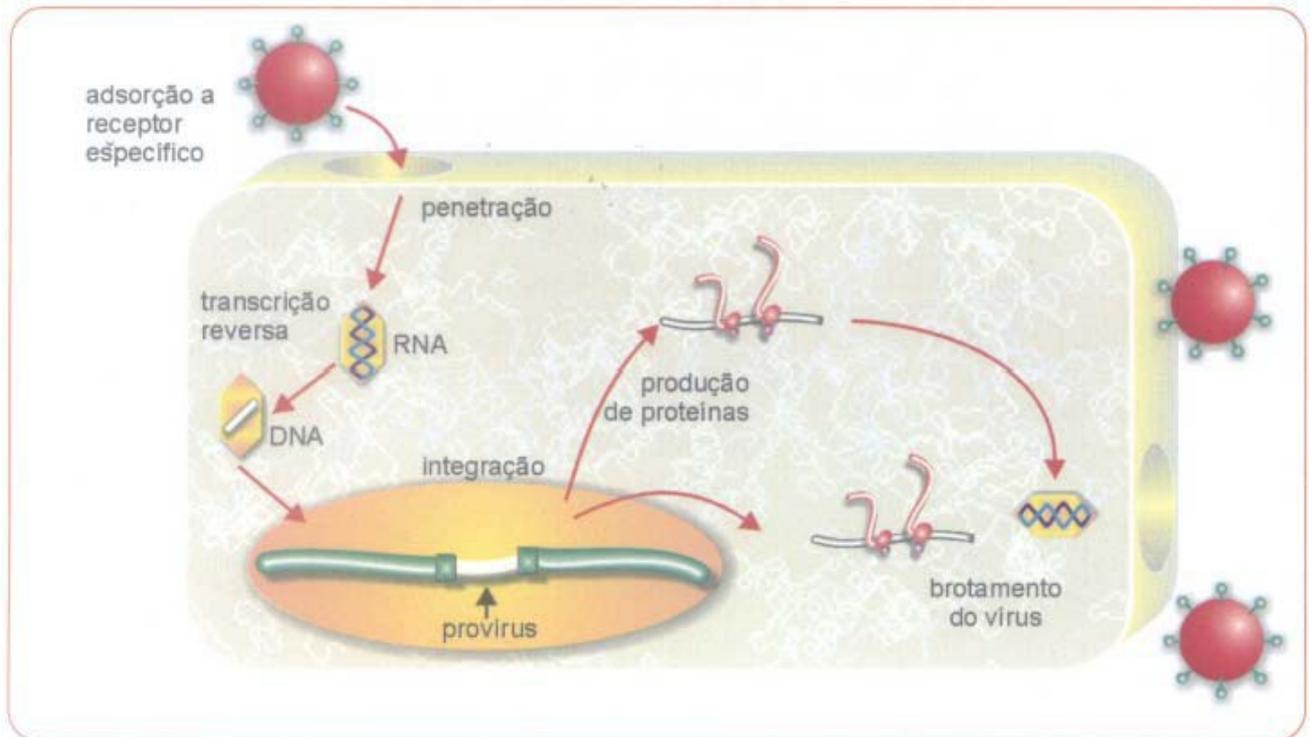


FIGURA II: Replicação viral (BEZERRA; CARNEIRO-PROIETTI; LOUREIRO, 1998, p.12).

Em resumo, o provírus (forma de DNA do genoma retroviral) é transcrito, recoberto e poliadenilado. As moléculas de RNA viral, em seguida, tomam um de 3 (três) destinos: ou são exportadas para o citoplasma, sendo acondicionadas como o RNA viral em partículas virais infecciosas; ou são emendadas para formar a mensagem da poliproteína do invólucro; ou são reduzidas nas proteínas ‘gag’ e ‘pol’.

2.2 HTLV-1 e doenças associadas

2.2.1 Epidemiologia, patologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prevenção do HTLV-1

2.2.1.1 Epidemiologia

O HTLV-1 é endêmico no Japão, Caribe, África, América do Sul e ilhas da Melanésia. Os anticorpos contra este vírus estão presentes no soro de até 35% da população de Okinawa; em 10% dos residentes da ilha japonesa de Kyushu; e em menos de 1% das pessoas nas regiões não endêmicas do Japão.

Na Figura III, em cor violeta, são mostrados os países com prevalência entre 1 e 5% em algumas populações (áreas endêmicas); em cor amarelo escuro estão os países com baixa prevalência, menos de 1% em alguns grupos.

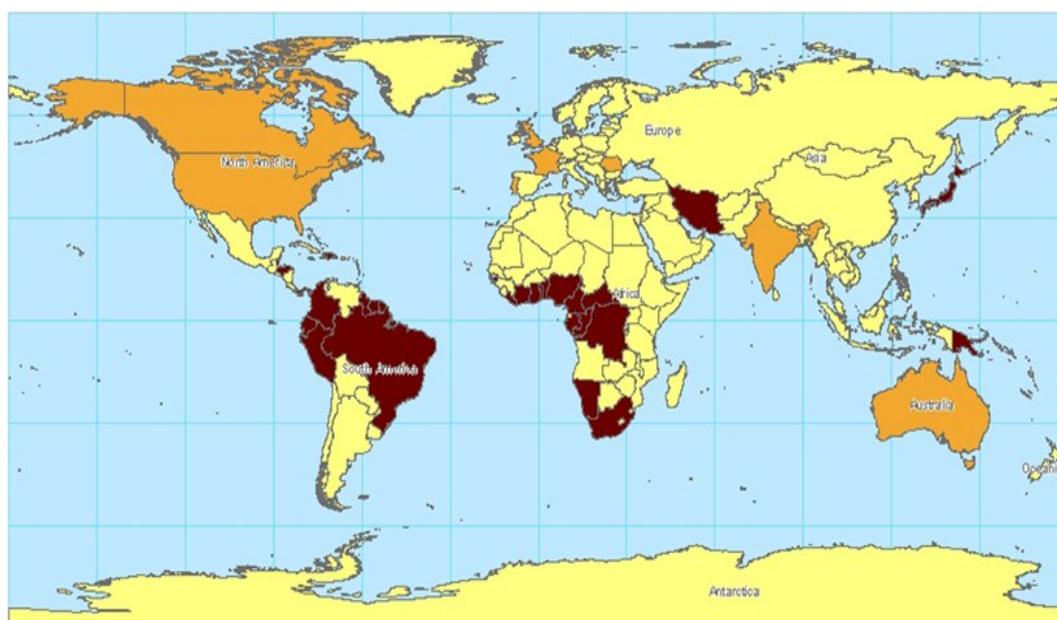


FIGURA III: Prevalência de HTLV-1 no mundo (PROIETTI; CARNEIRO PROIETTI; CATALAN-SOARES et al, 2005. p.22).

No Brasil, o HTLV-1 foi encontrado, pela primeira vez, em 1986, entre imigrantes japoneses de Okinawa, residentes em Campo Grande/Mato Grosso do Sul (KITAGAWA; FUJISHITA; TACAGUSHI et al, 1986). Foi observada prevalência de 13% nos imigrantes e 8% nos seus descendentes. Através de um estudo multicêntrico que envolveu 5.000 doadores de sangue, apresenta prevalências diferentes nas 4 (quatro)

regiões geográficas do país. Os menores índices foram encontrados em Manaus e em Florianópolis (0,1%), em Recife e no Rio de Janeiro (0,33%). O maior índice foi observado em Salvador/Bahia (1,35%) (GALVÃO-CASTRO, LOURES, RODRIGUES et al, 1997).

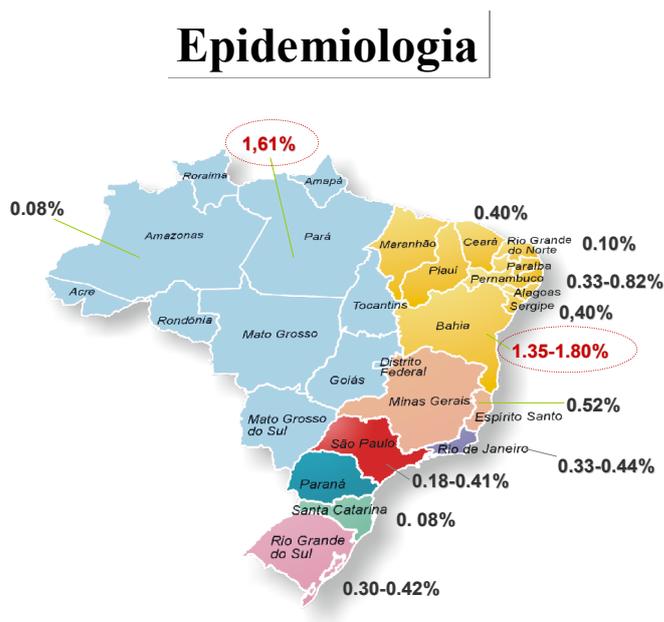


FIGURA 4: HTLV-1 no Brasil.

Outros estudos realizados em Salvador, como os a seguir, apresentam resultados similares: numa amostra da população de 30 áreas de vigilância sanitária, foi encontrada uma prevalência de 1,7% (DOURADO; GALVÃO-CASTRO, 2001); na população desta Capital, a prevalência de HTLV-1 foi de 1,76%, com taxa de infecção de 1,2% e 2,0%, para homens e mulheres, respectivamente (DOURADO; ALCÂNTARA; BARRETO et al, 2003); a maior prevalência de HTLV-1 entre doadores de sangue, variou entre 1,35% e 1,80% (CARNEIRO-PROIETTI; RIBAS; CATALAN-SOARES et al, 2002).

A síndrome neurológica mais importante associada ao HTLV-1 é a mielopatia ligada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). A HAM/TSP se

desenvolve em até 4% dos infectados pelo HTLV-1; é mais freqüente em mulheres³; e, a maioria, tem diagnóstico entre a 4ª e 5ª década de vida (ORLAND; ENGSTRON; FRIDEY et al, 2003). A predominância desta doença neste sexo deve-se às relações sexuais, uma vez que a probabilidade de o homem transmitir o vírus é maior do que a da mulher (MURPHY; FIGUERÔA; GIBBS et al, 1989). Quanto ao estado civil, foram identificados 83,0% dos pacientes sem cônjuge (ZUNT; ALARCON; MONTANO et al, 1999).

Num estudo foi encontrado um risco de menos de 2% de desenvolver HAM/TSP entre portadores do HTLV-1 (MANS; HISADA; GRENADE, 1999) enquanto em outro foi encontrado um risco maior, ou seja, dos 15 a 20 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-1 no mundo com HTLV-1, 2% a 10% irão desenvolver a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) ou a HAM/TSP durante a vida (GESSAIN, 1996).

Um estudo em 3 (três) regiões do Brasil, sobre a epidemiologia de HAM/TSP, a partir de uma amostra composta por 163 pacientes procedentes de 5 (cinco) centros de pesquisa e/ou de atendimento ao portador de HTLV, entre março de 1994 e abril de 1995, revelou como maior fator de risco: história de doenças venéreas (30,6%), transfusão de sangue (21,6%) e pacientes com a média de idade de início da doença de 42 anos. Os principais achados neurológicos foram paraparesia espástica em 163 pacientes (100,0%), distúrbio de esfíncter em 142 (89,0%) e, dor, em 68 (43,0%) (ARAÚJO, ANDRADE-FILHO, CASTRO-COSTA et al, 1998). Resultados similares foram encontrados por outros autores⁴.

Em Salvador, num estudo com 114 pacientes com HAM/TSP foi ratificado como fatores de risco mais comuns transfusão de sangue (22,0%) e doenças sexualmente transmissíveis (17,0%) e, como principais alterações neurológicas, paraparesia com

³Murphy, Figuerôa, Gibbs et al (1989).

⁴Silva-Filho (1998); Dourado; Alcântara; Barreto et al (2003); Zunt; Alarcon; Montano et al (1999). Murphy; Figueroa; Gibbs et al (1991); Takayanagui, Odashima, Milagres et al (1998 apud TAKAYANAGUI; CASTRO-COSTA, 2006).

espasticidade (85,0%), seguida de disfunção de bexiga (75,0%) e disfunção intestinal (48,0%) (FIGUEIRÔA; ANDRADE-FILHO; CARVALHO et al, 2000).

Em relação ao grau de incapacitação dos pacientes com HAM/TSP, pela aplicação da EDSS de Kurtzke, foram encontrados graus de 1 (sinais mínimos sem sintomas) a 8,5 (restrito ao leito, movimenta os braços) com mediana 7 (restrito à cadeira de rodas) (TAKAYANAGUI; ODASHIMA; MILAGRES et al, 1998); em outro estudo foi encontrada mediana 4 (incapacidade grave, embora deambule independente) (ARAÚJO; ANDRADE-FILHO; CASTRO-COSTA et al, 1998); foram identificados, ainda, graus variáveis entre 2-7 (mínima incapacidade funcional-restrito a cadeira de rodas) (FIGUERÔA; ANDRADE-FILHO; CARVALHO et al, 2000); e 10 (dez) anos após a instalação de HAM/TSP, cerca de 30,0% dos pacientes estão paraplégicos e confinados ao leito (TAKAYNAGUI; CASTRO-COSTA, 2006).

A infecção pelo HTLV-1 é transmitida por 3 (três) vias: vertical (mãe-filho, especialmente pelo leite materno); através da atividade sexual e por meio de transfusão de sangue, hemoderivados, agulhas contaminadas) (MANNNS; HISADA; GRENADE, 1999).

2.2.1.2 Patologia

A macroscopia da infecção pelo HTLV-1 em pacientes que desenvolveram HAM/TST acusa atrofia medular, principalmente a nível torácico. Histopatologicamente, há processo inflamatório progressivo crônico da substância branca e cinzenta, seguido de um processo desmielinizante com envolvimento axonal localizado, especialmente, em nível da medula torácica inferior, com envolvimento predominante das colunas laterais. A degeneração simétrica dos tratos piramidais bilaterais é evidente em todos os casos. Desmielinização axonal nos nervos periféricos ocorrem nos casos de cursos mais prolongados, assim como sinais de degeneração. Foi observado que existe, frequentemente, no encéfalo, um infiltrado perivascular, embora seja leve e não acompanhado por dano

tissular. Durante os primeiros 3 (três) anos da doença, as lesões apresentadas são altamente inflamatórias. Em casos de longa duração da doença, lesões degenerativas, ao invés de inflamatórias, são observadas, indicando perda de mielina significativa, reação acentuada da substância branca com gliose difusa e espessamento fibroso da piamáter (GUEDES; FIGUERÔA; ANDRADE-FILHO, 1998).

2.2.1.3 Fisiopatologia

A célula branca principal do sangue é o linfócito T de fenótipo CD4+. De início, há reconhecimento do receptor viral na superfície celular e o acoplamento à membrana por meio da glicoproteína gp21. Em seguida, dá-se a translocação do RNA genômico para o citoplasma, sua transcrição reversa de RNA em DNA de dupla cadeia por meio da enzima transcriptase reversa e a transferência do DNA para o núcleo, de onde será integrado ao genoma do hospedeiro. Nessa fase, o provirus pode sofrer transcrição em RNAm, que, por controle de Tax e Rex, pode produzir as proteínas que serão transportadas para o citoplasma por meio de Rex e, ali, produzir as partículas virais. São, então, revestidas por membrana e brotam da célula para uma nova infecção celular. A migração transendotelial do linfócito T infectado com destruição da barreira hematoencefálica compreende a passagem da célula infectada do meio intravascular para o compartimento neural (CASTR0-COSTA, 1998).

A indução da lesão neural não está suficientemente conhecida. Existem algumas hipóteses:

H1) na hipótese citotóxica - as células gliais infectadas pelo HTLV-1 expressam antígenos virais de superfície e células T citotóxicas CD8+ específicas cruzam a barreira hematoencefálica e destroem as células gliais infectadas, através da toxicidade direta ou por liberação de citocinas. Esta hipótese se baseia na elevada

frequência de linfócitos T citotóxicos (LTCs) CD8+ contra a proteína Tax do HTLV-1 (JACOBSON; LEVIN; UTZ et al, 1988).

H2) a hipótese autoimune - um antígeno do hospedeiro é confundido com algum antígeno do HTLV-1 deflagrando um processo inflamatório autoimune com lesão neural (JACOBSON; LEVIN; UTZ et al, 1988). Há evidência de que HAM/TSP resulta de um mimetismo molecular isto é, uma resposta autoimune vírus induzida contra hnRNP-A1, proteína neuronal presente no sistema nervoso central, que apresenta reação cruzada com a proteína viral Tax (LEVIN; LEE; KALUME et al, 2002).

H3) a hipótese do dano circundante - há interação entre as células T produtoras de vírus e as células imunocompetentes que, quando respondem aos antígenos virais, afetam os tecidos circundantes. Esta hipótese envolve linfócitos T CD4+ infectados e linfócitos T citotóxicos CD8+ específicos anti-Tax que migram para o interior do SNC, onde a interação promove a produção de citocinas (TNF- α , IL-1, IL-2 e IL-6), inflamação e destruição tecidual (CASTRO-COSTA, 1998).

Para induzir a lesão neuronal são necessárias algumas precondições, como as abaixo apresentadas:

- a) resposta ao HTLV-1 geneticamente determinada por associações com alguns tipos de haplotipo HLA;
- b) potência latente elevada das células infectadas circulantes em expressar os antígenos virais; uma elevada resposta imunológica aos antígenos;
- c) carga viral aumentada nas células mononucleares do sangue;
- d) possibilidade de infecção por HTLV-1 de algumas células gliais da medula.

Considerando a expressão electrofisiológica da lesão, os estudos eletrofisiológicos dos nervos periféricos têm demonstrado modificações discretas a moderadas da latência, velocidade de condução e amplitude dos nervos mediano, tibial e perônio. O estudo dos potenciais evocados somatosensoriais e motores revelou um retardo dos potenciais evocados somatosensoriais de curta latência dos membros superiores por estimulação do nervo mediano e dos membros inferiores por estimulação do nervo tibial nos pacientes com HAM/TSP. O estudo de potenciais evocados motores mostra retardo do tempo de condução motora central para membros inferiores (CASTRO-COSTA, 1998).

Finalmente, as alterações neurológicas consideradas cardinais da HAM/TSP, ou seja, paraparesia, espasticidade, hiperreflexia e clônus; distúrbios sensitivos variáveis; distúrbios autonômicos como incontinência urinária e fecal, além de impotência sexual, são causados pela desmielinização das fibras nervosas.

2.2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico é obtido através de exames clínico, laboratoriais e complementares. O exame clínico de pacientes infectados pelo HTLV-1, e que apresentam sinais e/ou sintomas incipientes ou estabelecidos de envolvimento do sistema nervoso central ou periférico, possibilita a identificação de síndromes neurológicas, tais como:

- a) síndrome medular - diminuição de força, reflexos profundos e tono muscular aumentados, clônus, Sinal de Babinski, disfunção esfinteriana e diminuição de sensibilidade profunda;
- b) síndrome neuropática periférica - diminuição de força distal das extremidades, reflexos profundos e tono muscular diminuído, além de distúrbio de sensibilidade nas porções distais das extremidades;

- c) síndrome muscular - diminuição de força proximal dos membros, tono muscular diminuído, sensibilidade normal e reflexos profundos usualmente normais;
- d) síndrome autonômica - disfunção esfíncteriana e erétil, hipotensão postural e distúrbios da sudorese.

Os exames laboratoriais baseiam-se na detecção de anticorpos específicos contra as proteínas virais no soro do paciente, identificados através de métodos que podem ser agrupados da seguinte forma:

- a) métodos que medem a interação entre antígenos e anticorpos, ou seja, imunoenaios enzimáticos: EIAs e ELISAs, radioimunoenaios (RIAs), imunofluorescência (IFA) e imunoblot (Western blot);
- b) métodos que dependem da capacidade do anticorpo em exercer alguma função não relacionada ao vírus, porém dependente da interação antígeno-anticorpo (Ag-Ac): fixação de complemento, hemaglutinação passiva, aglutinação de partículas de látex ou de gelatina revestidas com antígenos virais (aglutinação de partículas);
- c) métodos que medem a capacidade de o anticorpo bloquear alguma função relacionada com o vírus: inibição da neutralização, hemaglutinação viral e inibição da formação de sincícios.

Dentre estes métodos, os mais utilizados na rotina de rastreamento sorológico são os ensaios de grande sensibilidade: EIA, ELISA, aglutinação de partículas (testes de triagem), seguidos de métodos mais específicos, confirmatórios, como o Western blot e o da imunofluorescência. Devido à quantidade de resultados indeterminados pelo Western blot, principalmente em regiões tropicais e subtropicais, às vezes são necessárias provas moleculares sendo, a mais sensível, reação em cadeia de polimerase (PCR) (ANDRADA-SERPA, 1998).

Os exames complementares são realizados de acordo com as síndromes, neurológicas encontradas nos pacientes com HTLV-1 (CASTRO-COSTA; ARAÚJO; MENNA-BARRETO et al, 2005):

- a) síndrome medular: ressonância magnética ou mielografia de todo o canal medular; exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) com, no mínimo, testagem para a presença de anticorpos anti-HTLV, celularidade global e específica, dosagem de proteínas totais;
- b) síndrome neuropática periférica: eletroneuromiografia dos membros superiores e inferiores;
- c) síndrome muscular: eletroneuromiografia dos membros superiores e inferiores; dosagem de creatinofosfoquinase serica (CPK);
- d) síndrome autonômica: pesquisa de hipotensão postural com manobras desarmadas ou teste da mesa de inclinação (tilt-table test); Manobras desarmadas incluem a mensuração da pressão arterial (PA) com o paciente deitado, sentado e de pé, tomando-se nota de quedas significativas da PA, associadas a sintomas sincopais; o mesmo se aplica ao teste da mesa de inclinação, em que se monitoriza continuamente a PA e o ECG enquanto o paciente permanece deitado em uma maca especial com mecanismo de angulação monitorizado de sua cabeceira; ultrassonografia de vias urinárias; estudo urodinâmico.

A RNM é normal ou mostra uma atrofia da medula torácica com hipersinal difuso em T2. Lesões de hipersinal em T2 da substancia branca são relatadas em mais de 50% dos pacientes (CARTON, 1998).

Um outro exame complementar é a medida de carga viral, o qual não é feito para fins de diagnóstico, pois seu uso está restrito a pesquisas científicas, sendo realizado

pela técnica de PCR em tempo real. A medida da carga viral na infecção pelo HTLV é chamada carga proviral, que é o número de cópias de DNA proviral por um determinado conjunto de células, ou seja, a proporção de células infectadas que carregam um provírus. A carga proviral é, em geral, medida no sangue periférico, em PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells). Carga proviral elevada é um determinante importante para a patogênese da HAM/TSP sugere relação com uveíte (ONO; IKEDA; MOCHIZUKI et al, 1998) e artrite reumatóide (YAKOVA; LÉZIN; DANTIN et al, 2005).

Um estudo apresenta uma média de 271 cópias (5 a 4756) em 10.000 células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de 45 pacientes assintomáticos e 679 cópias (5 a 5360 cópias) em 10.000 PBMC de 44 pacientes com HAM/TSP (MONTANHEIRO; OLIVEIRA; POSADA-VERGARA et al, 2005).

Um outro estudo com 202 pacientes com HAM/TSP e 243 portadores de HTLV-1 (assintomáticos) apresenta os seguintes números de cópias proviral por 1×10^4 peripheral blood mononuclear cells (PBMC): 798 ± 51 (média 544) em 202 pacientes com HAM/TSP; 120 ± 17 (media 34) em 200 pacientes não aparentados com HAM/TSP, assintomáticos, portadores de HTLV-1; e 496 ± 82 (media 321) em 43 assintomáticos portadores de HTLV-1 com familiares com HAM/TSP. O aumento da carga proviral em pacientes assintomático, portadores de HTLV-1, com familiares com HAM/TSP sugere a existência de fatores genéticos contribuindo para a replicação de HTLV-1 in vivo (NAGAI; USUKU; MATSUMOTO et al 1998). A carga proviral de HTLV-1 foi mais elevada em pacientes com HAM/TSP, quando comparados com os assintomáticos (KUBOTA; NAGAI; KAVANISHI et al, 2000).

2.2.1.5 Tratamento e prevenção

A terapia erradicativa do HTLV-1 ainda não foi estabelecida. No momento, a estratégia terapêutica traçada está baseada em possíveis mecanismos fisiopatológicos

como a existência de agentes para inibir a invasão das células T ativadas dos vasos sanguíneos para o Sistema Nervoso Central (SNC), de agentes antivirais para inibir diretamente a proliferação e infecção pelo HTLV-1 e de agentes para suprimir a ativação das células T já infectadas e a inflamação tecidual que elas promovem. Há, também, utilização de métodos para remover células T infectadas da circulação periférica e tecidual.

Numa revisão de literatura sobre o tratamento de HAM/TSP foi observado que: - Corticóide-Prednisolona (PSL) oral é mais efetivas; - de 131 pacientes com HAM/TSP em uso de PSL, 107 (81,7%) apresentaram melhora da função motora com resposta excelente a moderada; - efeitos adversos como osteoporose e fratura óssea limitaram o uso principalmente em mulheres na pós-menopausa; - altas doses de metilprednisolona (500 a 1000mg/dia por 3 dias) devem ser feitas nos pacientes que apresentam rápida progressão da disfunção motora; - injeção intratecal de hidrocortisona (75mg) deve ser considerada em pacientes com HAM/TSP associada a diabetes mellitus severa ou a outras complicações sistêmicas que contra indiquem o uso de prednisolona; - o uso de Alfa-Interferon mostrou melhora clínica; - Vitamina C em altas doses é eficaz (em 20 pacientes tratados com esta Vitamina, 14 obtiveram boa a excelente resposta da função motora); - Gamaglobulina humana, na dose de 10g ao dia por 5 (cinco) dias apresenta efeito terapêutico; - de 10 pacientes tratados com imunoglobulina, 6 (seis) apresentaram melhora da força muscular e de incontinência urinária; de 14 pacientes tratados com imunoglobulina, 10 melhoraram da paresia após 7 (sete) dias do início do tratamento (neste caso, a melhora clínica ocorreu nos pacientes com curta duração da paraparesia, com altos níveis de anticorpos anti-HTLV-1 no líquido e algum grau de alteração cerebral a RNM; - pacientes que não responderam bem à corticoterapia não apresentaram melhora quando da administração de imunoglobulina; - imunomoduladores como a pentoxifilina, eritromicina, salazosulfapiridina, mirizobirina e fosfomicina são menos eficazes quando comparados a

PSL, plasmaférese e INF- α , sendo mais utilizadas nos pacientes com algum envolvimento sistêmico, tal como artropatia, uveíte, alveolite linfocítica (GUEDES; FIGUERÔA; ANDRADE-FILHO, 1998).

O uso de Plasmaférese melhorou a função motora em 11 de 18 pacientes com HAM/TSP, porém o efeito benéfico foi transitório (MATSUO; NAKAMURA; TSUJIHATA et al, 1988). No entanto esta terapia é invasiva e de alto custo.

A orientação do Ministério de Saúde (MS) para tratamento do paciente com HTLV-1 e manifestações neurológicas (CASTRO-COSTA; ARAÚJO; MENNA-BARRETO et al, 2005) :

- a) fisioterapia para fortalecimento dos membros superiores e do tronco, treinamento de equilíbrio estático e dinâmico, manobras de relaxamento muscular, melhora da amplitude articular, treinamento da marcha, uso de órteses, quando necessário e nos cadeirantes terapia ocupacional;
- b) uso de Baclofeno 10-80mg/dia, via oral, e/ou Tizanidina 4-16mg/dia, via oral, e/ou Diazepam 5-40 mg/dia, via oral, e/ou toxina botulínica intramuscular na musculatura dos membros inferiores, para tratamento da espasticidade;
- c) cateterização vesical intermitente de 4/4 ou de 6/6 horas, no sentido de alcançar um valor residual inferior a 500ml, Oxibutinina 5-15mg via oral/dia ou Imipramina 10-75mg via oral/dia, estudo urodinâmico e avaliação urológica, e profilaxia das infecções urinárias com Nitrofurantoína 100mg via oral/dia ou Norfloxacin 400mg via oral/dia, dentre outros, para tratamento sintomático da bexiga neurogênica;
- d) dieta laxante, rica em fibras e com alto teor hídrico, mucilóide psyllium ou óleo mineral via oral, 1 (uma) a 3 (três) vezes ao dia;

e) uso de Amitriptilina, Nortriptilina ou Imipramina 25-150 mg/dia, Gabapentina 900-1800mg via oral/dia, Carbamazepina 400-1200mg/dia e Hidantoína 200-300 mg/dia, para tratamento de dores neuropáticas de origem medular, radicular ou neural periférica.

Segundo esta orientação, na prevenção da HAM/TSP deve-se submeter à triagem todo o sangue a ser transfundido; mães soropositivas para HTLV-1 não devem amamentar; casais com sorologia incompatível devem usar preservativo; o uso correto de seringas descartáveis deve ser estimulado; deve-se evitar o uso compartilhado de agulhas.

2.2.2 Doenças associadas ao HTLV-1

O HTLV-1 causa leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e HAM/TSP (MAHIEUX; GESSAIN, 2003). No entanto, outras doenças têm sido relatadas como associação provável e associação possível com HTLV-1. A força dessas associações são baseadas em estudos epidemiológicos, dados virológicos e moleculares, modelos animais e pesquisas clínicas. (Tabela 1).

TABELA 1: Doenças associadas à infecção pelo HTLV-1.

DOENÇAS NO ADULTO	ASSOCIAÇÃO
ATLL	++++
HAM/TSP	++++
Uveíte (frequente no Japão)	++++
Dermatite infective	+++
Polimiosite	++
Artrite associada ao HTLV-1	++
Pneumonia infiltrative	++
Síndrome de Sjögren	+
DOENÇAS NA CRIANÇA	ASSOCIAÇÃO
Dermatite infectiva (frequente na Jamaica)	++++
HAM/TSP (rara)	++++
ATL (muito rara)	++++
Linfoadenopatia persistente	+

++++, associação provada; +++, associação provável; ++ e + associação possível.

Fonte: Mahieux e Gessain (2003 apud PROIETTI, CARNEIRO-PROIETTI e CATALAN-SOARES et al, 2005, p.6065).

Entre as doenças associadas, a síndrome neurológica mais importante é a mielopatia ligada ao vírus HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). O quadro clínico é, de início, insidioso e de caráter lentamente progressivo, com diminuição gradual da força muscular dos membros inferiores, associada a dor lombar e queixas sensitivas leves do tipo parestesias nas pernas e nos pés. Surgem, na evolução, queixas autonômicas do tipo urgência miccional, incontinência ou retenção urinária, constipação intestinal, diminuição da libido e da potência sexual (TAKAYANAGUI; CASTRO-COSTA, 2006).

O exame neurológico revela: estado mental e pares cranianos normais; marcha lenta; ausência de atrofia focais e fasciculações; força dos membros superiores, em geral, normal; que nos membros inferiores existe espasticidade, fraqueza de predomínio proximal, causando dificuldade para subir escadas e para ficar de cócoras; que o exame dos reflexos apresenta hiperreflexia, comumente generalizada, com Sinal de Babinski e clônus aquiliano uni ou bilateral (o clônus aquiliano pode diminuir ou desaparecer durante a evolução da doença); presença de Sinal de Hoffman, com frequência; que o exame sensitivo pode apresentar diminuição da percepção da vibração, em nível dos pés; que o tato superficial à dor e à temperatura são normais no início da enfermidade; que não se encontra um claro nível medular sensitivo; que a coordenação é quase sempre normal, porém existem casos de sinais cerebelares (ZANINOVIC, 1998).

Escalas de avaliação da incapacitação, tais como a EDSS de Kurtzke categorizada e a Escala de Osame são empregadas para HAM/TSP (ANEXO 1).

Para estabelecer o diagnóstico de HAM/TSP, a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD..., 1989), definiu os seguintes critérios:

- 1) critérios clínicos - o paciente nem sempre apresenta o quadro clínico florido. No início, pode apresentar um só sinal ou um só sintoma;

- a) idade e sexo: a maioria dos casos são mulheres adultas. Algumas vezes, pode ser hereditária ou familiar e, às vezes, apresenta-se desde criança;
- b) modo de apresentação: geralmente, com progresso lento, podendo, também, ser súbito.
- c) manifestações clínicas principais: paraparesia espástica crônica lentamente progressiva, sendo que, algumas vezes, a doença se estaciona; debilidade dos membros inferiores, de predomínio proximal; bexiga neurogênica, desde o princípio; constipação intestinal, impotência ou perda de libido; sensação de calor, formigamento ou agulhadas em pés e pernas; dor lombar com irradiação para membros inferiores; diminuição da percepção à vibração e, em menor grau, a propriocepção nos pés; hiperreflexia, clônus e Sinal de Babinski em membros inferiores; hiperreflexia, Sinal de Hoffman e Troemner nos membros superiores, sem evidência de debilidade muscular; aumento do reflexo mentoniano em alguns pacientes.
- d) achados neurológicos menos frequentes: sinais cerebelosos, atrofia ótica, surdez, nistagmo, tremor de mãos e reflexo aquiliano diminuído ou ausente. São raros os transtornos cognitivos, as convulsões, a demência e os transtornos da consciência;
- e) outras manifestações neurológicas que podem estar associadas à HAM/TSP: atrofia muscular, fasciculações (raras), polimiosites, neuropatia periférica, polirradiculopatias, neuropatias de nervos cranianos, meningites e encefalopatia;
- f) manifestações sistêmicas não neurológicas que podem se associar à HAM/TSP: alveolite pulmonar, uveítes, síndrome de Sjögren, artropatia, vasculites, ictioses, crioglobulinemia, gamopatia monoclonal, e linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL).

2) exames laboratoriais

- a) anticorpos ou antígenos contra o HTLV-1 no sangue ou no líquido;
- b) moderada linfocitose no líquido;
- c) linfócitos lobulados no sangue e/ou no líquido;
- d) aumento moderado das proteínas do líquido;
- e) isolamento do HTLV-1 no sangue e/ou líquido quando possível.

Destes critérios, os mais importantes são: existência de paraparesia espástica de evolução lenta e progressiva, de sinais piramidais, de variáveis graus de distúrbios esfinterianos e sensitivos (critérios clínicos), além de anticorpos para o HTLV-1 no sangue e/ou no líquido (exames laboratoriais).

2.3 Diagnóstico diferencial das mielopatias progressivas crônicas

2.3.1 Mielopatias progressivas crônicas compressivas

As mielopatias progressivas crônicas compressivas ocorrem devido a lesões tipo tumores medulares extradurais e intradurais e outras que ocupam espaço e não são neoplásicas como as malformações congênitas do sistema nervoso central, a exemplo da Síndrome de Chiari e da siringomielia; lesões adquiridas da coluna vertebral, como espondiloses, hérnia de disco intervertebral, estenose de canal e incompetência do processo odontóide. Outras causas mais raras de compressão medular são as lesões compressivas infecciosas, lesões compressivas inflamatórias e lesões compressivas por doenças metabólicas. As lesões compressivas infecciosas compreendem:

- a) Tuberculose Medular - os tuberculomas podem aparecer dentro do parênquima medular ou no espaço dural, causando sintomas e sinais semelhantes a tumor medular. Esta enfermidade pode levar, também, à aracnoidite inflamatória difusa pela formação de um exsudato medular circunferencial sobre muitos segmentos, assim como modificações vasculares secundárias com mielomalácia da medula;
- b) Sífilis Medular - a tabes dorsalis é caracterizada por ataxia locomotora, com transtornos sensitivos e das funções esfinterianas. A lesão patológica encontrada é a degeneração das raízes posteriores e das colunas posteriores e a preservação do trato corticoespinal;

- c) Cisticercose - resultado do encistamento nos tecidos das larvas da *Taenia solium*, pode comprometer a medula, evoluir para aracnoidite e bloquear o espaço subaracnóideo espinhal completo (JUBELT; MILLER, 1997).
- d) Esquistossomose - pode levar a formação de granuloma intramedular ou meníngeo causando espasticidade e disfunção esfíncterianas, além de paraparesia.

As lesões compressivas inflamatórias são as seguintes:

- a) Artrite Reumatóide - pode levar à compressão óssea secundária e à incompetência do processo odontoide ou do ligamento atlantal;
- b) Gota - uma massa cristalina epidural compressiva, como manifestação de pseudogota, pode resultar em uma mielopatia progressiva.

As lesões compressivas por doenças metabólicas são:

- a) Doença de Cushing - o corticoide utilizado na terapia prolongada pode produzir uma compressão medular por aumento da gordura epidural;
- b) Mucopolissacaridoses - podem causar mielopatia por compressão medular.

2.3.2 Mielopatias progressivas crônicas não compressivas

As mielopatias progressivas crônicas não compressivas podem ser: infecciosas, desmielinizantes, inflamatórias e por transtornos metabólicos.

2.3.2.1 Mielopatias progressivas crônicas não compressivas infecciosas

As mielopatias progressivas crônicas não compressivas infecciosas compreendem HAM/TSP, Mielopatia por HIV, Mielite por Herpes, Mielopatia associada à Coxiela e Neuroborreliosis.

Como HAM/TSP já foi abordada no item 2.2.2, neste serão descritos outros tipos de mielopatias não compressivas infecciosas.

Quanto à Mielopatia por HIV, cerca de 20% dos pacientes com este vírus a desenvolve, em geral, associada à encefalopatia. São 3 (três) as apresentações deste tipo de mielopatias sendo que a forma vacuolar caracteriza-se por início subagudo, marcha atáxica e espástica, disfunção vesical e intestinal, hiperreflexia e Reflexo de Babinski. Outra forma acomete as colunas dorsais e apresenta-se como ataxia sensitiva pura. Existe, ainda, a forma sensitiva, a qual se manifesta com parestesia e disestesia dos membros inferiores (FAUCI; LANE, 2002).

A Mielite por Herpes Zoster tem, em geral, início agudo ou subagudo, incluindo paraparesia, distúrbios sensitivos, dor central e disfunção esfíncteriana que evoluem no período de 1 (uma) a 3 (três) semanas. O herpes vírus-6 pode, também, causar paraparesia espástica, lenta e progressiva, que obriga o paciente a usar cadeira de rodas em torno de 1,5 ano embora seus membros superiores não estejam afetados e ele não apresenta distúrbios esfíncterianos. Tanto a Ressonância Magnética (RNM) do crânio como a da coluna vertebral são normais (CARTON, 1998).

Mielopatia associada com Coxiella - febre Q - é uma riquetsiose causada por infecção por Coxiella burnetti e apresenta distribuição mundial, com exceção de países escandinavos e trópicos, sendo descritos raros casos de encefalite, cerebelite e mielite (ADAMS, 1998).

O quadro clínico agudo inclui febre, fadiga extrema e cefaléia grave. Sintomas menos comuns são calafrios, sudorese, náuseas, vômitos e diarreia. Neurite óptica, doença neurológica extrapiramidal, Síndrome de Guillain-Barre, secreção inapropriada de hormônio antidiurético, epididimite, orquite, priapismo, anemia hemolítica, linfadenopatia mediastínica semelhante ao linfoma, pancreatite, eritema nodoso e paniculite mesentérica constituem-se em manifestações incomuns da febre Q crônica.

Apesar disto, esta enfermidade causa endocardite (WALKER; RAOULT; DUMLER et al, 2002).

A Mielopatia caracteriza-se por uma síndrome medular assimétrica incompleta, com nível sensitivo torácico, paraparesia espástica discreta e incontinência urinária. Este quadro se desenvolve em um período de 2 (dois) a 3 (três) meses. As lesões medulares são mais evidentes na RNM. A *Coxiella burnetti* pode ser encontrada no sangue por microscopia e imunofluorescência (CARTON, 1998).

A borreliose de Lyme (Neuroborreliosis) é causada por uma espiroqueta, conhecida como *Borrelia burgdorferi*, a qual é transmitida pelo carrapato. O envolvimento cutâneo é, comumente, associado à cefaleia intensa, rigidez de nuca, febre, calafrios, dor musculoesquelética migratória, artralgias e mal estar e fadiga intensos. Num estágio mais avançado, após várias semanas ou meses, aproximadamente 15% dos pacientes não tratados apresentam distúrbios neurológicos como meningite, sinais sutis de encefalite, neurite craniana, por exemplo, paralisia facial bilateral, radiculoneuropatia motora ou sensitiva, mononeurite múltipla ou mielite, sinais que podem aparecer sozinhos ou em associações variáveis. Uma paraparesia lenta e progressiva pode acontecer nesta enfermidade. São, também, encontradas lesões da substância branca na RNM cerebral, além de lesões medulares. A eletroforese do líquido mostra bandas oligoclonais de IgG similares as encontradas na esclerose múltipla. Os anticorpos específicos contra *Borrelia burgdorferi* confirmam o diagnóstico de borreliose de Lyme (Neuroborreliosis) (STEERE, 2002).

2.3.2.2 Mielopatias progressivas crônicas não compressivas desmielinizantes

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica que se inicia, geralmente, em adultos jovens e caracteriza-se, patologicamente, por múltiplas áreas de inflamação da

substancia branca (SNC), desmielinização e cicatrização glial (esclerose) (SADIQ; MILLER, 1997).

O diagnóstico é baseado nos múltiplos sinais e sintomas, com remissões e exacerbações características. Não existe teste específico para a EM, mas o diagnóstico se fundamenta na capacidade de se demonstrar, com base na história clínica, no exame neurológico e em testes laboratoriais, a existência de lesões envolvendo partes diferentes do sistema nervoso central. A EM progressiva primária representa 10% a 20% de todos os casos desta enfermidade. Dentro desta apresentação a Mielopatia Progressiva Crônica é a forma mais freqüente (cerca de 2/3). A desmielinização pós irradiação pode, também, levar à Mielopatia (CARTON, 1998).

2.3.2.3 Mielopatias progressivas crônicas não compressivas inflamatórias

São 3 (três) as mielopatias progressivas crônicas não compressivas inflamatórias: Sarcoidose, Paraparesia Espástica Hereditária e Esclerose Lateral Primária (CARTON, 1998).

O diagnóstico da Sarcoidose pode ser suspeitado diante de um quadro de Mielopatia lenta e progressiva, com exame do líquido que evidencie discreta atividade inflamatória e RNM com lesão medular que se intensifica com gadolínio. A Paraparesia Espástica Hereditária distingue-se da Mielopatia por HTLV devido à apresentação clínica que é simétrica e se inicia na infância; cronicidade extrema; progresso lento; e história familiar. A Esclerose Lateral Primária (ELP) se inicia após os 40 anos de idade, com distúrbio espástico da marcha, lentamente progressivo, até tornar-se estável. Os pacientes raramente perdem a capacidade de andar com ajuda, não apresentam parestesias ou achados de perda sensorial, e, muitos, não referem sintomas esfinterianos (ROWLAND, 1997). Os achados clínicos incluem hiperreflexia, Sinal de Babinski bilateral e paralisia pseudobulbar com disartria espástica. Os sintomas precoces são espasticidade em uma

perna e dificuldade da habilidade manual em uma das mãos. Distingue-se, também, da HAM/TSP pela lesão dos membros superiores e dos músculos bulbares, além de ausência de incontinência urinária e fecal. O diagnóstico é feito por exclusão de outras causas possíveis de paraparesia espástica progressiva de início na idade adulta (CARTON, 1998).

2.3.2.4 Mielopatias progressivas crônicas não compressivas por transtornos metabólicos

As Mielopatias Progressivas Crônicas não Compressivas por transtornos metabólicos compreendem: Adrenomielleucodistrofia, Mielopatia Hepática, Deficiência de Vitamina B12, Neurolatirismo, Konzo e Paraparesia Espástica Tropical Soro-Negativa.

A Adrenomielleucodistrofia está ligada ao Cromossomo X. Sua anormalidade bioquímica principal é a acumulação de ácidos graxos saturados de cadeia longa, que causam desmielinização progressiva e a síndrome neurológica caracteriza-se por paraparesia espástica progressiva com transtornos esfinterianos. A maioria dos pacientes apresenta Doença de Addison. Apesar de estar ligada ao Cromossomo X, 20% das mulheres heterozigotas desenvolvem síndrome espástica (CARTON, 1998).

A Mielopatia Hepática ocorre em pacientes com cirrose hepática avançada por desmielinização das colunas laterais.

A Deficiência de Vitamina B12 pode levar à Paraparesia Espástica, com ataxia sensitiva grave. O paciente se apresenta com parestesias nos pés, fraqueza e rigidez dos membros inferiores, marcha espástica, perda da sensibilidade vibratória, transtorno da propriocepção, e, freqüentemente, bexiga hipertônica. A alteração patológica característica é a desmielinização das colunas posteriores da medula torácica, em seguida das colunas laterais finalizando com perda axonal.

O Neurolatirismo é causada pelo consumo de grandes quantidades de *Lathyrus sativus* (chick pea) durante vários meses. As manifestações clínicas são

semelhantes as da HAM/TSP. É uma doença encontrada na Índia, em Bangladesh e na Etiópia.

Konzo é uma enfermidade causada pela ingestão de raiz de mandioca insuficientemente processada e uma dieta pobre em aminoácidos sulfatados, necessários para o organismo desintoxicar o cianídeo nessa planta. Manifesta-se por paraparesia espástica permanente, de início abrupto, mas não progressiva.

A Paraparesia Espástica Tropical Soro-Negativa é indicativa de diagnóstico em pacientes com sintomatologia indistinguível de HAM/TSP, porém com sorologia negativa tanto para HTLV-1 como para HTLV-2.

2.4 Alterações neurológicas ligadas ao HTLV-1 na população: aspectos teóricos

2.4.1 Parestesia

Parestesia consiste em uma alteração subjetiva da sensibilidade, traduzida através de sensações de dormência, formigamento, agulhadas, sensação quente e frio mais nas extremidades. Os pacientes expressam irritação das vias sensitivas a qual ocorre, com maior frequência, nas lesões dos nervos periféricos, na Mielose Funicular, na forma polineurítica da esclerose lateral amiotrófica, em enfermidades vasculares periféricas e em casos de epilepsia focal do tipo bravais.

2.4.2 Hiperreflexia

A Hiperreflexia é caracterizada pela obtenção de várias respostas a um estímulo, aumento da área reflexógena, e impossibilidade de inibir voluntariamente o reflexo. Esta alteração neurológica é encontrada, em geral, na lesão piramidal. Os reflexos profundos podem estar diminuídos ou abolidos quando se encontra interrompido o arco reflexo em qualquer nível: nervo sensitivo, raiz posterior, centro reflexógeno (medula espinhal ou tronco do encéfalo), raiz anterior, nervo motor e músculo. Eles ocorrem nas

polineuropatias, radiculopatias, poliomielite anterior aguda, tabes dorsalis e miopatias. São verificados pela percussão do tendão ou fâscia do músculo. Para facilitar a sua interpretação, pode-se graduar a intensidade dos mesmos em ausente, diminuído, normal, vivo ou exaltado (Quadro 1).

QUADRO 1: Graduação dos reflexos profundos.

DESCRITIVA/ QUALITATIVA	QUANTITATIVA	DESCRIÇÃO
Ausente	0	Mesmo com manobras facilitadoras não é possível obter o reflexo.
Diminuído	1	O reflexo é conseguido com alguma dificuldade ou o movimento da articulação é de pequena intensidade
Normal	2	O reflexo é obtido com facilidade e intensidade normais.
Vivo	3	O reflexo é obtido com facilidade aumentada, sendo amplo e brusco.
Exaltado	4	O reflexo é obtido em uma área maior do que a que se consegue habitualmente (aumento da área reflexógena), sendo policinético (com uma percussão ocorrem várias contrações) amplo e brusco.

Fonte: Mutarelli, Coelho e Haddad (2000).

2.4.3 Dor lombar

Dor lombar com irradiação para membros inferiores é uma das manifestações clínicas principais da Mielopatia ligada ao HTLV-1 (WORLD..., 1989). Esta é uma alteração subjetiva caracterizada quanto: localização, irradiação, intensidade, associações, duração, frequência etc. Na dor radicular, o esforço físico da tosse, espirro ou defecação a intensifica. Ela é freqüente nas lesões das raízes posteriores ou dos nervos periféricos. As hérnias discais, os tumores vertebrais e a tuberculose da raque são causas de radiculalgias devido à lesão ou à compressão radicular.

2.4.4 Constipação

A constipação é uma disfunção intestinal que, no HTLV-1, é considerada uma das complicações comuns.

2.4.5 Fraqueza muscular

Fraqueza muscular pode ser definida como uma diminuição da potência muscular em relação ao padrão normal da pessoa, podendo, esta, ser focal ou generalizada. Ao exame é reconhecida como Paresia quando se constata um déficit parcial da função e, Plegia, quando existe um déficit total da função. A depender da topografia, são encontradas monoplegia ou monoparesia (quando os sintomas acometem apenas um membro); hemiplegia ou hemiparesia (quando os sintomas acometem um hemicorpo); paraplegia ou paraparesia (quando membros simétricos são afetados), tetraplegia ou tetraparesia (quando os quatro membros são acometidos) e diplegia ou diparesia quando os dois hemicorpos são acometidos e existem 2 (duas) lesões que justifiquem cada hemiplegia ou hemiparesia. No exame da força muscular, a princípio, solicita-se ao paciente que realize movimentos com o segmento acometido, observando-se possíveis alterações. O exame deve ser feito para testar todos os segmentos. As manobras utilizadas visam graduar a força em cada um, em estágios de 0 a 5, de acordo com os resultados encontrados (Quadro 2). O paciente deve estar sentado ou deitado para a realização destes testes (MUTARELLI; COELHO; HADDAD, 2000).

QUADRO 2: Graduação da força muscular, segundo Mutarelli, Coelho e Haddad (2000).

GRAU	CARACTERÍSTICAS	% DA FORÇA MUSCULAR EM RELAÇÃO A UM MOVIMENTO NORMAL
0	Não existe contração muscular (sem movimento).	0
1	Existe contração perceptível sem haver, no entanto, movimento (há indício de movimento).	0-10
2	Músculo é capaz de se movimentar quando a gravidade é eliminada.	11-25
3	Músculo é capaz de se movimentar contra a gravidade porém não contra a resistência.	26-50
4	Músculo é capaz de se movimentar contra algum grau de resistência.	51-75
5	Músculo é capaz de se movimentar contra a gravidade e resistência máxima sem sinais de fadiga (força muscular normal).	76-100

Para avaliar os membros superiores, pede-se ao paciente para fazer movimentos de flexão e extensão do braço, antebraço, punhos e dedos, além de abdução do braço e movimentos de oposição com o polegar. Após este procedimento, pede-se para repeti-los em oposição a uma resistência imposta pelo examinador.

A força muscular dos membros inferiores é testada pedindo-se, inicialmente, ao paciente para que realize movimentos de flexão e extensão da coxa, perna e pé, além de abdução e adução do membro em relação ao tronco. Em seguida, pede-se para que faça os mesmos movimentos contra uma resistência imposta pelo examinador.

Quando há dúvida quanto à presença ou não de fraqueza muscular, devem-se empregar as manobras deficitárias, as quais são mais sensíveis à detecção de diminuição da força, comparando os resultados encontrados em ambos os lados.

Para o exame dos membros superiores, solicita-se que o paciente fique sentado e usa-se a manobra dos braços estendidos, pedindo-se a ele para estender os braços e as mãos, mantendo, no entanto, os dedos abertos e permanecendo nessa posição por, pelo menos, 2 (dois) minutos (Manobra Deficitária de Mingazzini). Com o paciente deitado, pede-se para que ele levante os antebraços, formando 90° com o plano horizontal, deixando-os nessa posição por 2 (dois) minutos (Manobra Deficitária de Raimiste).

Para o exame dos membros inferiores as manobras deficitárias usadas são a de Mingazzini e a de Barre. Para realizar a Manobra de Mingazzini pede-se ao paciente que fique em decúbito dorsal, flexione a coxa mantendo-a perpendicular ao tronco, mantenha a perna paralela a ele e os pés na vertical, permanecendo 2 (dois) minutos nessa posição. A Manobra de Barre é feita pedindo-se ao paciente que fique em decúbito ventral, flexione a perna, formando 90° com o tronco, e mantenha os pés na posição horizontal por 2 (dois) minutos.

A lesão determinante da fraqueza pode estar localizada nos neurônios motores superiores (sistema nervoso central) ou na unidade motora, constituindo as síndromes neurológicas denominadas de síndrome motora periférica ou síndrome do neurônio motor inferior e síndrome do neurônio motor superior ou síndrome piramidal. A síndrome do neurônio motor inferior compreende fraqueza, diminuição do tônus muscular, diminuição dos reflexos miotáticos fásicos, pesquisados com martelo e atrofia muscular. A síndrome piramidal compreende fraqueza, sinais de déficit do trato piramidal, ausência do reflexo cutâneo abdominal, presença de Sinal de Babinski, hipertonia e hiperreflexia.

2.4.6 Distúrbios urinários

Distúrbios urinários consistem em sensações de esvaziamento incompleto, polaciúria, nictúria, urgência miccional e urge-incontinência. Correspondem a alterações da micção relatadas por pacientes com bexiga neurogênica. O momento em que o paciente com HTLV-1 apresenta essas alterações é variável, porém é mais comum quando o paciente é portador de HTLV-1 associada à HAM/TSP estabelecida (RIBAS, J.; RIBAS, F., 2006).

Nos pacientes portadores de HTLV-1, predominam sintomas de urge-incontinência e urge-incontinência alternando com hesitação miccional. A bexiga neurogênica facilita as infecções urinárias e as cistites, principalmente por bactérias gram-negativas intestinais. Nos pacientes com HTLV-1 o aumento da espasticidade e das perdas urinárias ou alteração macroscópica da urina são sinais suspeitos de infecção urinária (COUTINHO; ARAÚJO; LEITE et al, 2005). A disfunção vesical pode ter múltiplas origens, a depender do nível da lesão do sistema nervoso central. Ao longo da evolução da Mielopatia ligada ao HTLV, as lesões medulares supra-sacrais são responsáveis pelas alterações na fisiologia da micção (RIBAS, J.; RIBAS, F., 2006).

2.4.7 Sinal de Babinski

Sinal de Babinski ou reflexo cutâneo-plantar em extensão é a flexão dorsal ou extensão lenta do hálux provocada pela estimulação da região plantar do pé no sentido pósterio-anterior, com uma espátula ou uma cabeça de fósforo. A extensão lenta do hálux pode ser acompanhada de abdução e abertura dos demais artelhos. Constitui-se em um reflexo patológico quando encontrado acima de 1,5 anos a 2 (dois) anos de idade. Este reflexo, em geral, significa lesão piramidal, com lesão acima dos níveis medulares que inervam os membros inferiores, isto é, acima de L1.

2.4.8 Espasticidade

A espasticidade caracteriza-se pelo aumento da resistência ao estiramento passivo dos músculos (hipertonia), aumento dos reflexos tendinosos (hiperreflexia) e contrações musculares rítmicas involuntárias, que constituem o fenômeno do clônus. No início do movimento a hipertonia é mais intensa e cessa repentinamente, daí ser chamada de sinal do canivete. Outra característica da hipertonia da síndrome piramidal é a seguinte: nos membros superiores os músculos flexores são acometidos e, nos membros inferiores, os músculos extensores. Este fato determina que o paciente, nessa condição, adquira uma marcha ceifante (CASTRO-COSTA, 1998).

2.4.9 Clônus

Clônus constitui-se em uma série de contrações clônicas, rítmicas e involuntárias, provocadas pela distensão brusca e passiva de um músculo. A duração do clônus é variável e, em geral, depende da manutenção da distensão. É encontrado em pacientes com hiperreflexia e lesão piramidal. O clônus do pé é pesquisado pela flexão dorsal passiva do pé, levando à distensão do tendão do tríceps sural. O clônus da patela, determinado pelo estiramento brusco do tendão do quadríceps femoral, é obtido quando o examinador segura a borda superior da patela entre os dedos indicador e polegar e faz um

movimento brusco para baixo, e mantém esta força de tração. O clônus da mão é determinado pela extensão passiva do punho e dos dedos, sendo o mais raro de todos.

2.4.10 Disfunção erétil

A disfunção erétil, também conhecida como impotência sexual, é um distúrbio caracterizado pela dificuldade de se manter ou obter, de maneira constante, uma ereção peniana forte suficiente para penetração vaginal. Esta alteração neurológica pode estar acompanhada de outros distúrbios de sexualidade tais como a ejaculação precoce e a falta de desejo sexual, ou seja, perda de libido. A ereção peniana é um fenômeno neurológico-vascular controlado, principalmente, pelo sistema nervoso autônomo. O sistema parassimpático é responsável pela ereção, e, o simpático, pela flacidez peniana.

A partir do estímulo, impulsos nervosos são gerados no cérebro e transmitidos ao pênis através da medula espinhal e dos nervos periféricos. A Disfunção Erétil é uma complicação freqüente e severa do HTLV-1 (COUTINHO; ARAÚJO; LEITE et al, 2005).

2.4.11 Sinal de Hoffman

O Sinal de Hoffman é observado quando da flexão dos dedos em resposta ao pinçamento da falange distal do dedo médio do paciente entre o polegar e o indicador do examinador, submetendo-a à flexão súbita por pressão sobre o leito ungueal. Esta resposta é nítida nos regimes de hiperreflexia (SANVITO, 2000).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever as alterações neurológicas presentes nos pacientes portadores de HTLV-1 atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), comparando-as entre os estados neurológicos.

3.2 Específicos

Caracterizar a população de estudo, considerando as seguintes características demográficas: faixa etária, estado civil, sexo e escolaridade.

Identificar as alterações e estados neurológicos na população estudada.

Relacionar os estados neurológicos com características demográficas da população de estudo: faixa etária, estado civil, sexo e escolaridade.

Identificar a frequência das alterações neurológicas nos estados neurológicos presentes na população de estudo e o tempo de sintomas.

Identificar o tempo entre a apresentação de sintomas e a realização do diagnóstico na população de estudo em cada estado neurológico.

Identificar o grau de incapacitação dos pacientes componentes da população de estudo nos estados neurológicos.

Relacionar o tempo de sintomas com o grau de incapacitação dos pacientes componentes da população de estudo em cada estado neurológico.

Relacionar o nível de carga proviral com os estados neurológicos.

Relacionar os resultados de RNM das colunas cervical e torácica com o grau de incapacitação dos pacientes.

4 JUSTIFICATIVA

Salvador, Capital do Estado da Bahia, situa-se na região nordeste do Brasil e possui, aproximadamente, 2,7 milhões de habitantes segundo estimativa do IBGE referente a 31 de julho de 1996 (FONSÊCA, 2007). A prevalência de HTLV-1 na população geral é de 1,76%, sendo 1,2% de homens e 2,0% de mulheres (DOURADO; ALCÂNTARA; BARRETO et al, 2003).

Apesar desta alta prevalência, os estudos que tratam, por exemplo, de características demográficas dos pacientes portadores de HTLV-1 e de alterações neurológicas ligadas ao HTLV-1, são escassos.

As principais alterações neurológicas encontradas na população portadora de HTLV-1 desta Capital foram paraparesia espástica (85,0%), disfunção de bexiga (75,0%) e disfunção intestinal (48,0%) (FIGUERÔA; ANDRADE-FILHO; CARVALHO et al, 2000).

Em Salvador, a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), através do Centro de HTLV, que é referência em relação ao HTLV, acompanha cerca de 600 pacientes, sendo, a maioria, vinculada ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Dados como estes justificam a realização de estudos que ampliem e aprofundem a compreensão sobre a patogenia do HTLV-1. Confirmando esta justificativa, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) afirma, no seu parecer sobre o Projeto desta Dissertação, que “O trabalho tem todas as condições de contribuir sobremaneira no conhecimento sobre a patogenia e história natural da infecção pelo HTLV-1 [...]” (Anexo 2).

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

Este é um Estudo Descritivo que trata das alterações neurológicas dos pacientes atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSP, entre setembro de 2005 e agosto de 2006.

O estudo descritivo:

[...] visa o estudo de doenças e de seus fatores de risco tomando como base as informações contidas em prontuários, em inquéritos epidemiológicos, cadastros de medicina ocupacional etc. Esse tipo de estudo é normalmente retrospectivo, não sendo planejada previamente a coleta de dados. Não existe grupo controle formal e sim comparações ‘internas’ dentro do estudo. O conhecimento previamente existente é também utilizado para comparações. [...] O estudo descritivo pode ser dividido em dois tipos principais. 1- Quando o objetivo é estudar a doença. Neste caso, procura-se investigar a frequência e as condições da exposição aos supostos fatores causais que desencadearam o quadro

clínico. [...] 2- Quando o objetivo é estudar fatores de risco tidos como determinantes de aparecimento do resultado, ou seja, da doença ou condição clínica de interesse. Nesse caso, o objetivo é descrever as condições de ocorrência da doença, quando existe exposição (MARCÍLIO DE SOUZA, 1995, p.72).

Portanto, com base neste autor, este estudo descritivo enquadra-se no primeiro tipo em que o objetivo é estudar a doença.

5.2 População do estudo

5.2.1 População de referência

Como a preocupação deste estudo está voltada para alterações neurológicas dos pacientes portadores de HTLV-1 atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), foi considerada como população todos os pacientes previamente examinados pelas infectologistas e encaminhados por este Centro⁵ ao Ambulatório acima citado. Daí, a população ficou constituída de 116 pacientes, identificados através da “Ficha Cadastro” (Apêndice 1).

5.2.2 Características demográficas da população de estudo

Dentre as características demográficas da população, foram observadas as seguintes: faixa etária, estado civil, sexo e escolaridade.

A idade foi apresentada sob a forma de média, mediana e desvio padrão.

Para a coleta de dados relativo ao estado civil foram consideradas 2 (duas) variáveis: casado(a) ou vive maritalmente e solteiro(a) ou viúvo ou separado(a).

Em relação à escolaridade, foi observada a frequência de pacientes analfabetos e com primeiro, segundo e terceiro graus completos e incompletos.

5.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

⁵Os pacientes atendidos neste Centro têm diagnóstico laboratorial de infecção por HTLV-I pelos exames de Elisa e Western blot.

5.2.3.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão utilizados quando da constituição da população deste estudo foram pacientes portadores de HTLV-1 encaminhados pelas infectologistas do Centro de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) ao Ambulatório de Neurologia deste Centro, diagnosticados pelo Teste de Triagem ELISA, Teste Confirmatório Western blot e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes.

5.2.3.2 Critério de exclusão

Ficou definido como critério de exclusão a não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (BRASIL, 1997). Como todos os pacientes o assinaram, nenhum deles foi excluído desta pesquisa.

5.3 Classificação das variáveis

As variáveis foram classificadas como contínuas e categóricas:

- a) as contínuas foram: uma das características demográficas (idade), grau de incapacitação dos pacientes em cada estado neurológico e carga proviral;
- b) as categóricas foram: características demográficas (estado civil, sexo e escolaridade); alterações neurológicas (parestesia, hiperreflexia patelar, dor lombar, disfunção intestinal, fraqueza muscular de MMII, distúrbios urinários, Sinal de Babinski bilateral, espasticidade e/ou clônus, disfunção erétil, sinal de Hoffman, fraqueza muscular de MMSS); estados neurológicos (pacientes com HAM/TSP, oligossintomáticos e assintomáticos); tempo entre a apresentação de sintomas; e realização do diagnóstico na população em cada estado neurológico.

5.4 Técnicas e equipamentos utilizados

As técnicas e equipamentos utilizados foram a análise documental, exames diagnósticos e exames complementares.

5.4.1 Análise documental (análise de prontuários)

Considerando o objeto em estudo, uma das técnicas de coleta dos dados foi a análise documental (análise de prontuários) que “[...] busca identificar informações factuais nos documentos a partir de questões ou hipóteses de interesse” (LÜDKE; ANDRÉ, 1986, p.38).

O documento, como uma fonte não reativa, permite a obtenção de dados na ausência de quem o elaborou, embora dificulte a obtenção de esclarecimentos sobre o que se encontra registrado, conforme alertam estas autoras.

No entanto, neste estudo, o registro do exame neurológico nos prontuários foi feito pela autora da pesquisa, o que minimizou esta dificuldade. A partir de dados obtidos no prontuário foi criado um banco de dados no SPSS com as variáveis já citadas.

5.4.2 Exames diagnósticos

5.4.2.1 Diagnóstico sorológico

As sorologias para HTLV-1/2 foram realizadas segundo fluxograma recomendado pelo Ministério de Saúde (BRASIL, 1998). Desta forma, os pacientes com HTLV, reagentes pelo ensaio imunoenzimático (ELISA), foram confirmados e discriminados entre HTLV-1/2 pelo teste de Western blot.

5.4.2.2 Diagnóstico neurológico

Para o diagnóstico neurológico foi realizado o exame neurológico que constou de avaliação padronizada das funções cognitivas, função dos nervos cranianos, força muscular (gradação de 0-5), sensibilidade (dolorosa, cinético-postural), reflexos (gradação de 0-4), e avaliação de incapacitação pela EDSS de Kurtzke (Anexo 1).

5.4.3 Exames complementares

Dentre os exames complementares foram solicitadas medidas de carga proviral (cópias de HTLV-1 em 10^6 células de PBMCs) e Ressonância Magnética (RNM) das colunas cervical e torácica.

5.5 Análise estatística

Os 116 pacientes componentes da população de referência deste estudo foram divididos em 3 (três) grupos, que corresponderam a 3 (três) estados neurológicos: pacientes com HAM/TSP (50), pacientes oligossintomáticos (39) e pacientes assintomáticos (27).

A análise sistemática dos dados foi realizada através da Análise de Conteúdo sob a ótica quantitativa/estatística. Como há várias técnicas de Análise de Conteúdo, foi considerada a Análise Categórica ou Temática, um tipo de análise que se preocupa com a mensagem que emerge dos dados coletados, através de um trabalho que envolveu a classificação dos dados, a codificação, a categorização e a respectiva análise estatística (BARDIN, 1977).

Para descrição das variáveis contínuas foi realizada a verificação da média, do desvio padrão e da mediana e, para as variáveis categóricas, foram identificadas as frequências absolutas e relativas. O valor de p foi encontrado através do t-test para as variáveis contínuas e, do qui-quadrado, para as variáveis categóricas. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada através do software SPSS para Windows (versão 12.0).

5.6 Considerações éticas

O Projeto de Dissertação foi avaliado quanto aos aspectos éticos e bioéticos pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da EBMSp, sendo aprovado (Anexo 2). Após esse momento, a autora se aproximou do locus da pesquisa através da participação em

reuniões científicas, que ocorrem neste centro. Para a coleta sistemática dos dados, através do atendimento neurológico que presta aos pacientes do Ambulatório do Centro de HTLV, às quintas e sextas-feiras, no período de 8 às 12h, solicitou autorização ao Centro de HTLV da EBMS, através da Coordenação do Curso de Mestrado. A população do estudo assinou o Termo de Consentimento Informado (Anexo 3), conforme prevê a Resolução 196/96, do Ministério da Saúde, que trata da bioética na pesquisa (BRASIL, 1997).

6. RESULTADOS

Considerando as características demográficas da população, observou-se que a idade variou de 14 a 84 anos, a média foi $49,03 \pm 15,85$ e a mediana 50,00; os pacientes sem conjuge corresponderam a 62 (63,4%); sexo feminino 84 (72,4%); 1 (0,9%) paciente analfabeto; 67 (57,7%) com primeiro grau; 41 (35,3%) com segundo grau e 7 (6,1%) com terceiro grau (Tabela 2).

Tabela 2: Características demográficas da população portadora de HTLV-1 e atendida no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMS, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO (variável contínua)		
1-Idade em anos	Média ±DP	Mediana
14-84	49,03±15,85	50,00
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO (variáveis categóricas)		
2 Estado civil	N	%
Casado(a) / vive maritalmente (com cônjuge)	54	46,6
Solteiro(a), viúvo(a), separado(a) (sem cônjuge)	62	63,4
TOTAL	116	100,0
3 Sexo	N	%
Feminino	84	72,4
Masculino	32	27,6
TOTAL	116	100,0
4 Escolaridade	N	%
Analfabeto(a)	01	0,9
Primeiro grau	67	57,7
Segundo grau	41	35,3
Superior	07	6,1
TOTAL	116	100,0

Através do exame neurológico da população foi possível identificar as seguintes alterações neurológicas:

- a) parestesia em 78 (67,2%) pacientes;
- b) hiperreflexia patelar em 76 (65,5%);
- c) dor lombar em 70 (60,3%);
- d) disfunção intestinal em 64 (55,2%);
- e) fraqueza muscular de membros inferiores em 57 (49,1%);
- f) distúrbios urinários em 56 (48,3%);
- g) Sinal de Babinski bilateral em 48 (41,4%);
- h) espasticidade e/ou clônus em 46 (39,7%);
- i) disfunção erétil em 23 (71,9%) dos 32 homens componentes da população;
- j) Sinal de Hoffman em 19 (16,4%);
- k) fraqueza muscular de membros superiores em 11 (9,5%).

Tabela 3: Alterações neurológicas na população portadora de HTLV-1, atendida no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NA POPULAÇÃO	Nº	%
Parestesia	78	67,2
Hiperreflexia patelar	76	65,5
Dor lombar	70	60,3
Disfunção intestinal	64	55,2
Fraqueza muscular de MMII	57	49,1
Distúrbios urinários	56	48,3
Sinal de Babinski bilateral	48	41,4
Espasticidade e/ou clônus	46	39,7
Disfunção erétil	23	71,9
Sinal de Hoffman	19	16,4
Fraqueza muscular de MMSS	11	9,5

A partir destas alterações foram identificadas 3 (três) estados neurológicos: HAM/TSP (50 pacientes); oligossintomáticos (39 pacientes com sintomas neurológicos, mas que não preenchem os critérios da OMS para diagnóstico de HAM/TSP); e assintomáticos (27 pacientes) (Tabela 4).

Tabela 4: Estados neurológicos identificados na população portadora de HTLV-1, atendida no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

ESTADOS NEUROLÓGICOS	Nº.	%
PACIENTES COM HAM/TSP	50	43,1
PACIENTES OLIGOSSINTOMÁTICOS	39	33,6
PACIENTES ASSINTOMÁTICOS	27	23,3
TOTAL	116	100,0

Quanto à relação entre estados neurológicos e características demográficas da população, foi observado que:

- a) entre os 50 pacientes com HAM/TSP, a idade variou de 23 a 77 anos, a média foi $51,06 \pm 13,58$ e a mediana 53,50; 26 (52,0%) pacientes vivem sem cônjuge, enquanto que 24 (48,0%) têm cônjuge; 29 (58,0%) pacientes têm o primeiro grau, 14 (28,0%) o segundo grau, 06 (12%) o terceiro grau; o sexo feminino foi o mais frequente (38 pacientes, ou seja, 76,0% da população) (Tabela 5);
- b) em relação aos 39 pacientes oligossintomáticos, a média de idade foi $49,90 \pm 16,15$ e a mediana 52,00; 21 (53,8%) pacientes vivem sem cônjuge, enquanto 18 (46,2%) têm cônjuge; 24 (61,6%) pacientes tem o primeiro grau, 14 (35,9%) o segundo grau e 01 (2,6%) o terceiro grau; o sexo feminino foi mais frequente, 25 (64,1%) pacientes (Tabela 5);
- c) quanto aos 27 pacientes assintomáticos, a idade variou de 14 a 84 anos, sendo a média $44,04 \pm 18,67$ e a mediana 41,00; 15 (55,6%) pacientes vivem sem cônjuge e, 12 (44,4%), com cônjuge; o sexo feminino prevaleceu (21 pacientes ou 78,3% neste estado neurológico); 14 (51,8%) tinham o primeiro grau e 13 (48,1%) o segundo grau (Tabela 5).

Tabela 5: Relação entre estados neurológicos e características demográficas da população. Salvador-Bahia, 2007.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO	ESTADOS NEUROLÓGICOS					
	HAM/TSP		OLIGOSSINTOMÁTICO		ASSINTOMÁTICO	
Idade (anos)	Média \pm DP	Mediana	Média \pm DP	Mediana	Média \pm DP	Mediana
14-84	51,06 \pm 13,58	53,50	49,90 \pm 16,15	52,00	44,04 \pm 18,67	41,00
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO	ESTADOS NEUROLÓGICOS					
	HAM/TSP		OLIGOSSINTOMÁTICO		ASSINTOMÁTICO	
Estado civil*	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Casado(a) / vive maritalmente	24	48,0	18	46,2	12	44,4
Solteiro(a), viúvo(a), separado(a)	26	52,0	21	53,8	15	55,6
Sexo**	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Feminino	38	76,0	25	64,1	21	77,8
Masculino	12	24,0	14	35,9	06	22,2
Escolaridade***	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Analfabeto(a)	01	2,0	---	---	---	---
Primeiro grau	29	58,0	24	61,6	14	51,8
Segundo grau	14	28,0	14	35,9	13	48,1
Superior	06	12,0	01	2,6	---	---

*p=0,9547; **p=0,3541; ***p=0,1629.

A partir do exame neurológico, foi identificado que as alterações neurológicas mais freqüentes foram:

- a) nos 50 pacientes com HAM/TSP - fraqueza muscular de membros inferiores em 48 (96,0%) pacientes, hiperreflexia patelar em 47 (94,0%), distúrbios urinários em 42 (84,0%), parestesias em 41 (82,0%), disfunção intestinal em 40 (80,0%), dor lombar em 40 (80,0%), e espasticidade e/ou clônus em 38 (76,0%) (Tabela 6);
- b) nos 39 pacientes oligossintomáticos - parestesias em 28 (71,8%) pacientes e hiperreflexia patelar em 26 (66,7%) (Tabela 6);
- c) entre os 27 pacientes assintomáticos - dor lombar em 13 (48,1%) pacientes e parestesias em 9 (33,3%) (Tabela 6).

Tabela 6: Freqüência das alterações neurológicas nos estados neurológicos (HAM/TSP, oligossintomáticos, assintomáticos) presentes na população. Setembro de 2005 a agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS	ESTADOS NEUROLÓGICOS*					
	HAM/TSP		OLIGOSSINTOMÁTICO		ASSINTOMÁTICO	
	N	%	N	%	N	%
Fraqueza muscular de MMII	48	96,0	07	17,9	02	7,4
Hiperreflexia patelar	47	94,0	26	66,7	03	11,1
Distúrbios urinários	42	84,0	13	33,3	01	3,7
Parestesia	41	82,0	28	71,8	09	33,3
Dor lombar	40	80,0	17	43,6	13	48,1
Disfunção intestinal	40	80,0	19	48,7	05	18,5
Espasticidade e/ou clônus	38	76,0	06	15,4	02	7,4
Sinal de Babinski bilateral	36	72,0	09	23,1	03	11,1
Sinal de Hoffman	18	36,0	01	2,6	---	---
Disfunção erétil	11	22,0	11	28,2	01	3,7
Fraqueza muscular de MMSS	08	16,0	02	5,1	01	3,7

*p<0,001

A análise dos pacientes com HAM/TSP, em relação ao tempo de início dos sintomas, revelou que 16 (32,0%) pacientes têm até 2 anos de início dos sintomas; 16 (32,0%) têm 3 a 5 anos; 13 (26,0%), 6 a 8 anos; e, 5 (10,0%), 9 a 11 anos (Tabela 7).

Enquanto que entre os oligossintomáticos, 19 (48,7%) pacientes tinham até 2 anos de início dos sintomas; 10 (25,6%), 3 a 5 anos; 9 (23,1%), 6 a 8 anos; e, 1 (2,6%), mais de 11 anos (Tabela 7).

Tabela 7: Relação entre tempo de início dos sintomas dos pacientes com os seguintes estados neurológicos: HAM/TSP e oligossintomáticos, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

TEMPO DE INÍCIO DOS SINTOMAS	ESTADOS NEUROLÓGICOS*			
	HAM/TSP		OLIGOSSINTOMÁTICO	
	N	%	N	%
-2	16	32,0	19	48,7
3-5	16	32,0	10	25,6
6-8	13	26,0	09	23,1
9-11	05	10,0	---	---
+11	---	---	01	2,6
TOTAL	50	100	39	100

*p=0,130

A análise pacientes com HAM/TSP quanto ao tempo entre a apresentação de sintomas e a realização do diagnóstico em cada estado neurológico revelou que, a maioria obteve o respectivo diagnóstico entre 1 a 8 anos. (Tabela 8).

Tabela 8: Intervalo entre aparecimento de sintomas e realização de diagnóstico de HTLV-1 dos pacientes com os seguintes estados neurológicos: HAM/TSP e oligossintomáticos, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

INTERVALO ENTRE APARECIMENTO DE SINTOMAS E DIAGNÓSTICO (em anos)	ESTADOS NEUROLÓGICOS			
	HAM/TSP		OLIGOSSINTOMÁTICO	
	N	%	N	%
1-2	17	34,0	12	30,8
3-4	08	16,0	07	18,0
5-6	05	10,0	02	5,0
7-8	02	4,0	01	2,6
8+	---	---	01	2,6
SUB TOTAL 1*	32	64,0	23	59,0
ANTES DOS SINTOMAS	11	22,0	12	30,8
NO PERÍODO DE APARECIMENTO DOS SINTOMAS	07	14,0	04	10,2
SUB TOTAL 2**	18	36,0	16	41,0
TOTAL	50	100,0	39	100,0

*p=0,711; **p=0,388.

Para avaliar o grau de incapacitação da população em estudo foi aplicada a EDSS de Kurtzke categorizada (Tabela 9), sendo identificado que:

- a) dos 50 pacientes com HAM/TSP, 33 (66,0%) estavam na faixa 4 a 6, ou seja, incapacitados graves, porém deambulando, 11 (22,0%) na faixa 1 a 3 da referida Escala, isto é, com incapacidade mínima a moderada, e, 6 (12,0%), na faixa 7, restritos à cadeira de rodas;
- b) entre os 39 pacientes oligossintomáticos, 23 (59,0%) estavam na faixa 1 a 3, isto é, com incapacidade mínima a moderada, 14 (35,9%) na faixa 0 (sem achados neurológicos), e, 2 (5,1%), na faixa 4 a 6 (grave, porém deambulando);
- c) dos 27 pacientes assintomáticos, 22 (81,5%) estavam na faixa 0 (sem achados neurológicos) e, 5 (18,5%), na faixa 1 a 3 (incapacidade mínima a moderada).

Tabela 9: Grau de Incapacitação dos Pacientes com HTLV-1 (HAM/TSP, Oligossintomáticos e Assintomáticos), atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006, avaliados através da EDSS de Kurtzke categorizada. Salvador-Bahia, 2007.

ESTADOS NEUROLÓGICOS*	EK 0		EK 1-3		EK 4-6		EK 7 a		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PACIENTES COM HAM/TSP	---	---	11	22,0	33	66,0	06	12,0	50	100,0
PACIENTES OLIGOSSINTOMÁTICOS	14	35,9	23	59,0	02	5,1	---	---	39	100,0
PACIENTES ASSINTOMÁTICOS	22	81,5	05	18,5	---	---	---	---	27	100,0

*p<0,001.

A análise da relação entre o tempo de início dos sintomas e o grau de incapacitação dos 50 pacientes com HAM/TSP, avaliados através da EDSS de Kurtzke categorizada revelou que:

- a) 16 informaram 0 a 2 anos de início dos sintomas, destes, 5 (31,0%) encontravam-se na faixa 1 a 3 da referida Escala, ou seja, com incapacidade leve a moderada; 8 (50,0%) na faixa 4 a 6, ou seja, incapacitados graves e, 3 (19,0%), na faixa 7+, restritos à cadeira de rodas;
- b) 16 pacientes referiram 3 a 5 anos de início dos sintomas, e, destes, 4 (25,0%) estavam com incapacidade mínima a moderada, 11 (69,0%)

- incapacitados graves, porém deambulando, e, 1 (6,0%), restrito à cadeira de rodas;
- c) 13 referiram 6 a 8 anos de início dos sintomas, e, destes, 2 (15,0%) estavam com incapacidade mínima a moderada e 11 (85,0%) encontravam-se incapacitados graves, porém deambulando;
- d) 5 pacientes referiram 9 a 11 anos de início dos sintomas, e, destes, 3 (60,0%) estavam incapacitados graves, embora deambulando e, 2 (40,0%), restritos à cadeira de rodas (Tabela 10).

Tabela 10: Tempo de início de sintomas e grau de incapacitação avaliada pela EDSS de Kurtzke categorizada nos 50 pacientes com HAM/TSP, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

TEMPO DE INÍCIO DE SINTOMAS (em anos)	GRAU DE INCAPACITAÇÃO (P/ EDSS DE KURTZKE CATEGORIZADA)							
	1-3		4-6		7-		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
-2	05	31,0	08	50,0	03	19,0	16	100,0
3-5	04	25,0	11	69,0	01	6,0	16	100,0
6-8	02	15,0	11	85,0	---	---	13	100,0
9-11	---	---	03	60,0	02	40,0	05	100,0

p=0,159.

Através desta mesma análise, considerando, porém, os 39 pacientes Oligossintomáticos, foi observado que:

- a) 19 tinham 0 a 2 anos de início dos sintomas e, destes, 10 (53,0%) estavam com grau 0, isto é, sem achados neurológicos e 9 (47,0%) encontravam-se na faixa 1 a 3 da referida Escala, isto é, com incapacidade leve a moderada;
- b) 10 tinham 3 a 5 anos de início dos sintomas, dos quais 8 (80,0%) na faixa 1 a 3, isto é, com incapacidade leve a moderada, 1 (10,0%) encontrava-se com grau 0 nesta Escala, isto é, sem achados

neurológicos, e 1 (10,0%), na faixa 4 a 6, ou seja, incapacitado grave, porém deambulando;

- c) 9 pacientes informaram 6 a 8 anos de início dos sintomas e, destes, 6 (67,0%) estavam na faixa 1 a 3, isto é, com incapacidade leve a moderada, 2 (22,0%) estavam com grau 0, isto é, sem achados neurológicos, e 1 (11,06%), na faixa 4 a 6, ou seja, incapacitado grave, porém deambulando; 1 paciente tinha entre 9 e 11 anos de início dos sintomas e estava com grau 0 na referida Escala (Tabela 11).

Tabela 11: Tempo de início dos sintomas e grau de incapacitação avaliados pela EDSS de Kurtzke categorizada nos 39 pacientes oligossintomáticos, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSP, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

TEMPO DE INÍCIO DE SINTOMAS (em anos)	GRAU DE INCAPACITAÇÃO (P/ EDSS DE KURTZKE CATEGORIZADA)							
	0		1-3		4-6		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
-2	10	53,0	09	47,0	---	---	19	100,0
3-5	01	10,0	08	80,0	01	10,0	10	100,0
6-8	02	22,0	06	67,0	01	11,0	09	100,0
9-11	01	100,0	---	---	---	---	01	100,0

p=0,177.

Buscando relacionar o nível de carga proviral com o grau de comprometimento neurológico dos pacientes com HTLV-1 foram realizadas medidas de carga proviral em 62 pacientes (30 com HAM/TSP, 23 oligossintomáticos e 9 assintomáticos).

Entre os 30 pacientes com HAM/TSP: - 8 (26,7%) estavam na faixa de 0 a 24.999; - 5 (16,7%) na faixa de 25.000 a 49.999 ; - 17 (56,6%), na faixa de 50.000 em diante.

Dos 23 pacientes oligossintomáticos: - 15 (65,2%) estavam na faixa de 0 a 29.999; - 4 (17,4%) na faixa de 25.000 a 49.999; - 4 (17,4%), na faixa de 50.000 em diante.

Dos 9 (nove) pacientes assintomáticos que realizaram carga proviral: - 5 (55,5%) estavam na faixa de 0 a 29.999; - 4 (44,5%), na faixa de 50.000 em diante (Tabela 12).

Tabela 12: Cópias de HTLV-1 (gene pol) em 10^6 células de PBMCs realizada em 62 dos 116 pacientes com HTLV-I, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMS, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

CARGA PROVIRAL	ESTADOS NEUROLÓGICOS					
	HAM/TSP		OLIGOSSINTOMÁTICOS		ASSINTOMÁTICOS	
	N	%	N	%	N	%
0-24999	08	26,7	15	65,2	05	55,5
25000-49999	05	16,7	04	17,4	---	---
50000-	17	56,6	04	17,4	04	44,5
TOTAL	30	100,0	23	100,0	09	100,0

Comparando a média da carga proviral entre os pacientes com HAM/TSP e oligossintomáticos, foi encontrado entre os pacientes com HAM/TSP a média $137.121,27 \pm 169.432,35$ e, entre os oligossintomáticos, média $28604,78 \pm 46359,59$ ($p=0,002$). Enquanto que os assintomáticos apresentaram média $40.278,00 \pm 47362,11$ ($p=0,008$) (Tabela 13).

Tabela 13: Média da Carga proviral entre pacientes com HAM/TSP e pacientes oligossintomáticos, atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMS, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

ESTADOS NEUROLÓGICOS	N	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
HAM/TSP	30	137121,27	169432,35
OLIGOSSINTOMÁTICOS*	23	28604,78	46359,59
ASSINTOMÁTICOS**	09	40278,00	47362,11

* $p=0,002$; ** $p=0,008$.

Dentre os exames complementares foi solicitado Ressonância Magnética (RNM) das colunas cervical e torácica da população e os resultados encaminhados ao Ambulatório corresponderam a 34 pacientes (17 com HAM/TSP, 10 oligossintomáticos e 7 assintomáticos correspondendo a 29,3% da população).

Dos 17 pacientes com HAM/TSP, 2 (dois) apresentaram atrofia medular (Tabela 14).

Tabela 14: Resultados da Ressonância Magnética das colunas cervical e torácica nos estados neurológicos de 34 dos 116 pacientes atendidos no Ambulatório de Neurologia do Centro de HTLV da EBMSp, entre setembro de 2005 e agosto de 2006. Salvador-Bahia, 2007.

ESTADOS NEUROLÓGICOS	Medula Normal		Medula com Atrofia		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
HAM/TSP	15	44,1	02	6,0	17	50,1
OLIGOSSINTOMÁTICOS	10	29,4	---	---	10	29,4
ASSINTOMÁTICOS	07	20,5	---	---	07	20,5
TOTAL	32	94,0	02	6,0	34	100,0

O grau de incapacitação dos 15 pacientes com HAM/TSP sem alteração medular, avaliados pela EDSS de Kurtzke, apresentou média $4,60 \pm 1,68$ enquanto os 2 (dois) pacientes com atrofia medular apresentaram média $6,0 \pm 0,00$ ($p=0,006$).

7. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos realizados em Salvador⁶, no Brasil⁷ e em outros países⁸ foi com pacientes com HAM/TSP enquanto que o presente estudo envolveu pacientes portadores de HTLV-1 nas várias fases da infecção, isto é, com HAM/TSP, oligossintomáticos e assintomáticos, ampliando a compreensão sobre o objeto em estudo. Estes estudos revelam que há predomínio de infecção pelo HTLV-1 no sexo feminino, que a sua frequência aumenta com a idade e apresenta, também, relação com baixa escolaridade.

Neste estudo foi observado que o sexo feminino prevaleceu entre os 116 pacientes portadores de HTLV-1 (72,0%) e, de igual modo, nos estados neurológicos encontrados, ou seja, nos com HAM/TSP (38 ou 76,0%), nos oligossintomáticos (25 ou 64,1%) e nos assintomáticos (21 ou 77,8%). O predomínio no sexo feminino está, provavelmente, relacionado à maior frequência da transmissão através de relações sexuais (homem-mulher) (MURPHY; FIGUEROA; GIBBS et al, 1989).

⁶Silva-Filho (1998); Dourado; Alcântara; Barreto et al (2003).

⁷Araujo; Andrade-Filho; Castro-Costa et al (1998).

⁸Orland; Engstrom; Friley et al (2003); Zunt; Alarcon; Montano et al (1999); Murphy; Figueroa; Gibbs et al (1991).

A média de idade variou de acordo com o estado neurológico sendo maior nos pacientes com HAM/TSP ($51,06 \pm 13,58$) e nos oligossintomáticos ($49,90 \pm 16,15$) e, menor, nos assintomáticos ($44,04 \pm 18,67$).

Quanto à escolaridade da população a soma da frequência relativa dos pacientes com primeiro grau incompleto e primeiro grau completo foi 58,0%, sendo este mesmo resultado encontrado nos pacientes com HAM/TSP. Nos oligossintomáticos foi 61,6% e, nos assintomáticos, 51,8%.

Neste estudo, em relação ao estado civil, a maioria dos pacientes, independente dos estados neurológicos, relatou não ter cônjuge (ser solteiro ou viúvo ou separado). Este resultado foi confirmado por outro estudo que identificou 83,0% dos pacientes sem cônjuge (ZUNT; ALARCON; MONTANO et al, 1999).

Quanto às alterações neurológicas, um estudo multicêntrico sobre as características de HAM/TSP com pacientes procedentes de Fortaleza, Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo, Ribeirão Preto, Curitiba e Porto Alegre, que abordou 360 casos, encontrou, como principais alterações neurológicas, as seguintes: hiperreflexia patelar (336 ou 93,3% dos pacientes), espasticidade de membros inferiores (307 ou 85,2%), paraparesia (303 ou 84,1%), Sinal de Babinski (300 ou 83,3%), incontinência urinária (260 ou 72,2%), hiperreflexia de membros superiores (243 ou 67,5%), constipação intestinal (190 ou 52,8%), parestesia de membros inferiores (157 ou 43,6%) (TAKAYANAGUI; ODASHIMA; MILAGRES et al, 1998 apud TAKAYANAGUI; CASTRO-COSTA, 2006).

Um estudo com 163 pacientes com HAM/TSP, provenientes de 5 (cinco) centros (Fortaleza, Salvador, Rio de Janeiro, Curitiba e Porto Alegre) de 3 (três) regiões do Brasil revelou, como alterações neurológicas mais frequentes, paraparesia (100,0% dos pacientes), distúrbio de esfíncter (89,0%) e dor (43,0%) (ARAÚJO; ANDRADE-FILHO; CASTRO-COSTA et al, 1998).

Numa avaliação realizada com 52 pacientes com HAM/TSP de Salvador-Bahia, foram identificadas as seguintes alterações neurológicas: fraqueza de membros inferiores (100,0% dos pacientes), hiperreflexia patelar (96,0%), espasticidade (71,0%), Sinal de Babinski (73,0%), disfunção urinária (86,0%) e obstipação (81,0%) (SILVA-FILHO, 1998).

Em outro estudo realizado nesta mesma Cidade, com 118 pacientes portadores de HAM/TSP, foram encontradas as seguintes alterações neurológicas: paraparesia com espasticidade (85,0%), disfunção urinária (75,0%), disfunção intestinal (48,0%), Sinal de Babinski (70,0%) e disfunção erétil (65,0% dos homens) (FIGUERÔA; ANDRADE-FILHO; CARVALHO et al, 2000).

Neste estudo, as principais alterações neurológicas encontradas nos 50 pacientes com HAM/TSP foram: fraqueza muscular de membros inferiores (48 ou 96,0% dos pacientes), hiperreflexia patelar (47 ou 94,0%), distúrbios urinários (42 ou 84,0%), parestesias (41 ou 82,0%), dor lombar (40 ou 80,0%), disfunção intestinal (40 ou 80,0%), espasticidade e/ou clônus (38 ou 76,0%) e Sinal de Babinski bilateral (36 ou 72,0%). Portanto, a frequência destas alterações neurológicas confirma resultados encontrados pelos autores citados.

Alterações neurológicas em pacientes oligossintomáticos não foram relatadas por estes autores. Daí, ter sido importante este estudo tratar de pacientes com HAM/TSP e, também, de oligossintomáticos. Entre estes últimos, as principais alterações neurológicas encontradas foram parestesias (28 pacientes ou 72,0%), hiperreflexia patelar (26 ou 67,0%), disfunção intestinal (19 ou 49,0%) e dor lombar (17 ou 43,6%).

Vale destacar que não houve diferença significativa entre os resultados relativos aos pacientes com HAM/TSP e os oligossintomáticos quanto ao tempo de início

dos sintomas, o que denota evolução lenta, progressiva e variável da doença neurológica pelo HTLV-1.

Em relação ao intervalo entre o início dos sintomas e a realização do diagnóstico de HTLV-1 não houve, também, diferença significativa entre os resultados identificados nos pacientes com HAM/TSP e nos oligossintomáticos. Em ambos os grupos mais de 50,0% dos pacientes tiveram diagnóstico de HTLV-1 no período de até 8 (oito) anos, o que indica necessidade de maior divulgação desta patologia no âmbito da saúde.

Em relação ao grau de incapacitação dos pacientes com HAM/TSP, pela aplicação da EDSS de Kurtzke já foram encontrados graus de 1 a 8,5 e mediana 7 (TAKAYANAGUI; ODASHIMA; MILAGRES et al, 1998); mediana 4 (ARAÚJO; ANDRADE-FILHO; CASTRO-COSTA et al, 1998) e graus variáveis entre 2-7 (FIGUERÔA; ANDRADE-FILHO; CARVALHO et al, 2000).

Neste estudo, os pacientes com HAM/TSP apresentaram graus 1 a 7 com média $4,9 \pm 1,6$ e mediana 6,0 (utiliza apoio para andar, pessoas ou órteses). Estes resultados mostram que os pacientes com HAM/TSP atendidos no Centro de HTLV da EBMSp, no período de setembro de 2005 a agosto de 2006, se apresentaram com gravidade igual maior ou menor do que os resultados dos estudados acima citados.

Foi observado ainda que, nos pacientes oligossintomáticos, o grau de incapacitação variou de 0 a 4, com média $1,5 \pm 1,2$ e mediana 2,0.

Da população de referência, 46 (40,0%) relataram 9 a 11 anos de instalação da doença, estando restritos à cadeira de rodas. Este resultado é estatisticamente significativo ($p=0,15$), sendo maior do que o encontrado em estudo citado anteriormente (TAKAYNAGUI; CASTRO-COSTA, 2006).

Em relação à avaliação da carga proviral, estudos apresentam média de carga proviral maior nos pacientes com HAM/TSP em relação aos assintomáticos (MONTANHEIRO; PENALVA; POSADA-VERGARA et al, 2005; NAGAI; USUKU; MATSUMOTO et al, 1998; KUBOTA; NAGAI; KAVANISHI et al, 2000).

No presente estudo, a carga proviral variou nos estados neurológicos encontrados:

- a) pacientes com HAM/TSP variou de 0 a 678000 cópias de HTLV-1 (gene pol) em 10^6 células de PBMCs, com média de 137121 ± 169432 e mediana 79143,00;
- b) pacientes oligossintomáticos variou de 0 a 147202 cópias, média $28604,78 \pm 46359,59$ e mediana 2676,00;
- c) pacientes assintomáticos apresentaram carga proviral de 0 a 119428, média de $40278,00 \pm 47362,11$ e mediana 12676,00.

Estes resultados mostram média de carga proviral mais elevada nos pacientes com HAM/TSP quando comparados com os oligossintomáticos ($p=0,002$) e os assintomáticos ($p=0,008$).

O exame de Ressonância Magnética do canal vertebral mostrou 32 resultados sem alterações da medula e 2 (dois) com atrofia medular. Nos pacientes sem alteração na medula o grau de incapacitação, com base na EDSS de Kurtzke, correspondeu à média $2,59 \pm 2,39$ e à mediana 2,50, enquanto o grau de incapacitação nos pacientes com atrofia de medula correspondeu à média $6,00 \pm 0,00$ e à mediana 6,00 ($p < 0,006$).

8. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO

Embora o Centro de HTLV da EBMSP tenha encaminhado para o Ambulatório de Neurologia, no período da pesquisa (setembro de 2005 a agosto de 2006) 116 pacientes e este Ambulatório tenha solicitado ao SUS Ressonância Magnética (RNM)

das colunas cervical e torácica da população e medidas da carga proviral, os exames realizados dentro do período da pesquisa foram aquém do esperado. Além disto, não foi possível o exame do líquido, uma vez que o SUS não oferece esta possibilidade.

Estas limitações estão sendo tomadas como “caminhos” para (re)orientar novas pesquisas sobre este objeto. Este é um elemento que, no âmbito da pesquisa, passa a ser positivo ao permitir o repensar de novas estratégias de estudo, de novas metodologias.

Apesar disto, estas limitações precisam ser superadas, ou seja, deve haver investimento junto à Instituição que realiza Ressonância Magnética dos pacientes portadores de HTLV, matriculados e atendidos no Centro de HTLV da EBMS, para que os exames sejam feitos em tempo apropriado e, também, a carga proviral, para garantir a integralidade da atenção aos pacientes.

Embora já existam alguns programas oficiais que têm como foco o HTLV, faz-se necessário que sejam implantados e implementados em outras instituições para que a acessibilidade do portador desta enfermidade ao respectivo tratamento seja garantida, uma vez que é alta a prevalência desta não apenas na capital bahiana como em outras cidades e capitais brasileiras. Portanto, o SUS precisa garantir aos pacientes com HTLV a realização dos exames necessários ao respectivo diagnóstico e acompanhamento.

Devem ser, também, realizados estudos prospectivos dos pacientes com HTLV-1, para maior aprofundamento da compreensão sobre as respectivas alterações neurológicas.

Enfim, a expectativa é a de que os resultados desta pesquisa sejam somados àqueles já publicados, ampliando não apenas as possibilidades de aprofundamento do objeto sob estudo mas, especialmente, a propagação de programas de atendimento aos

pacientes portadores do HTLV-1, com alterações neurológicas, garantindo os princípios do Sistema Único de Saúde.

9. CONCLUSÕES

1. Quanto às características demográficas da população de estudo, a idade variou de 14 a idade dos pacientes variou de 14 a 84 anos, média $49,03 \pm 15,85$ e mediana 50,00, pacientes sem cônjuge (solteiro ou viúvo ou separado), sexo feminino e baixa escolaridade (até primeiro grau completo).
2. As alterações neurológicas mais frequentes na população foram parestesia, hiperreflexia patelar, dor lombar, disfunção intestinal, fraqueza muscular de membros inferiores e distúrbios urinários.
3. Foram identificados na população 3 (três) estados neurológicos pacientes com HAM/TSP, oligossintomáticos e assintomáticos.
4. Ao relacionar estes 3 (três) estados neurológicos com as características demográficas da população foram observados resultados similares ao da população (116 pacientes), com exceção dos assintomáticos que apresentaram média de idade $44,04 \pm 18,67$.
5. As alterações neurológicas mais frequentes nos 50 pacientes com HAM/TSP foram fraqueza muscular de membros inferiores, hiperreflexia patelar, distúrbios urinários, parestesias, dor lombar, disfunção intestinal, espasticidade e/ou clônus e Sinal de Babinski bilateral; nos 39 pacientes oligossintomáticos foram parestesia, hiperreflexia patelar, disfunção intestinal e dor lombar; nos 27 pacientes assintomáticos, foi dor lombar.
6. Não houve diferença significativa entre os resultados relativos aos pacientes com HAM/TSP e oligossintomáticos quanto ao tempo de início dos sintomas.

7. A análise dos pacientes com HAM/TSP e dos oligossintomáticos relativa ao início dos sintomas e a realização do diagnóstico revelou que a maioria foi diagnosticada como portadora de HTLV-1 após 1 a 8 anos do início dos sintomas.
8. Quanto ao grau de incapacitação da população foi identificado que: 33 (66,0%) dos pacientes com HAM/TSP estavam com incapacidade grave, porém deambulando; 23 (59,0%) dos pacientes oligossintomáticos encontravam-se com incapacidade mínima a moderada e 22 (81,5%) dos assintomáticos sem achados neurológicos.
09. A análise da relação entre o tempo de sintomas e o grau de incapacitação dos pacientes revelou que, independente do tempo de sintomas, os pacientes com HAM/TSP mostraram-se mais graves.
10. A comparação da média da carga proviral entre os estados neurológicos mostrou carga proviral mais alta nos pacientes com HAM/TSP.
11. Dos 34 pacientes que realizaram Ressonância Magnética (RNM) das colunas cervical e torácica, 2 (dois) apresentavam atrofia medular.
12. As alterações neurológicas e o grau de incapacitação encontrados nos pacientes oligossintomáticos sugerem que a prevalência de comprometimento neurológico nos portadores de HTLV-1 é maior do que a apresentada na literatura revisada, pois esta contempla apenas os pacientes com HAM/TSP.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Raymond D.; VICTOR, Maurice; ROPPER, Allan H. Infecções do sistema nervoso (bacterianas, fúngicas, por espiroquetas, parasitárias) e sarcoidose. In: _____; _____; _____. **Neurologia**. 6.ed. Rio de Janeiro, RJ: Graw Hill, 1998. 575p. p.460-89.

ANDRADA-SERPA, Maria José. Diagnóstico por laboratorio de la infección por el HTLV-I Y II. In: ZANINOVIC, Vladimir; CASTRO-COSTA, Carlos Maurício. **LA PET/HAM. La paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada con el HTLV-I**. Cali, Colômbia: COLCIENCIAS, 1998. 139p. p.28-35.

ARAÚJO, Abelardo Q-C; ANDRADE-FILHO, Antonio S.; CASTRO-COSTA, Carlos M. et al. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Brazil: a nationwide survey. **Journal of Acquire Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, Philadelphia-EUA, n.19, p.536-41, 1998.

BARDIN, Laurence. **Análise de conteúdo**. Tradução Luis Antero Reto e Augusto Pinheiro. São Paulo: Martins Fontes, 1977. 225p. Título original: L'analyse de contenu.

BEZERRA, Ana Cristina de Souza; CARNEIRO-PROIETTI, Ana Bárbara de Freitas; LOUREIRO, Paula et al. **HTLV-I/II: triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1998. 54p.

BLATTNER, William A. Retrovírus diferentes do HIV. In: GOLDMAN, Lee; BENNETT, J. Claude et al. **Tratado de medicina interna**. Tradução Patrícia Lydie Voeux. 21.ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara, 2001. 2668p. p.2031-6. Título original: Cecil Textbook of Medicine.

BRASIL. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **HTLV-1/2 – triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998. 54p.

_____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N^o 196/96, de 10 out. 1996. **Resolve aprovar diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos**. Brasília, 1997.

CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara Freitas; RIBAS, João Gabriel Ramos; CATALAN-SOARES, Bernadette C. et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-III) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.35, n.5, p.499-508, set-out, 2002.

CASTRO-COSTA, Carlos Maurício; ARAÚJO, Abelardo Queiroz-Campos; MENNA-BARRETO, Márcio et al. Programa Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV: aspectos neurológicos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.63, n.2b, jun. 2005.

_____. Fisiopatología de la paraparesia espástica tropical asociada com el retrovirus HTLV-I. In: ZANINOVIC, Vladimir; CASTRO-COSTA, Carlos Maurício. LA PET/HAM. **La paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada com el HTLV-I**. Cali, Colômbia: COLCIENCIAS, 1998. 139p. p.91-105.

CARTON, Herwig. Mielopatías virales y no virales. In: ZANINOVIC, Vladimir; CASTRO-COSTA, Carlos Maurício. LA PET/HAM. **La paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada com el HTLV-I**. Cali, Colômbia: COLCIENCIAS, 1998. 139p. p.1-11.

COUTINHO F.; ARAÚJO, AQ-C; LEITE, A.C.C. et al. Alterações urológicas em indivíduos infectados pelo HTLV-I. Salvador, **Braz. J. Infect Dis**, v.9, n.1, fev. 2005.

DE THÉ G; KAZANJI, M. An HTLV-I/II Vaccine: from animal models to clinical trials? **Journal Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**. v.13, p.S191-S198, 1996.

DOURADO, Inês; ALCÂNTARA, Luiz C.J.; BARRETO, Mauricio L. et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with african ethnic and sociodemographic characteristics. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, v.34, n.5, p.527-31, dez. 2003.

_____. GALVÃO-CASTRO B. Human T-cell lymphotropic vírus in Brazil: current situation in the área with the highest prevalence. **Aids Research and Human Retroviruses**. v.17, n.1, 2001.

FAUCI, Anthony S.; LONGO, Dan L. Os retrovírus humanos. In: BRAUNWALD, Eugene; FAUCI, Anthony S.; KASPER, Dennis L. et al. **Medicina interna**. 15.ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill, 2002. 1524p. p.1198-203. Título original: Harrison's Principles of Internal Medicine.

_____; LANE, H. Clifford. Doença devido ao vírus da imunodeficiência humana (HIV): AIDS e distúrbios relacionados. In: BRAUNWALD, Eugene; FAUCI, Anthony S.; KASPER, Dennis L. et al. **Medicina interna**. 15.ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill, 2002. 1524p. p.1963-2027. Título original: Harrison's Principles of Internal Medicine.

FIGUEIRÔA, Frederico L.S.; ANDRADE-FILHO, Antonio S.; CARVALHO, Érico S. et al. HTLV-I associated myelopathy: clinical and epidemiological profile. **The Brazillian Journal of Infectious Diseases**, v.4, n.3, p.126-30, jun. 2000.

GALVÃO-CASTRO B.; LOURES L.; RODRIGUES L.G. et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion**, n.37, p.242-3, 1997.

GESSAIN A. Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. In: Hafler DA, Hollsbert P. **Human T-cell lymphotropic virus type I**. John Wiley. 1996. p.33-64.

GUEDES, Ana Paula Torres; FIGUEIRÔA, Frederico Luiz da Silva; ANDRADE-FILHO, Antonio de Souza. Vírus da leucemia de células - T humana Tipo I (HTLV-I) – envolvimento neurológico. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, Salvador, BA, v.2, n.3, p.89-93, set. 1998.

IZUMO S.; GOTO I.; ITOYAMA Y. et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. **Neurology**, v.46, n.4, p.1016-21, 1996.

JACOBSON S; LEVIN M; UTZ U. et al. Infectious immune disorders: HTLV-I. In: Antel J, Birnbaum G, Hartung H.S. **Clinical Neuroimmunology**. Blackwell Science, 1998, p.204-17.

JUBELT, Burk; MILLER, James R. Parasitoses. In: ROWLAND, Lewis P. (Org.) et al. **Merritt tratado de neurologia**. Tradução André Luis de Souza Melgaço. 9.ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara, 1997. 1266p. p.165-73. Título original: Merritt's textbook of neurology.

KITAGAWA, T.; FUJISHITA, M.; TACAGUSHI, H. et al. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. **JAMA**, n.256 p.2342, 1986.

KUBOTA, R.; NAGAI, M.; KAVANISHI, T. et al. Increased HTLV-I type 1 tax specific CD8+ cells in HTLV-I type-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with HTLV type I proviral load. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v.16, n.1, p.1705-9, nov, 2000.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, Cleveland, EUA, v.33, p.1444-1452, 1983.

KURODA Y.; KUROHARA K.; FUJIYAMA F. et al. Systemic interferon-alpha in the treatment of HTLV-I-associated myelopathy. **Acta Neurol Scand**, v.86,p.82-86, 1992.

LEVIN M.C; LEE S.M; KALUME F. et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. **Nat. Med.** v.8, p.509-513, 2002.

LÜDKE, Menga; ANDRÉ, Marli. E.D. **A pesquisa em educação: abordagens qualitativas.** São Paulo: EPU, 1986. 99p. (Temas Básicos de Educação e Ensino).

MAHIEUX R; GESSAIN A. HTLV-I and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. **Rev Clin Exp Hematol**, v.7, n.4, p.327-8, dez. 2003.

MANS A; HISADA M.; GRENADE L.L. Human T-lymphotropic vírus I infection. **Lancet**, n.353, p.1951-8, 1999.

MARCILIO DE SOUZA, Carlos A. **Dicionário de Pesquisa Clínica.** Salvador, Ba: Artes Gráficas SA, 1995. 208p. p.72.

MONTANHEIRO, P.A.; OLIVEIRA, A.C. Penalva de; POSADA-VERGARA, M.P. et al. Human T-cell lymphotropic vírus type I (HTLV-I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Ribeirão Preto, SP. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.38, n.11, p.1643-1647, nov., 2005.

MORA, Carlos A.; OSAME Mitsuhiro; JACOBSON, Steven. Human T-lymphotropic Vírus Type I-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: therapeutic approach. **Revista Current Treatment Options in Infectious Diseases**, n.5, p.443-55, 2003.

MURPHY, E. L.; FIGUEROA J. P.; GIBBS, W. N. et al. Human T lymphotropic vírus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants **Am J Epid**, v.133,p.1114-1124, 1991.

_____. Sexual transmission of human T-lymphotropic vírus type-I (HTLV-I) **Ann Intern Med**, v. 111, p.555-560, 1989.

MUTARELLI, Eduardo Genaro; COELHO, Fabrício Ferreira; HADDAD, Mônica Santoro. **Propedêutica neurológica: do sintoma ao diagnóstico.** São Paulo: Sarvier, 2000. 177p.

NAGAI M.; Usuku K.; Matsumoto W. et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. **J Neurovirol**, v.6, n.4, p.586-93, dez, 1998.

ONO A; IKEDA, E; MOCHIZUKI, M et al. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Gravees disease and disease activities. Japão, **J. Cancer Res.** n.89, p.608-14, 1998.

ORLAND J.R.; ENGSTRON, J.; FRIDEY, J. et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. **Neurology**. San Francisco, EUA, n.61, p.1588-94, 2003.

PROIETTI, Fernando A.; CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara F.; CATALAN-SOARES, B. et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, n.24, p.6058-68, 2005.

RIBAS, João Gabriel Ramos; RIBAS, Flávio Diniz. A bexiga neurogênica na mielopatia pelo HTLV (HAM/TSP). **Cadernos Hemominas**, Belo Horizonte, Fundação Hemominas, v.13, p.140-52, 2006.

ROWLAND, Lewis P. Doenças da medula: paraplegia espástica hereditária e adquirida. In: _____ (Org.) et al. **Merritt: tratado de neurologia**. Tradução André Luis de Souza Melgaço. 9.ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara, 1997. 1266p. p.582-6. Título original: Merritt's textbook of neurology.

SADIQ, Saud A.; MILLER, James R. Esclerose Múltipla. In: ROWLAND, Lewis P. (Org.) et al. **Merritt: tratado de neurologia**. Tradução André Luis de Souza Melgaço. 9.ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara, 1997. 1266p., p.633-49. Título original: Merritt's textbook of neurology.

SANVITO, Wilson Luiz. **Propedêutica neurológica básica**. São Paulo: Atheneu, 162p. 2000.

SHIBAYAMA K.; NAKAMURA T.; NAGASATO K. et al. Interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy: studies of clinical and immunological aspects. **J Neurol Sci.**, v.106, p.186-192, 1991.

SILVA FILHO, Irenio Gomes. **Impacto da Infecção pelo Vírus Linfotrópico para Células T Humanas tipo I (HTLV-I) e tipo II (HTLV-II) em pacientes com doenças neurológicas de Salvador-Ba**. Rio de Janeiro, 1998. 110p. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Fundação Oswaldo Cruz e Instituto Oswaldo Cruz.

STEERE, Allen C. Borreliose de Lyme. In: BRAUNWALD, Eugene; FAUCI, Anthony S.; KASPER, Dennis L. et al. **Medicina interna**. 15.ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill, 2002. 1524p. p.1125-8. Título original: Harrison's Principles of Internal Medicine.

TAKAYANAGUI, Osvaldo Massaiti; CASTRO COSTA, Carlos Maurício. Mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). **Cadernos Hemominas**, Belo Horizonte, Fundação Hemominas, v.13, p.115-39, 2006.

_____; ODASHIMA NS; MILAGRES ACP et al. Estudo multicêntrico de HAM/TSP no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v.56, supl.1, n.31, 1998.

WALKER, David; RAOULT, Didier; DUMLER, Stephen et al. Riquetsioses. In: BRAUNWALD, Eugene; FAUCI, Anthony S.; KASPER, Dennis L. et al. **Medicina interna**. 15.ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill, 2002. 1524p. p.1129-37. Título original: Harrison's Principles of Internal Medicine.

WORLD Health Organization. **Report of the scientific group on HTLV-I and associated diseases. Virus diseases. Human T-lymphotropic virus type I, HTLV-I**. Kagoshima, Weekly Epidemiol Rec., n.49, p.382-3, dez. 1989.

YAKOVA M; LÉZIN, A; DANTIN, F et al. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. **Retrovirology**, v.2, n.1, p.4, 2005.

ZANINOVIC', Vladimir. El virus HTLV-I y la paraparesia espástica tropical. In: _____; CASTRO-COSTA, Carlos Maurício. LA PET/HAM. **La paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada con el HTLV-I**. Cali, Colômbia: COLCIENCIAS, 1998. 139p. p.36-63.

ZUNT J.R.; ALARCON J.O.V.; MONTANO S. et al, Quantitative assessment of subclinical spasticity in human T-cell lymphotropic virus type I infection. **Neurology**, v.53, p.386-390, 1999.

ANEXOS

ANEXO 1 - FICHA DE NEUROLOGIA - CENTRO DE HTLV DA EBMSP

Nome:					
Registro:		Idade:		Sexo:	M F
Naturalidade:			Procedência:		
Profissão:			Estado Civil:	Escolaridade	

História da doença atual:

Antecedentes:

Exame Físico:

A) Funções cognitivas:

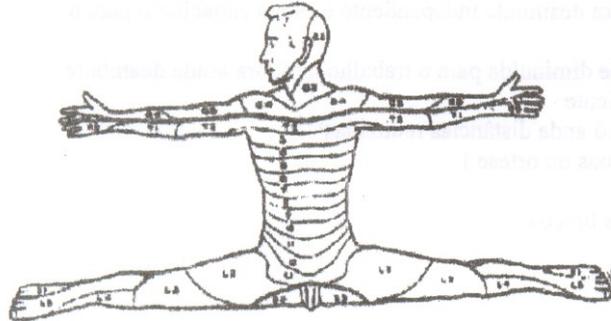
B) Nervos cranianos:

C) Força muscular (graduar de 0 a 5)

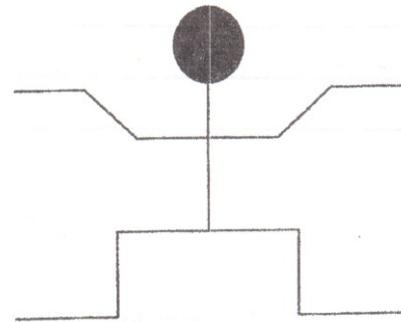
	Direita	Esquerda
Flexão de antebraço		
Extensão de antebraço		
Flexão de perna		
Extensão de perna		
Flexão de coxa		

D) Sensibilidade

- 1) Dolorosa (preencher esquema)
- 2) Cinético-postural:

**E) Reflexos (graduar de 0 a 4+)**

	Dir	Esq
Babinski		
Hoffman		

**F) Escala de Osame:**

0. Corre e anda normalmente
1. Marcha normal, corre devagar
2. Marcha anormal, cambaleante ou espástica, ainda incapaz de correr
3. Marcha anormal, incapaz de correr
4. Necessita de suporte de uma mão para andar
5. Necessita de suporte de duas mãos para andar
6. O anterior e só consegue deambular no máximo 10m
7. O anterior e só consegue deambular no máximo 05m
8. Incapaz de deambular, engatinha usando mãos e joelhos
9. O anterior, só que arrasta usando força dos braços
10. Não anda ou engatinha, mas move-se no leito sem auxílio
11. Não vira-se sem auxílio, move apenas dedos dos pés.
12. Completamente paralisado.

G) Escala de Kurtzke:

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

Diagnóstico:

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

Condutas: _____

Data: / /

Examinador: _____

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

CONSENTIMENTO INFORMADO DO CENTRO DE HTLV

Você está sendo matriculado no ambulatório de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Este ambulatório é Coordenado pelo Dr. Bernardo Galvão, médico, CREMEB 10527 e tem como responsável técnica a Dra. Ceuci Xavier Nunes, CREMEB 8876, médica infectologista.

O HTLV é um retrovírus e o fato de você ter um teste laboratorial feito no seu sangue que mostram resultados positivos, não quer dizer que você esteja doente. Ao se matricular neste laboratório você receberá um informativo sobre o vírus, com informações sobre como se transmite, os danos que poderá causar a sua saúde e como será o seu acompanhamento.

Neste ambulatório você terá todo o atendimento necessário para o seu caso, como várias especialidades médicas, laboratório e fisioterapia sem nenhum custo para você.

Como este ambulatório faz parte de uma escola de medicina seu atendimento poderá ser feito por estudantes ou residentes, sempre com a supervisão de um profissional qualificado de cada área.

Para sua avaliação completa serão feitas perguntas sobre sua vida pessoal, sobre seu comportamento sexual, o uso ou não de drogas e a sua saúde em geral. Serão solicitados exames laboratoriais para uma avaliação de sua saúde e também relacionados ao HTLV. Todos esses dados serão mantidos em sigilo e só a equipe de saúde terá conhecimento.

Também por fazer parte de uma escola, projetos de pesquisa poderão ser desenvolvidos, com os dados colhidos através de questionários que você responderá, com os achados do exame físico que será realizado em você e com os dados dos seus exames de laboratório.

Caso você concorde que os dados referentes a sua pessoa possam ser utilizados para pesquisa, assine este Consentimento em duas vias e fique com uma em seu poder.

Caso você não concorde, o seu atendimento neste serviço prosseguirá normalmente sem nenhum prejuízo para você. Se você tem alguma pergunta a fazer, poderá fazer agora ou procurar Dra. Ceuci Xavier Nunes ou Dr. Bernardo Galvão, no Centro de HTLV.

Salvador, ____/____/____.

.....
Assinatura do paciente

.....
Assinatura do entrevistador

ANEXO 3 - CEP-COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CEP – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OFÍCIO N.007/2007.

Salvador, 26 de janeiro de 2007

Senhora Professora,

Passo às suas mãos o teor do Parecer n.68/2006. Do CEP-FBDC, referente ao protocolo de Pesquisa intitulado: “Alterações neurológicas dos pacientes com HTLV-1 atendidos no Centro de HTLV da FBDC”.

O supracitado Protocolo foi julgado e **APROVADO – COM RECOMENDAÇÕES**, na sessão plenária do CEP/FBDC do dia 25 de janeiro de 2007. As **RECOMENDAÇÕES** deverão ser sanadas num prazo máximo de 60 (sessenta dias) e comunicadas a este CEP/FBDC.

Este CEP-Comitê de Ética em Pesquisa deverá receber trimestralmente, relatório do andamento da pesquisa.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Celso Luiz Santiago Figueroa

Coordenador do CEP-FBDC.

Ilma. Sra.

Profa. MARIZE SILVA VARJÃO
Rua Dr. Arlindo Teles, 22 – IAPI
CEP. 40.340-610 – Salvador-Bahia

Av.D. João VI, 275 – Brotas – Salvador – Bahia – 40.290-000
Tel.: (71) 2101-19

Email: fbdc@fbdc.edu.br www.fbdc.edu.br

Salvador, 29 de Novembro de 2006

Avaliação do Projeto de Pesquisa: Alterações Neurológicas dos Pacientes portadores de HTLV-1 atendidos no centro de HTLV da FBDC

Pós-graduanda: Marize Silva Varjão

Orientador: Prof. Dr. Antonio de Souza Andrade Filho

Quanto ao projeto em questão, traço o seguinte parecer:

- I- Folha de Rosto- adequada.
- II- Projeto de Pesquisa- bem fundamentado, bem delimitado, objetivos precisos e metodologia apropriada.
- III- TCLE- adequado em clareza e detalhamento.
- IV-Orçamento- Bem detalhado, carecendo, entretanto de atualização para o momento atual, uma vez que sua data é do ano de 2005.
- V- CV do pesquisador- Preenche os requisitos mas necessita de alguns ajustes e detalhamentos no item Residência Médica (em que área) e Trabalhos publicados, pois alguns não tem o registro de onde foram publicados, o que enfraquece sobremaneira a informação.
- VI- Avaliação de riscos e benefícios- Não há riscos à saúde dos pacientes e as necessidades de comparecimento ao centro e exames complementares aos quais os pacientes serão submetidos fazem parte de seu protocolo de seguimento e só lhe conferem benefícios como, por exemplo, de detecção e intervenção terapêutica precoces.
- VII- Adequação de critérios de inclusão e exclusão- satisfatória.
- VIII- Privacidade e confiabilidade- consideradas em vários pontos do projeto da pesquisa.

Comentário final: O trabalho tem todas as condições de contribuir sobremaneira no conhecimento sobre a patogenia e história natural da infecção pelo HTLV-1. Sugiro apenas atualização dos dados curriculares, do cronograma e do orçamento, conforme pontuado previamente.

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - CADASTRO DOS PACIENTES PORTADORES DE HTLV-1, ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE NEUROLOGIA DO CENTRO DE HTLV DA EBMSp ENTRE SETEMBRO DE 2005 E AGOSTO DE 2006.

ANO: _____

N ^o	REGISTRO DO PRONTUÁRIO	DATA DA MATRÍCULA (DIA E MÊS)	INICIAIS DO PACIENTE	IDADE	SEXO	DIAGNÓSTICO DO PACIENTE NO ATO DA MATRÍCULA	
						HAM/TSP	OUTROS
01							
02							
03							
04							
05							
06							
07							
08							
09							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							