



CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE

ANDRÉ LUÍS PEREIRA SILVA

AVALIAÇÃO DAS ELETOESTIMULAÇÕES PERCUTÂNEAS DO NERVO TIBIAL  
POSTERIOR E PARASSACRAL EM PACIENTES COM HLTV-I E SINTOMAS DE  
BEXIGA HIPERATIVA – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Salvador - BA

2022

ANDRÉ LUÍS PEREIRA SILVA

AVALIAÇÃO DAS ELETROESTIMULAÇÕES PERCUTÂNEAS DO NERVO TIBIAL  
POSTERIOR E PARASSACRAL EM PACIENTES COM HLTV-I E SINTOMAS DE  
BEXIGA HIPERATIVA– ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

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

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho

Coorientador: Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Salvador - BA

2022

ANDRÉ LUÍS PEREIRA SILVA

AVALIAÇÃO DAS ELETROESTIMULAÇÕES PERCUTÂNEAS DO NERVO TIBIAL  
POSTERIOR E PARASSACRAL EM PACIENTES COM HLTV-I E SÍNDROME DA  
BEXIGA HIPERATIVA

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

Data da aprovação:

**Banca examinadora**

---

Nome do 1 componente da banca

Titulação/ instituição

---

Nome do 2 componente da banca

Titulação/ instituição

---

Nome do 3 componente da banca

Titulação/ instituição

## **AGRADECIMENTOS**

Ao orientador Bernardo Galvão, por ser gentil, acolhedor, e pela capacidade de enxergar e estimular nos seus pares o melhor que eles podem produzir.

Aos pacientes do Centro de Neurociências, pela disponibilidade e fé neste estudo.

À enfermeira Catarina e às fisioterapeutas Michele e Maria Luíza, pelo empenho, dedicação e responsabilidade em fases importantes da pesquisa.

A todos os colaboradores do Centro de Neurociências, em especial a Maiara, Sônia e Adriana.

Aos amigo urologista Abraão, que proporcionou o primeiro degrau deste momento.

Aos meus filhos Pedro e Gustavo e minha esposa Geórgia, que fazem cada ser único e especial.

À minha família, pai (in memorian), mãe, irmãos.

**Às vezes as respostas estão tão próximas, que retroceder é a única forma de ampliar o campo visual para enxergá-las.**

**(Autor desconhecido)**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O vírus linfotrópico da célula T humana tipo I (HTLV-I) é endêmico em certas regiões geográficas globais, e está associado a doenças malignas e incapacitantes. Os sintomas da síndrome da bexiga hiperativa (OAB) aparecem no espectro dessas doenças, gerando importante impacto negativo na qualidade de vida dos portadores do vírus. Embora o tratamento da OAB esteja bem estabelecido, a opção medicamentosa tem sido um desafio para estes indivíduos, e raros são os estudos utilizando a terceira linha de tratamento com eletroestimulação. **OBJETIVO:** avaliar a resposta a Eletroestimulação Percutânea Parassacral (EPP) e Eletroestimulação do nervo tibial posterior (EPNTP) em indivíduos com OAB e HTLV-1. **MÉTODOS:** Ensaio clínico randomizado, com intenção de tratar, com aplicação de eletroestimulação em dois grupos, EPP e EPNTP, com 15 sujeitos em cada, em protocolo de 12 sessões 1 vez por semana. A ferramenta OAB-q foi utilizada para avaliar o desfecho principal: a diminuição no escore severidade dos sintomas miccionais. O teste de Wilcoxon avaliou a resposta intragrupo e o teste de Mann-Whitney avaliou a resposta intergrupo, com determinação do tamanho de efeito pelo D de Cohen. **RESULTADOS:** Quinze pacientes no grupo EPP e 11 pacientes no grupo EPNTP concluíram a eletroestimulação e foram reavaliados após o término do tratamento. Houve resposta em ambos os grupos, com redução da escore de severidade de sintomas OAB-q (EPP-50  $p = 0,001$ ; EPNTP- 37,5  $p = 0,003$ ). O tamanho de efeito da associação pelo D de Cohen foi de 1,15 e 0,89 para os grupos EPP e EPNTP respectivamente. A avaliação intergrupos não evidenciou superioridade de um tipo de eletroestimulação sobre o outro ( $p = 0,24$ ). **CONCLUSÃO:** Embora não tenha havido superioridade evidenciada na comparação entre os grupos de eletroestimulação avaliados, ambas formas de tratamento foram capazes de proporcionar reduções relevantes no escore OAB-q de severidade de sintomas miccionais, com conseqüente melhora na qualidade de vida de sujeitos portadores de HTLV-I acometidos pela OAB.

**Palavras-chave:** HTLV; Bexiga Hiperativa; Eletroestimulação; Percutânea

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is endemic in certain global geographic regions and is associated with malignant and disabling diseases. Symptoms of Overactive bladder syndrome (OAB) appear in the spectrum of these diseases, causing an important negative impact on the quality of life of virus carriers. Although the treatment of OAB is well established, the drug option has been a challenge for these individuals, and studies using the third-line treatment with electrical stimulation are rare. **PURPOSE:** to evaluate the response to Percutaneous Parasacral Electrical Stimulation (EPP) and Posterior Tibial Nerve Electrical Stimulation (EPNTP) in individuals with OAB and HTLV-1. **METHODS:** Intention-to-treat randomized clinical trial with application of electrical stimulation in two groups, EPP and EPNTP, with 15 subjects each, in a protocol of 12 sessions once a week. The OAB-q tool was used to assess the main outcome: OAB-q symptom severity score. The Wilcoxon test assessed the intragroup response and the Mann-Whitney test assessed the intergroup response, with effect size determination using Cohen's D. **RESULTS:** Fifteen patients in the EPP group and 11 patients in the EPNTP group completed electrical stimulation sessions and were reassessed after the end of treatment. There was a response in both groups, with a reduction in the OAB-q symptom severity score (EPP-50  $p = 0.001$ ; EPNTP-37.5  $p = 0.003$ ). The association effect size by Cohen's D was 1.15 and 0.89 for the EPP and EPNTP groups, respectively. The intergroup evaluation did not show superiority of one type of electrical stimulation over the other ( $p = 0.24$ ). **CONCLUSION:** Although there was no evidenced superiority in the comparison between the evaluated electrical stimulation groups, both forms of treatment were able to provide relevant reductions in the OAB-q symptoms severity score, with a consequent improvement in the quality of life of subjects with HTLV -I affected by the OAB.

**Keywords:** HTLV; Overactive Bladder; Electrical Stimulation; Percutaneous

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

<b>Figura 1.</b> Representação esquemática da estrutura e composição do vírion HTLV-I.....	16
<b>Figura 2.</b> Representação esquemática do genoma do HTLV-I.....	17
<b>Figura 3.</b> Representação esquemática de possíveis mecanismos de entrada do HTLV-I.....	19
<b>Figura 4.</b> Representação esquemática da transmissão célula-a-célula do HTLV-I. A.....	20
<b>Figura 5.</b> Representação esquemática da distribuição da soroprevalência de HTLV-I entre doadores.....	22
<b>Figura 6.</b> Representação gráfica de circuitos neurais de controle da continência e micção: (A) Reflexo urinário de armazenamento; (B) Reflexo da micção.....	33
<b>Figura 7.</b> Escala Visual Analógica – EVA.....	48
<b>Figura 8.</b> Escala de Bristol de Consistência das Fezes.....	55
<b>Figura 9.</b> Demonstração de pontos anatômicos utilizados para posicionamento das agulhas para EPP.....	57
<b>Figura 10.</b> Demonstração de pontos anatômicos utilizados para posicionamento das agulhas para EPNTP.....	58
<b>Figura 11.</b> Fluxograma de randomização dos pacientes durante o estudo.....	63
<b>Quadro 1.</b> Critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais de HAM/TSP.....	29
<b>Quadro 2.</b> Níveis de Definição dos critérios diagnósticos na HAM/TSP.....	30



## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

<b>Tabela 1.</b> Características clínicas e sociodemográficas dos grupos de eletroestimulação na linha de base.....	64
<b>Tabela 2.</b> Escore OAB-q nos grupos de estudo na linha de base.....	65
<b>Tabela 3.</b> Descrição das mudanças em relação a linha de base dos sintomas miccionais através de questionário estruturado para ambos os grupos de estudo.....	66
<b>Tabela 4.</b> Descrição das características do trânsito intestinal para ambos os grupos na linha de base e após o tratamento.....	66
<b>Tabela 5.</b> Escores PAC-SYM e PAC-QOL para ambos os grupos na linha de base.....	67
<b>Tabela 6.</b> Análise da variação dos escores OAB-q para os grupos de estudos em relação a linha de base .....	71
<b>Tabela 7.</b> Análise da resposta dos parâmetros do estudo urodinâmico nos grupos de eletroestimulação antes e após a aplicação do tratamento.....	77
<b>Tabela 8.</b> Análise das variações dos questionários PAC-SYM e PAC-QOL após tratamento com 12 semanas de eletroestimulação em relação a linha de base.....	78
<b>Gráfico 1.</b> Representação em box-plot das medianas (IIQ) dos escores OAB-q para os grupos de estudo antes e após o término da aplicação das 12 sessões de eletroestimulação.....	68
.....	
<b>Gráfico 2.</b> Representação em box-plot das medianas (IIQ) dos escores OAB-q seriados a partir da linha de base nas semanas de eletroestimulação.....	69
<b>Gráfico 3.</b> Comparação das variações do escore OAB-q de severidade de sintomas entre os grupos de estudo em momentos diversos no tempo.....	72
<b>Gráfico 4.</b> Comparação das variações do escore OAB-q HRQoL entre os grupos de estudo em momentos diversos no tempo.....	72
<b>Gráfico 5.</b> Comparação das reduções do escore OAB-q HRQoL entre os grupos de estudo ao final do tratamento.....	73
<b>Gráfico 6.</b> A. Variação do escores OAB-q Urgência entre a Linha de Base e Após 12 semanas de tratamento; B. Representação em box-plot das medianas (IIQ) dos escores OAB-q urgência partir da linha de base nas semanas de eletroestimulação.....	73
<b>Gráfico 7.</b> Representação gráfica entre os grupos de estudo das reduções do número de casos com queixas urinárias de armazenamento ao final do tratamento, através de questionário estruturado.....	74

**Gráfico 8.** Associação entre intensidade da corrente de eletroestimulação e autoavaliação de melhora da urgência miccional em arguição feita previamente a aplicação da eletromodulação em cada sessão.....76

**Gráfico 9.** Comparação entre os grupos de estudo da avaliação de desconforto (EVA) referido pelos pacientes após aplicação da eletroestimulação.....78

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACP</b>	Área Cinza Periaquedutal
<b>ADAB</b>	Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>COM</b>	Centro Pontino da Micção
<b>DCMI</b>	Diferença Clínica Minimamente Importante
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>DVS</b>	Dissinergia Vesico-esfincteriana
<b>EBMSP</b>	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
<b>ELISA</b>	Teste de Imunoabsorção Enzimática
<b>EPP</b>	Eletroestimulação Percutânea Parassacral
<b>EUD</b>	Estudo Urodinâmico
<b>EVA</b>	Escala Visual Analógica
<b>HAM/TSP</b>	Mielopatia Associada ao HTLV-I
<b>HBV</b>	Vírus B da Hepatite
<b>HBZ</b>	Fator Zipper de Leucina Básico
<b>HCV</b>	Vírus C da Hepatite
<b>HD</b>	Hiperatividade Detrusora
<b>HDN</b>	Hiperatividade Detrusora Neurogênica
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HTLV</b>	Vírus Linfotrópico da Célula T Humana
<b>HTLV-I</b>	Vírus linfotrópico da Célula T Humana tipo I
<b>ICS</b>	<i>International Continence Society</i>
<b>IUU</b>	Incontinência Associada a Urgência Urinária
<b>LCR</b>	Líquido Cefalorraquidiano
<b>LLTA</b>	Leucemia/ Linfoma de células T do Adulto
<b>NS</b>	Neuromodulação sacral
<b>OAB</b>	Síndrome de Bexiga Hiperativa
<b>OAB-q</b>	<i>Overactive Bladder Questionnaire</i>
<b>OAB-q Total HRQL</b>	Escore Total OAB-q
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PAC-QOL</b>	<i>Patient Assessment of Constipation - Quality of Life</i>
<b>PAC-SYM</b>	<i>Patient Assessment of Constipation - Symptoms</i>
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia da Polimerase
<b>PTNE</b>	Eletroestimulação Percutânea do Nervo Tibial Posterior
<b>ReBEC</b>	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
<b>RR</b>	Risco Relativo
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>SNC</b>	Sistema Nervoso Central
<b>SNP</b>	Sistema Nervoso Periférico
<b>TSP</b>	Paraparesia Espástica Tropical
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	Objetivo Primário .....	15
2.2	Objetivos Secundários.....	15
3	REVISÃO DE LITERATURA .....	16
3.1	HTLV .....	16
3.2	Diagnóstico de HTLV .....	23
3.3	Transmissão do HTLV .....	24
3.4	Doenças associadas ao HTLV .....	25
3.4.1	HAM/TSP.....	26
3.4.2	Outras doenças associadas ao HTLV .....	31
3.5	Bexiga Hiperativa.....	32
3.5.1	Neurofisiologia da Bexiga.....	32
3.5.2	Bexiga Hiperativa.....	36
3.5.3	Tratamento.....	40
3.6	Eletroestimulação .....	42
4	MÉTODOS.....	47
4.1	Desenho do Estudo.....	47
4.2	Participantes e critérios .....	48
4.3	Avaliação Inicial.....	49
4.3.1	OAB-q .....	50
4.3.2	Estudo urodinâmico.....	52
4.3.3	Constipação .....	53
4.3.3.1	Escala de Bristol.....	54
4.3.3.2	PAC-SYM e PAC- QOL .....	55
4.4	Eletroestimulação .....	57
4.5	Análise estatística .....	59
4.6	Aspectos Éticos .....	61
5	RESULTADOS .....	62
5.1	População Estudada.....	62
5.2	Avaliação após tratamento .....	67
6	DISCUSSÃO.....	79
7	CONCLUSÃO.....	87
8	REFERÊNCIAS .....	88
9	APÊNDICE .....	103
10	ANEXOS.....	110

## 1 INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico da célula T humana tipo I (HTLV-I) foi o primeiro retrovírus humano identificado (POIESZ et al., 1980; UCHIYAMA, 1997) A população mundial infectada pelo HTLV-I é estimada entre 10 e 20 milhões de indivíduos (DE THÉ; BOMFORD, 1993). Além de síndromes menos severas como polimiosite, uveíte, artropatias e dermatites, o HTLV-I também está associado a doenças mais graves, como a Leucemia / Linfoma de células T do adulto e Paraparesia Espástica Tropical /Mielopatia associada ao HTLV-I.

Os distúrbios miccionais, principalmente os sintomas da Síndrome de Bexiga Hiperativa (OAB) podem ocorrer de forma isolada em até 22% dos indivíduos soropositivos (LIMA et al., 2002), ou podem acompanhar uma das formas graves da doença, podendo ser um preditor do acometimento medular pelo vírus anos antes do desenvolvimento da HAM/TSP (CASTRO et al., 2007). Os principais achados no estudo urodinâmico são a presença de Hiperatividade Detrusora (HD), ocorrendo em até 78% dos casos (DE CASTRO et al., 2007; IMAMURA et al., 1991; LIMA et al., 2002; ROCHA et al., 2007; TAVAKKOLI et al., 2019), dissinergia vesico-esfincteriana (DVS) e hipocontratilidade detrusora, gerando importante declínio na qualidade de vida destes indivíduos (DE CASTRO et al., 2007; DINIZ et al., 2009; LIMA et al., 2002; TAVAKKOLI et al., 2019)

Assim como em outros casos de OAB não idiopáticos (KABAY; KABAY, 2021; RADZISZEWSKI, 2013; TUDOR et al., 2020; WELK; MCKIBBON, 2020), a eletroestimulação faz parte da linha de cuidado em pacientes com HTLV-I (ANDRADE et al., 2016) como terapia de terceira linha, quando há falha ou contraindicação a terapia comportamental e farmacoterapia com drogas, tais como anticolinérgicos ou beta-3 adrenérgicos. Através da neuromodulação nas raízes da medula espinhal, com destaque para S2 e S3 nos distúrbios vesicais, uma provável alteração na atividade reflexa induz um efeito inibitório na musculatura detrusora, sem aparente modificação na resistência uretral (DE WACHTER; VAGANEE; KESSLER, 2020). Embora largamente estudada como forma de tratamento em pacientes com OAB idiopático ou neurogênico (SCHNEIDER et al., 2015; STEWART et al., 2016), ao nosso conhecimento não há relatos da Eletroestimulação

Percutânea do Nervo Tibial Posterior (EPNTP) em pacientes com HTLV-I com acometimento do trato urinário inferior. Novas formas de aplicação da eletroestimulação em pacientes com OAB em população não adulta, como a Eletroestimulação Percutânea Parassacral (EPP) tem mostrado resultados surpreendentes (BARROSO et al., 2019), porém o resultado em adultos ainda não está estabelecido.

O objetivo deste ensaio clínico é avaliar a eletroestimulação percutânea como forma de tratamento em pacientes portadores de HTLV-I que apresentam OAB.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar as respostas às eletroestimulações percutâneas do nervo tibial posterior e da região parassacral em pacientes soropositivos para HTLV- I e com sintomas da síndrome de bexiga hiperativa, testando a hipótese que a eletroestimulação parassacral apresenta resposta superior na melhora da principal queixa destes pacientes- urgência miccional.

### 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Analisar as respostas às eletroestimulações percutâneas em avaliações seriadas durante e após o tratamento, identificando o momento da ocorrência de melhora das queixas miccionais e determinando o impacto que esta melhora produz na qualidade de vida destes indivíduos.

Descrever o impacto dos sintomas de bexiga hiperativa em pacientes com HTLV-I, através de avaliação subjetiva por questionário estruturado, avaliando a resposta após o tratamento.

Descrever o perfil urodinâmico de pacientes com HTLV-I que apresentam sintomas de OAB, avaliando modificações após a aplicação de eletroestimulação.

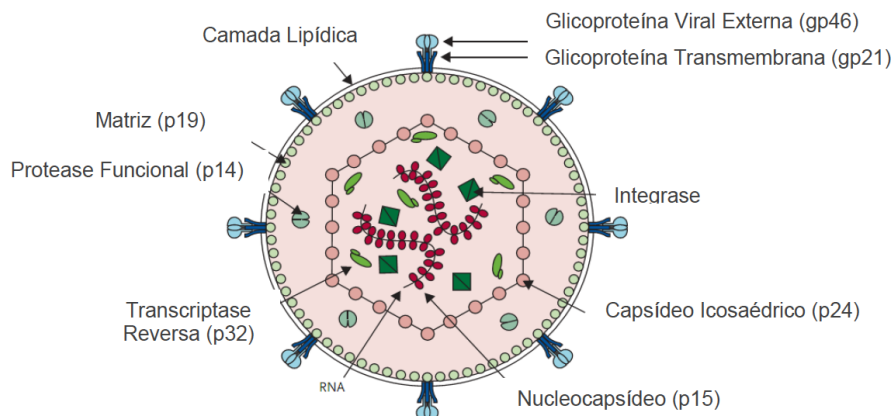
Descrever o perfil de constipação de pacientes com sintomas de OAB e HTLV-I, avaliando modificações após a aplicação de eletroestimulação.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 HTLV

Em 1977, foi apresentada uma série de 16 casos de um novo tipo de Leucemia de células T de início na vida adulta por Uchiyama *et al.*, e naquele momento a hipótese de infecção por um vírus oncogênico já era suscitada (UCHIYAMA *et al.*, 1977). Apesar dos retrovírus sabidamente acometerem algumas espécies animais causando linfomas, leucemias e sarcomas, somente em 1980 o primeiro retrovírus viria a ser descoberto em células humanas por Poiesz *et al.*, o qual estava relacionado a Leucemia/ Linfoma de células T do Adulto (LLTA), e passou a ser chamado de Vírus Linfoma da célula T Humana, mais tarde rebatizado de Vírus Linfotrópico da Célula T Humana (HTLV) (POIESZ *et al.*, 1980).

**Figura 1.** Representação esquemática da estrutura e composição do vírion HTLV-I.



Fonte: (VERDONCK *et al.*, 2007), adaptado por (YAMASHIRO, 2013).

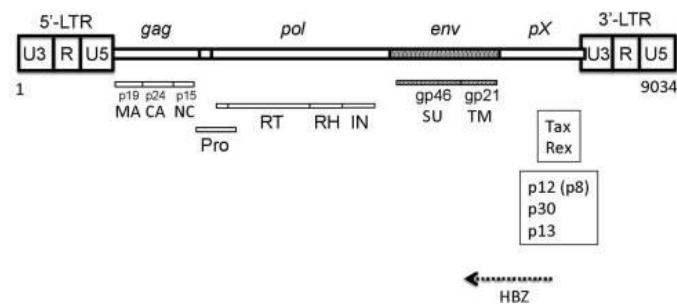
O HTLV pertence ao gênero *Deltaretrovirus*, família *Retroviridae* e subfamília *Orthoretrovirinae* (QUARESMA *et al.*, 2015). Existem 4 sorotipos de HLVT: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, HTLV-4. O HTLV-1 foi inicialmente identificado em culturas de células de um paciente falecido devido a complicações derivadas de um linfoma de células T cutâneo (micose fungóide) (POIESZ *et al.*, 1980). O HTLV-2 foi descoberto em 1982, como provável



fator oncogênico da leucemia de células peludas (uma variante da célula T)(KALYANARAMAN et al., 1982). Exceto para este tipo de leucemia, não há associação do HTLV-II com outras doenças linfoproliferativas (ROUCOUX; MURPHY, 2004), havendo, porém, demonstrações de provável acometimento neurológico em alguns pacientes infectados (ARAUJO; HALL, 2004). O HTLV-3 e HTLV-4 não produzem doenças conhecidas.

O complexo genômico do HTLV inclui genes funcionais e estruturais, além das sequências terminais longas de repetição: 3'LTR e 5'LTR (Figura 2). O *gene pol* codifica a transcriptase reversa, RNAaseH e integrase. O gene *pro* e *gag* codificam proteínas ligadas a Matrix/Capsídeo Nucleocapsídeo e proteases facilitadoras da maturação das partículas virais, respectivamente. O gene *env* codifica proteínas de membrana (unidade de superfície gp46 e unidade transmembrana gp21). Por fim, a região *pX* contém os genes que codificam 6 proteínas acessórias (Tax, Rex, p12, p13, p8, p30), além da proteína Fator Zipper de Leucina Básico (HBZ) (HOSHINO, 2012).

**Figura 2.** Representação esquemática do genoma do HTLV-I



Fonte:(HOSHINO, 2012)

Os retrovírus podem infectar via partícula viral (vírion) livre de células ou através do mecanismo célula-a-célula (Figura 3). O HTLV-I livre, sem acometimento celular, tem baixo potencial ofensivo, devido às barreiras específicas celulares, sendo a infecção célula-a-célula a principal forma de transmissão (MATSUOKA; JEANG, 2007; MAZUROV et al., 2010). Isto explica a dificuldade em encontrar-se vírions livres no plasma.

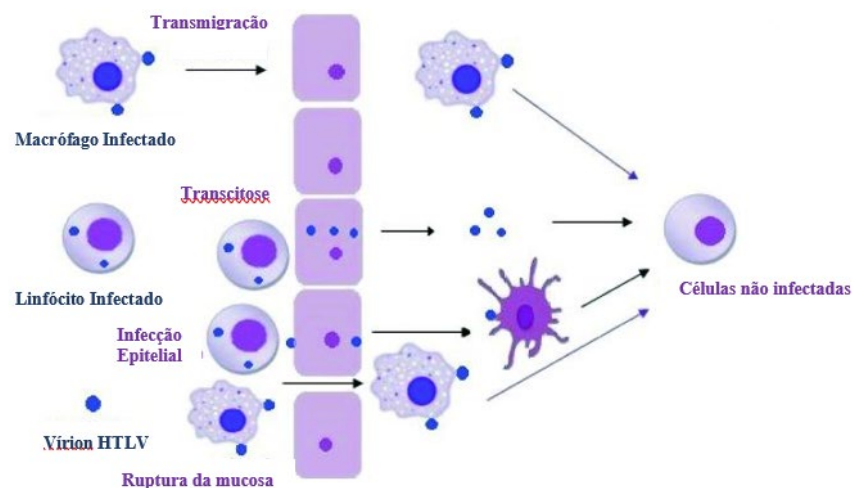
Com relação a transmissão célula-a-célula (Figura 4), o aparato utilizado pela célula hospedeira pode ocorrer através de mecanismos não exclusivos:

- 1- *Sinapse virológica* - na qual proteínas de membrana geram uma ligação entre a célula hospedeira e a célula alvo, criando um centro de microtúbulos que facilitam a passagem do vírion e impedem a ação das células de defesa (NEJMEDDINE; BANGHAM, 2010);
- 2- *Conduites celulares* - que são interações entre extensões de membrana presentes na célula infectada e não infectada (VAN PROOYEN et al., 2010). Acredita-se que são formados por crescimento direto de uma protrusão membranácea em direção a uma célula vizinha ou por deslocamento após contato célula-a-célula. Isto é mediado pela proteína p8. Esta proteína induz ainda anergia das células T de defesa, protegendo as células infectadas da resposta imune;
- 3- *Conjuntos virais extracelulares-vírions* ficam ligados a superfície da célula hospedeira cobertos por matriz proteica extracelular induzida pelo vírus (PAIS-CORREIA et al., 2010). A integração do material genético do vírus ao Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do hospedeiro ocorre iniciando pela fusão da membrana citoplasmática deste com o envoltório capsular do retrovírus, ocorrendo sua penetração na célula. Neste processo está envolvida a interação entre glicoproteínas de superfície Env e glicoproteínas transmembrana do HTLV com 3 proteínas de superfície do receptor: transportador de glicose GLUT-1, neuropilina-1 receptor de VEGF-165 e proteoglicanos sulfato heparano. Com a entrada do vírus e liberação do seu Ácido ribonucleico (RNA), um RNA diplóide de fita simples no caso do HTLV-I, a enzima transcriptase reversa produz um DNA complementar o qual se integra ao DNA do hospedeiro.

HTLV pode infectar vários tipos de células, tais como células gliais, sinoviais etc.; todavia o acometimento é preponderante em células hematopoiéticas, desde células dendríticas e megacariócitos, até em macrófagos e monócitos. Contudo são os linfócitos as principais células de defesa acometidas pelo vírus, sendo que em indivíduos infectados o HTLV-I é principalmente encontrado nas células T CD4+, enquanto o HTLV-II frequentemente pode ser

visto em células T CD8<sup>+</sup> (HOSHINO, 2012). Ao contrário da infecção por outros retrovírus, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), nos quais as células T CD4<sup>+</sup> sofrem um ciclo lítico, com hiperprodução viral intracelular e destruição, liberando o material genético e infectando novas células, o HTLV possui um ciclo lisogênico, no qual seu material genético integra-se ao genoma da célula hospedeira, imortalizando-o, com uma replicação muito baixa. Isto pode ocorrer por meio da colonização de novas células alvo através do mecanismo de transferência célula-a-célula, ou de forma clonal e persistente através da divisão mitótica das células hospedeiras contendo o material viral integrado ao seu genoma (CARPENTIER et al., 2015).

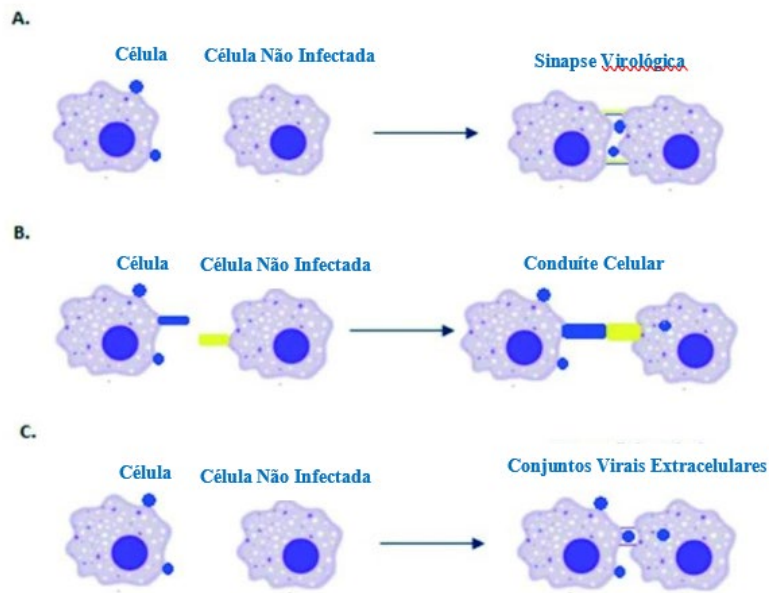
**Figura 3.** Representação esquemática de possíveis mecanismos de entrada do HTLV-I.



Fonte: Adaptado de (EUSEBIO-PONCE et al., 2019).

Dois genes virais apresentam relevante papel na infectividade e persistência do vírus nas células infectadas. A expressão do gene Tax provoca a proliferação persistente de células T efetoras e de memória e supressão de células T reguladoras, ocasionando expansão anormal de células infectadas, o que pode acarretar lesões no DNA observadas no LLTA. Neste mecanismo ocorre ainda a inibição do controle de áreas danificadas do DNA, permitindo a manutenção de erros de transcrição e proliferação de células infectadas (BRITES et al., 2021).

**Figura 4.** Representação esquemática da transmissão célula-a-célula do HTLV-I. A.



A Sinapse Viroológica; B. Conduíte Celular; C. Conjuntos virais extracelulares.  
Fonte: Adaptado de (EUSEBIO-PONCE et al., 2019).

Está também associado a desregulação da resposta imune observada nos pacientes que desenvolvem HAM/TSP (BRITES et al., 2021). A proteína transcrita pelo gene HBZ reprime a transcrição proviral mediada por Tax, além de induzir instabilidade genômica e proliferação celular (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019; QUARESMA et al., 2015). Conseqüentemente ocorre uma redução na replicação viral e supressão da resposta imune. Ou seja, o antagonico papel entre Tax e HBZ poderiam explicar a patogênese associada ao HTLV-1, com o HBZ demonstrando uma particular estratégia de manutenção da infecção pelo aumento da efetividade na proliferação célula-a-célula (BRITES et al., 2021).

A estimativa global do HTLV é pouco conhecida e possivelmente alguns fatores estão envolvidos: 1- poucos testes são realizados em regiões extremamente populosas como na Ásia e noroeste da África; 2- poucos estudos de base populacional são realizados com este objetivo, sendo a maioria séries de casos em gestantes, doadores de sangue e pacientes hospitalizados;

3- sua distribuição não é homogênea, com poucas áreas endêmicas próximas umas das outras (GESSAIN; CASSAR, 2012).

O ano de 1989 traz como marco o reconhecimento pela Organização Mundial da Saúde que a HAM /TSP, uma doença provocada pelo HTLV-1, trata-se de uma doença endêmica, de larga distribuição geográfica, com recomendação da disseminação de informação médica e demais setores da saúde sobre a forma de transmissão do vírus e como detectá-lo, além do incentivo a estudos que auxiliem na busca por regimes de tratamento e apropriado controle (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1989).

Inicialmente, achava-se que a estimativa de pessoas infectadas pelo HTLV era aproximadamente entre 10-20 milhões de pessoas (DE THÉ; GESSAIN, 1986). Após uma revisão dos diagnósticos, onde foi observada uma baixa especificidade nos testes laboratoriais entre 1980-1990, um estudo realizado em 2012 revisou as publicações científicas, contabilizando uma estimativa da disseminação do HTLV em aproximadamente 5-10 milhões de indivíduos (GESSAIN; CASSAR, 2012). Sua prevalência está estimada em 1-2% em áreas endêmicas, mas esta taxa pode aumentar em até 20-40% em determinados grupos contendo pessoas com mais de 50 anos. A idade é provavelmente o principal determinante epidemiológico independente (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019). Outros determinantes importantes em áreas endêmicas estão relacionados ao gênero e a condição social (MARTINEZ; AL-SALEEM; GREEN, 2019). Embora tenha sido encontrado uma maior soroprevalência no gênero masculino até os 19 anos, estudos evidenciam uma prevalência igual ou superior no gênero feminino após os 20 anos (ESHIMA et al., 2009), com uma densidade incidência 3 vezes superior em mulheres em áreas endêmicas (SATAKE et al., 2016). Dois estudos realizados com sujeitos soropositivos para HTLV-1 na Jamaica apresentaram resultados conflitantes sobre a relação da soroprevalência com a renda familiar (MURPHY et al., 1991, 1996). Contudo uma revisão sistemática em países latinos observou uma maior prevalência associada a condição social desfavorável (EUSEBIO-PONCE; CANDEL; ANGUITA, 2019).

Além da região sudoeste do Japão, algumas ilhas caribenhas e regiões vizinhas da América do Sul, como Colômbia e Guiana Francesa apresentam áreas endêmicas de portadores (DE THÉ; GESSAIN, 1986). Há raros aglomerados na região Australo -Melanésia e em países do Oriente Médio. Na África intertropical, principalmente em Gabão do Sul, Gana e Costa do Marfim (DELAPORTE et al., 1989; GOUBAU et al., 1990) encontramos os principais focos de indivíduos soropositivos naquele continente. A América do Sul é reconhecidamente uma área endêmica, com aglomerados no Peru, Argentina e Brasil. Um estudo populacional com doadores de sangue em 1993 estimou uma soroprevalência de 0,41% na população brasileira, tendo uma alta taxa em algumas regiões como Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Maranhão e Bahia. Salvador tem sido identificada como a cidade com maior número de indivíduos soropositivos, tendo uma taxa aproximada de 1,4% de portadores do HTLV (GALVAO-CASTRO et al., 1997). Posteriormente outro estudo populacional identificou um soroprevalência de 1,7% de pessoas infectadas pelo HTLV em Salvador, a qual aumentava para 9% nas mulheres com mais de 50 anos (DOURADO et al., 2003)

**Figura 5.** Representação esquemática da distribuição da soroprevalência de HTLV-I entre doadores.



Fonte: (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

### 3.2 DIAGNÓSTICO DE HTLV

Não existem testes rápidos comercializados para a detecção do HTLV, embora a Organização Mundial de Saúde em 2021 tenha recomendado o incentivo em pesquisas com este fim no relatório técnico sobre HTLV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021)

Há contextos populacionais específicos onde o risco de infecção pelo HTLV, por estar aumentado, justifica a recomendação imperiosa de sua testagem. Isto é observado, por exemplo, em doadores e receptores de órgãos e tecidos, parceiros de portadores de HTLV, crianças expostas ao vírus, pessoas com infecções sexualmente transmissíveis, usuários que compartilham drogas injetáveis, pacientes com mielopatias, leucemia, linfoma, tuberculose ou strongiloidíase, entre outros (CATERINO-DE-ARAUJO et al., 2021).

Os testes sorológicos utilizados para o diagnóstico do HTLV são baseados na resposta imune do hospedeiro, através da busca de anticorpos específicos contra antígenos estruturais e regulatórios do vírus, encontrados em fluidos corporais (CATERINO-DE-ARAUJO et al., 2021). Utilizam-se duas metodologias: testes de triagem e testes de confirmação. Os testes de triagem são geralmente realizados utilizando kits de Teste de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), testes de aglutinação de partículas, ou testes de quimioluminescência (DA SILVA BRITO et al., 2018). Introduzidos na década de 1980, os testes sorológicos para HTLV inicialmente eram baseados em lisados virais como únicos antígenos para os imunoenaios (THORSTENSSON; ALBERT; ANDERSSON, 2002). Infelizmente estes lisados virais de primeira geração produziram inúmeros resultados falso-positivos (MANIVANNAN et al., 2021). Atualmente tem se utilizado peptídeos antigênicos recombinantes ou sintéticos, ou mesmo a combinação destes peptídeos com lisados virais, o que minimizou os imunoenaios falso-positivos (MANIVANNAN et al., 2021). O Teste ELISA é usado largamente devido ao baixo custo, simplicidade e automação rotineira utilizada em laboratórios. Recente estudo de acurácia evidenciou alta sensibilidade e especificidade nos testes de rastreamento usados em alguns bancos de sangue brasileiros (DA SILVA BRITO et al., 2018). Embora apresentem uma alta especificidade, seu valor preditivo positivo é muito baixo em populações com baixa prevalência, justificando a necessidade de testes confirmatórios. O ministério da Saúde

recomenda a confirmação através de testes sorológicos ou moleculares como *Western Blot*, imunofluorescência ou testes de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A confirmação é habitualmente realizada através de *Imunoblot*, ou *Western Blot*, o qual utiliza lisados virais adicionados a antígenos recombinantes do envelope viral e glicoproteínas transmembrana, para aumentar a sensibilidade (THORSTENSSON; ALBERT; ANDERSSON, 2002). Este exame pode inclusive ser capaz de diferenciar o HTLV-1 do HTLV-2, auxiliando no planejamento dos cuidados necessários com base no potencial patogênico de cada vírus. Quando há coinfeção pelo HIV, HBV ou HCV, ocorre diminuição da acurácia do *Western Blot*, sendo optado pelos imunoenaios de linha. Estes apresentam sensibilidade e especificidade em torno de 94,8-97,2% e 82% respectivamente (CATERINO-DE-ARAUJO et al., 2021). Há casos em que o *Western Blot* não consegue confirmar a infecção pelo HTLV, gerando resultados indeterminados, sendo imperativo a utilização de PCR em um dos seus vários formatos. Estes testes utilizam técnicas moleculares para identificar o DNA proviral, definindo a presença ou não do vírus, além de diferenciar entre os dois tipos (HTLV-1 e HTLV-2) (CATERINO-DE-ARAUJO et al., 2021; DA SILVA BRITO et al., 2018).

### 3.3 TRANSMISSÃO DO HTLV

A transmissão do HTLV pode ocorrer através de 3 principais mecanismos: transmissão vertical mãe-filho, contato sexual de risco e transmissão via sangue infectado. No primeiro mecanismo, embora existam raros relatos de transmissão perinatal e transplacentária, com taxas em torno de 2,5% (PERCHER et al., 2016), a principal via é a amamentação, com rompimento da barreira mucosa, infectando as células imunes deste epitélio por transcitose ou migração de macrófagos infectados, diretamente ou através das células apresentadoras de antígeno (CARPENTIER et al., 2015). O HTLV livre normalmente não é detectado no leite materno, trazendo como principal hipótese a infecção célula-a-célula. A taxa de transmissão para crianças de mãe infectadas é de aproximadamente 20% (HOSHINO, 2012). Esta taxa elevada pode estar associada não só ao aleitamento materno, como também sua duração, podendo ocorrer entre 14% a 32% em crianças amamentadas entre 6 e 12 meses (TAKAHASHI et al., 1991; WIKTOR et al., 1997). Com relação a contaminação via sexual, estima-se que a transmissão via coito entre casais aconteça em 60% dos homens infectados para suas esposas e



0,4% das mulheres infectadas para seus maridos (KAJIYAMA et al., 1986). A contaminação através da via sexual de forma desprotegida também ocorre pelo cruzamento da barreira mucosa. Como na transmissão vertical, acredita-se que a célula dendrítica infectada possa transmigrar através do epitélio intacto por transcitose, podendo ainda ocorrer por meio de *bypass* em áreas danificadas da mucosa ou mesmo por vírions transportados em vesículas transepiteliais da superfície apical para basal (MARTIN-LATIL et al., 2012). A transmissão via sangue infectado pode ocorrer através do compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas injetáveis. Nestes casos, assim como através da transfusão de sangue, o principal mecanismo de transmissão ocorre via célula-a-célula, com pequena percentagem das células dendríticas sendo infectadas pelos vírion, com alta efetividade, pois não é necessário ultrapassar a barreira mucosa. A triagem para HTLV no Brasil se tornou obrigatória em novembro de 1993 ((BRASIL); SAÚDE, 2005) nos bancos de sangue e em 2009 (SAÚDE, 2009) em doadores e receptores de órgãos e tecidos. Estudos tem sugerido que nos casos de infecção via leite materno há uma maior propensão para o desenvolvimento de doenças malignas, ao passo que transmissão via sangue infectado pode desencadear maior número de patologias inflamatórias (OSAME et al., 1990)

### 3.4 DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV

#### 3.4.1 LLTA

Inicialmente associado a doença linfoproliferativa, posteriormente foi verificado que o HTLV poderia provocar também doenças inflamatórias. LLTA foi a primeira doença associada ao HTLV (UCHIYAMA et al., 1977; YOSHIDA; MIYOSHI; HINUMA, 1982). Tem uma prevalência de 4% nos indivíduos soropositivos, principalmente no gênero masculino (KANNAGI et al., 2019) com rota de transmissão principalmente via vertical. A oncogênese viral segue uma infecção crônica e prolongada pelo HTLV-1 (aproximadamente um período de latência de 40-60 anos de infecção), indicando a falha da resposta imune do hospedeiro em reconhecer a presença do oncovírus (FUTSCH; MAHIEUX; DUTARTRE, 2018). Esta doença linfoproliferativa é causada pela infecção das células CD4+ pelo vírus, de forma crônica a longo prazo, e tem uma alta agressividade, com letalidade variando entre 9,5 e 43 meses conforme o

subtipo (aguda, linfoma, latente, crônica) (FUTSCH; MAHIEUX; DUTARTRE, 2018). As principais formas de apresentação são subtipos aguda (60%) e linfoma (20%). Os principais sintomas são dor abdominal, febre, diarreia, ascite, derrame pleural, tosse produtiva, infecções oportunistas (FUTSCH; MAHIEUX; DUTARTRE, 2018). Vários mecanismos podem estar atuando ao mesmo tempo para ocorrer a transformação da célula T infectada, tais como expressão diferencial de mRNA, regulação para cima e para baixo de vários micro-RNAs, alterações de sinalização celular, mutações somáticas, desregulação epigenética ou aneuploidia (FUTSCH; MAHIEUX; DUTARTRE, 2018). Duas proteínas virais parecem ter papel preponderante nestas transformações. A proteína Tax auxilia na proliferação de células infectadas, além da acumulação de alterações genéticas, gerando a imortalização das células T. Em sinergia com este mecanismo as proteínas HBZ induzem a transformação da célula T, facilitando sua persistência (FUTSCH; MAHIEUX; DUTARTRE, 2018). O tratamento do LLTA inclui os quimioterápicos do grupo da ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP); também são considerados zidovudina e interferon- $\delta$ , e em alguns casos transplante alogênico pós quimioterapia.

### **3.4.2 HAM/TSP**

A principal desordem neurovegetativa relacionada ao HTLV foi descrita quase que simultaneamente por dois grupos. Em 1985, um grupo francês liderado por Gessain identificou uma morbidade neurológica crônico-degenerativa associada ao HTLV-1 em pacientes da Martinica, uma área caribenha que abrigava um departamento francês, a qual denominaram Paraparesia Espástica Tropical (TSP) (GESSAIN et al., 1985)(GESSAIN et al., 1985). Pouco depois, em 1986, outro grupo que também pesquisava doenças neurodegenerativas com pacientes no Japão, descreveu esta mesma entidade em indivíduos soropositivos para HTLV-1, e a nomearam mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM) (OSAME et al., 1986). Ambos os grupos receberam os créditos pela descrição, sendo a nova doença denominada Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM/TSP). Trata-se de uma doença neurológica crônica que progride de forma lenta, sem remissão, acometendo principalmente indivíduos na faixa etária entre 40-50 anos, com prevalência maior em mulheres com relação 3:1. É caracterizada por fraqueza de membros inferiores progressiva, espasticidade e disfunção

esfincteriana vesical e intestinal (ENOSE-AKAHATA; JACOBSON, 2019). Entre as alterações urinárias, observa-se principalmente noctúria, incontinência, urgência, frequência e disúria (OLIVEIRA; DE CASTRO; CARVALHO, 2007), podendo evoluir para bexiga neurogênica espástica ou flácida. Embora o sistema nervoso central seja um sítio sem drenagem linfática, sua resposta imune a infecções virais é superiormente vigorosa quando comparado aos tecidos periféricos (ENOSE-AKAHATA; JACOBSON, 2019).

As lesões medulares ocorrem por efeito citopático e/ou imunomediado. Em indivíduos com HAM/TSP ocorre uma robusta resposta imune no sistema nervoso central com infiltrados inflamatórios perivasculares no cérebro e medula espinhal. Observa-se desmielinização da medula espinhal, iniciando na coluna torácica e estendendo-se para medula cervical, com perda de astróglia, corpos celulares neurológicos e axônios (EUSEBIO-PONCE et al., 2019).

O risco de desenvolver HAM/TSP está relacionado diretamente a carga proviral periférica, sendo observada principalmente nos indivíduos com carga proviral >1% (AZODI et al., 2017), embora não seja fator patognomônico, pois esta percentagem ocorre também em até 50% dos portadores assintomáticos. A carga proviral é definida pelo número de cópias do DNA do HTLV-1 em células mononucleares do sangue periférico, expressa como a porcentagem destas células que estão infectadas, admitindo que cada célula carrega uma cópia proviral (ARAUJO, 2015; COOK et al., 2012). Outros fatores igualmente interferem positivamente neste risco, como polimorfismos em genes HLA (como HLA classe I HLA-B \* 5401 e classe II HLA-DRB1 \* 0101 em japoneses), assim como o não-HLA (o alelo promotor TNF- $\alpha$  -863 A e os alelos de repetição CA mais longos da metaloproteinase da matriz MMP - 9), produzindo as citocinas pro-inflamatórias INF-gama, TNF-alfa, IL-12, IL-10, IL-6, TNF entre outros (ARAUJO, 2015; FUTSCH; MAHIEUX; DUTARTRE, 2018).

Existem 3 mecanismos conceituais teóricos da fisiopatogênese do HAM/TSP: 1 - *toxicidade direta* – células T CD8<sup>+</sup> que cruzaram a barreira hematoencefálica, atacando células gliais infectadas pelo HTLV expressando antígenos na superfície; 2 - *autoimunidade* – um autoantígeno similar ao antígeno do HTLV é reconhecido em células gliais, sofrendo ação das células inflamatórias; 3 - *dano inespecífico circunjacente* – células T CD8<sup>+</sup> ao reconhecer

células T CD4<sup>+</sup> infectadas induzem a micróglia a produzir citocinas mielinotóxicas. Em todos os mecanismos há uma resposta exacerbada das células T CD8<sup>+</sup> contra células T CD4<sup>+</sup> hospedeira do HTLV, com uma ação inadequada de INF-gama (ARAUJO, 2015; HÖLLSBERG, 1997).

Se por um lado há exacerbção da resposta imune, por outro ocorre uma inibição do seu controle. Além de alterações em citocinas reguladoras da resposta imune, com IL-10 e TGF-beta, responsáveis por supressão da ação inflamatória, ocorre também uma diminuição da expressão do fator de transcrição forkhead / winged helix (FOXP3), um importante fator relacionado a função, diferenciação e regulação da ação imune deletéria das células T, com redução de células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> as quais possuem uma função de supressão, e aumento de células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>-</sup>, favorecendo o aumento da subpopulação de INF-gama, o que determina a perpetuação do processo inflamatório (QUARESMA et al., 2015).

Associado a esta perda da homeostase da resposta imune, observa-se ainda o gerenciamento induzido pelo gene tax e da proteína Tax, favorecendo a expansão clonal das células infectadas (ENOSE-AKAHATA; VELLUCCI; JACOBSON, 2017).

O papel do HBZ no HAM/TSP parece estar ligado a capacidade proporcionada por sua baixa expressão na manutenção da permanência das células T infectadas pelo HTLV-1, devido a sua capacidade de escapar da resposta imune (ENOSE-AKAHATA; VELLUCCI; JACOBSON, 2017).

Os critérios diagnósticos para HAM/TSP foram definidos pela organização mundial de saúde em 1988, baseado em critérios clínicos e laboratoriais (Quadro 1) (WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR THE WESTERN PACIFIC, 1988).

## Quadro 1. Critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais de HAM/TSP.

<b>Idade e Sexo</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mais frequentemente esporádica e em adultos, mas às vezes familiar, ocasionalmente visto em crianças; predomínio nas mulheres.</li></ul>
<b>Instalação</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Geralmente insidioso, mas pode ser repentino</li><li>• Principais manifestações neurológicas:</li><li>• Paraparesia espástica crônica que usualmente progride lentamente, algumas vezes mantendo-se inalterada após progressão inicial</li><li>• Fraqueza dos membros inferiores, de predomínio proximal.</li><li>• Distúrbio vesical é uma característica precoce; constipação intestinal ocorre mais tardiamente; impotência e diminuição da libido são comuns.</li><li>• Sintomas sensitivos como formigamento, agulhadas e queimação, etc. são mais proeminentes do que sinais físicos objetivos.</li><li>• Dor lombar baixa com irradiação para os membros inferiores é comum.</li><li>• Sensibilidade vibratória é mais frequentemente comprometida, propriocepção é menos afetada.</li><li>• Hiperreflexia dos membros inferiores, frequentemente com clônus e sinal de Babinski.</li><li>• Hiperreflexia dos membros superiores e os sinais de Hoffmann e de Trömner são frequentes; fraqueza pode estar ausente.</li><li>• Reflexo mandibular exagerado em alguns pacientes.</li></ul>
<b>Achados Neurológicos menos frequentes</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sinais cerebelares; atrofia óptica; surdez; nistagmo; outros déficit de nervos cranianos; tremor de mãos; ausência ou diminuição do reflexo aquileu.</li><li>• Crises convulsivas, déficit cognitivo, demência ou comprometimento da consciência são raros.</li></ul>
<b>Outras Manifestações Neurológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Atrofia muscular; fasciculação (rara); polimiosite; neuropatia periférica; polirradiculopatia; neuropatia de nervos cranianos; meningite; encefalopatia.</li></ul>
<b>Manifestações Sistêmicas não neurológicas que podem estar associadas com HAM/TSP</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alveolite pulmonar; uveíte; síndrome de Sjögren; artropatia; vasculite; ictiose; crioglobulinemia; gamopatia monoclonal; leucemia/linfoma de células T do adulto.</li></ul>
<b>Diagnóstico Laboratorial</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Presença de anticorpos anti-HTLV-1 ou de antígenos no sangue e no LCR.</li><li>• LCR pode apresentar pleocitose linfocitária moderada.</li><li>• Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou no LCR.</li><li>• Pode ocorrer hiperproteínoorraquia leve a moderada.</li><li>• Isolamento viral quando possível no sangue e/ou no LCR.</li></ul>

Adaptação de (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1989)

Em 2006, cientistas de diversos países, com destaque para grupos de várias regiões do Brasil, se reuniram com o objetivo de estabelecer uma ferramenta baseada em critérios clínicos, sorológicos e moleculares, que auxiliaria na definição diagnóstica de níveis de HAM/TSP, principalmente em áreas com difícil acesso a exames específicos, além de casos em que todos os critérios não haviam sido preenchidos. Isto facilitaria não só na iniciação de cuidados específicos, como também no seguimento de pacientes com HTLV-1, além de colaborar na padronização em estudos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos (DE CASTRO-COSTA et al., 2006).

Ficaram definidos os níveis diagnósticos em possível, provável e definido, como demonstrado no Quadro 2.

**Quadro 2.** Níveis de Definição dos critérios diagnósticos na HAM/TSP.

HAM/ TSP	Definida	Provável	Possível
<b>CLÍNICA</b>	Paraparesia espástica progressiva, não remissiva, associada a marcha suficientemente comprometida para ser percebida pelo próprio paciente. Sintomas ou sinais sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes, permanecem sutis e sem nível sensitivo. Sinais ou sintomas esfinterianos anais e urinários podem ou não estar presentes.	Apresentação monossintomática: espasticidade ou Hiperreflexia dos membros inferiores ou sinal de Babinski com ou sem sinais sensitivos sutis ou bexiga neurogênica isolada confirmada por teste urodinâmico.	Apresentação clínica completa ou incompleta.
<b>SOROLOGIA</b>	Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e LCR, confirmados por <i>Western blot</i> e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR.		
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b>	Exclusão de outras condições que se assemelham a HAM/TSP.		Não exclusão de outras condições que se assemelham a HAM/TSP.

Não há tratamento específico para o HAM/TSP, com a terapêutica baseada no controle da resposta inflamatória, através de corticoterapia em pacientes evidenciando progressão da doença. Há ainda a proposta de imunomodulação por INF-alfa e INF-beta1, como também de anticorpos monoclonais e antirretrovirais, com resultados limitados. Uma recente revisão sistemática não encontrou evidências para suportar o uso de antirretrovirais, e evidência insuficiente para uso de INF-alfa com primeira linha no tratamento da mielopatia associado ao HTLV-1 (ARAUJO et al., 2020).

### **3.4.3 Outras doenças associadas ao HTLV**

A ação inflamatória associada ao HTLV-1 foi observada em outras doenças, como conjuntivite, uveíte, síndrome Sicca, ceratite intersticial, dermatite infectiva, artrite, miosite, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves e polineuropatias. Acredita-se que gatilhos para a autoimunidade sejam mediados pelo HTLV-1, influenciados não só pelo mimetismo molecular, como também por fatores genéticos e ambientais (QUARESMA et al., 2015). A infecção pelo parasita *Strongyloides stercoralis* em pacientes com HTLV-1 tem sido associada a alto risco de parasitose disseminada, provavelmente atribuída a diminuição da expressão de algumas citocinas ligadas a resposta helmíntica, como IgE, IL-4, IL-5 e IL-13 (GABET et al., 2000).

As patologias geniturinárias fazem parte do espectro de morbidades que podem acometer indivíduos soropositivos para HTLV-1. Até 42% de pacientes com HTLV-1 sem mielopatia podem apresentar sintomas urinários (ANDRADE et al., 2013), enquanto os pacientes com HAM/TSP esta prevalência eleva-se para quase sua totalidade (90-98%) (BRITES et al., 2021).

Apesar de não haver estudos populacionais multicêntricos direcionados a queixas urológicas em pacientes com HTLV-1, sendo que a maioria das publicações apresenta número reduzido de participantes em sítios únicos, foi evidenciado que as principais queixas urinárias

estão relacionadas a sintomas do trato urinário inferior de armazenamento, com destaque para noctúria (25-37%), urgência (14-28%), frequência (13-24%) e incontinência (18-23%) em pacientes sem patologias neurológicas identificadas (ANDRADE et al., 2013; BISWAS et al., 2009; CASTRO et al., 2007), enquanto em pacientes com HAM/TSP esta prevalência aumenta para 82%, 74-86%, 60-88%, 46-80% respectivamente (DE CASTRO et al., 2007; OLIVEIRA; DE CASTRO; CARVALHO, 2007; TAVAKKOLI et al., 2019).

Até 15% apresentam bexiga flácida, com retenção urinária e risco de nefropatia obstrutiva (BANGHAM et al., 2015). Morbidades sexuais também podem ser encontradas, com até 40,5% dos pacientes portadores de HTLV-1 apresentando disfunção erétil, elevando para 88,2% em pacientes com HAM/TSP (OLIVEIRA; DE CASTRO; CARVALHO, 2007).

### 3.5 BEXIGA HIPERATIVA

#### 3.5.1 Neurofisiologia da Bexiga

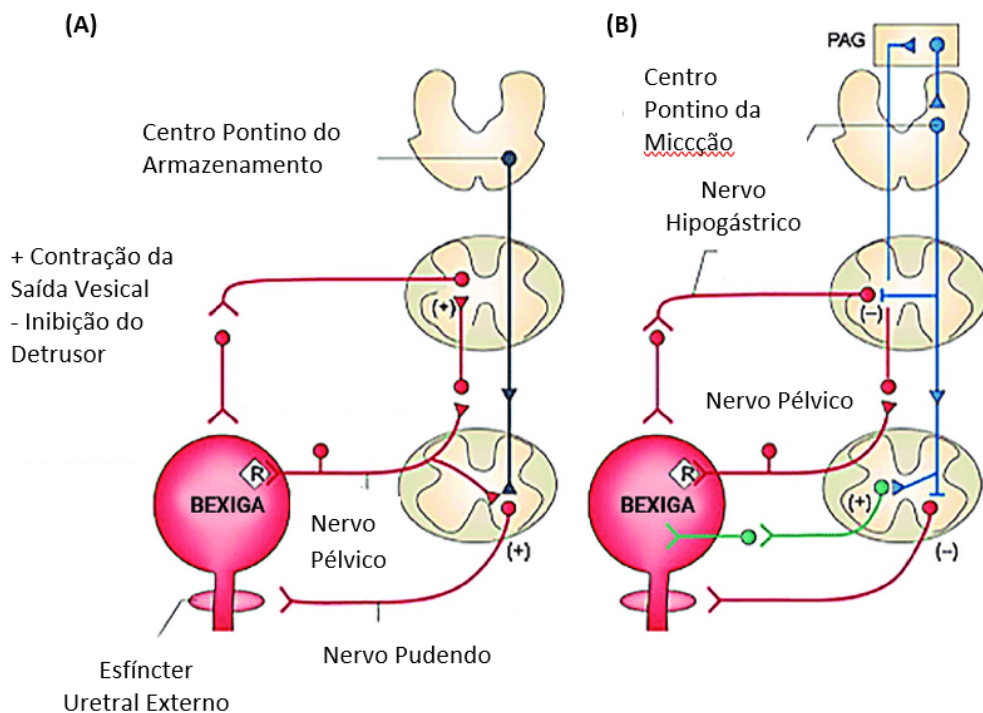
A bexiga normal apresenta duas funções principais. Armazenamento da urina filtrada pelos rins e esvaziamento desta urina em condições adequadas. Este armazenamento deve ocorrer em baixas pressões, na ausência de incontinência. A bexiga tem uma capacidade cistométrica máxima em torno de 400-500 mL, esvaziada a uma frequência de 5-7 vezes ao dia, conforme a quantidade de líquido ingerida, comumente em volumes menores que sua capacidade máxima. Menos de 1% do tempo diário a bexiga está na fase de esvaziamento, tendo, portanto, papel predominante de reservatório. Em condições normais esta função é interrompida por controle voluntário, no momento de repleção vesical, com esvaziamento em baixas pressões. Estes dois mecanismos são controlados pelo Sistema Nervoso Central (SNC) em ação conjunta com o Sistema Nervoso Periférico (SNP) autônomo e somático (CLEMENS, 2010; ROBERTS, 2008).



A micção normal também envolve outras regiões anatômicas, como o colo vesical, uretra e esfíncteres uretrais, controlados pelo SNC e SNP. O SNP autônomo está dividido em fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas. De forma sumária, as fibras simpáticas são originárias na coluna dorsal e tem ação inibitória na micção, causando a inibição da musculatura detrusora (músculo liso) da bexiga, além de ativar o esfíncter interno (uma extensão da musculatura lisa detrusora), provocando sua contração. A inervação parassimpática origina-se na coluna sacral e promove a micção, ativando a contração da musculatura detrusora, além de inibir o esfíncter interno (RAHMAN; SIDDIK, 2020).

A informação sensorial nervosa periférica é realizada por via fibras aferentes que se conectam ao SNC pela região posterior (dorsal) da medula e ascendem até os centros reguladores superiores (CLEMENS, 2010).

**Figura 6.** Demonstração gráfica de circuitos neurais de controle da continência e micção. (A) Reflexo urinário de armazenamento; (B) Reflexo da micção.



R representa receptores de nervos aferentes terminais

Adaptado de (DE GROAT; GRIFFITHS; YOSHIMURA, 2015)

Nervos eferentes parassimpáticos pré-ganglionares saem da coluna sacral (entre S2-S4) em direção a bexiga, via nervo pélvico, chegando aos gânglios adjacentes ao órgão. O neurotransmissor primário pré e pós-ganglionar é a acetilcolina, a qual estimula receptores muscarínicos, M2 e principalmente M3 presentes na musculatura lisa do órgão, levando a contração. Os receptores muscarínicos agem na contração através de canais de cálcio voltagem dependentes e Rho-Kinase. Seguindo a cadeia de eventos, ocorre a liberação de adenosina trifosfato com excitação da musculatura vesical, e de óxido nítrico com relaxamento da musculatura lisa uretral(CHAPPLE, 2014).

A inervação eferente simpática pré-ganglionar emerge da coluna toracolombar (T10-L2) via nervo hipogástrio. O neurotransmissor primário para fibras simpáticas pós-ganglionares é a noradrenalina, e para as fibras pré-ganglionares é a acetilcolina (CLEMENS, 2010). A noradrenalina atua ativando duas vias: receptores beta-3 adrenérgicos, relaxando a musculatura lisa, além de receptores alfa-1A que contraem a musculatura lisa na região trigonal e saída da bexiga (CHAPPLE, 2014).

A inervação somática pré-ganglionar surge a partir da coluna sacral (S2-S4). Corpos nervosos desses nervos localizam-se no núcleo de Onuf. As fibras somáticas chegam até a região do esfíncter estriado externo através do nervo pudendo (CLEMENS, 2010). Nesta região é liberada acetilcolina ativando a contração da musculatura estriada do esfíncter externo (CHAPPLE, 2014).

O Centro Pontino da Micção (CPM), ou núcleo de Barrington, coordena a micção através da contração do músculo detrusor e do relaxamento do esfíncter estriado uretral. A recepção de sinais aferentes infraespinhais acontece via tálamo para a ínsula, chegando ao giro cingulado anterior, o qual controla o reflexo da micção e a decisão para iniciar o esvaziamento vesical (CLEMENS, 2010).

Até o momento não foram identificados mecanorreceptores anatômicos na parede vesical, ocorrendo a ação conjunta de vias aferentes, urotélio, miofibroblastos e musculatura

lisa agindo como um organismo receptor de estiramento durante a fase de enchimento (CHAPPLE, 2014). Fibras aferentes A $\delta$  agem como sensores de estiramento na musculatura vesical, sendo consideradas os mediadores primários desta fase. Existem também fibras C na região do urotélio e lâmina própria, ativadas somente em condições adversas, como hiperdistensão, frio, calor ou ação de irritantes da mucosa vesical (CHAPPLE, 2014). À medida que a bexiga recebe urina, fibras aferentes na parede vesical enviam sinais a medula, com resposta através do estímulo da atividade simpática eferente, levando a contração na região do esfíncter interno (via receptores alfa adrenérgicos) e relaxamento do detrusor (via receptores beta- adrenérgicos). Ao mesmo tempo ocorre atividade eferente somática, levando ao aumento do tônus do esfíncter estriado externo uretral. Nesta fase o SNP parassimpático é inativado possivelmente por ação simpática ao nível ganglionar (CLEMENS, 2010). A atividade simpática reflexa é inibida quando a pressão vesical atinge o limite para a produção da micção, definido no tronco cerebral, especificamente na Área Cinza Periaquedutal (ACP). A ACP não tem fibras eferentes para a região medular, não participando diretamente do reflexo miccional medular, conectando-se diretamente com o CPM. Por outro lado, a ACP recebe fibras aferentes da medula espinhal, com sinalização sobre o enchimento vesical, a qual transmite sinais aferentes para centros superiores (RAHMAN; SIDDIK, 2020).

Na ausência de qualquer influência de controle, o reflexo de micção dispara, através da ativação do CPM, outro centro troncular da micção (RAHMAN; SIDDIK, 2020). Desta forma, caso não existisse influências conscientes restringindo a micção, sempre que a bexiga alcançasse o limiar periaquedutal, ocorreria a micção de forma involuntária. Porém adultos normais podem retardar ou apressar voluntariamente o momento do início da micção, se for conscientemente desejada, emocionalmente segura e socialmente apropriado, o que ocorre pela interface entre ACP e áreas superiores do cérebro. Ou seja, o reflexo vesicosimpático representa um feedback negativo para permitir que a bexiga alcance volumes adequados durante a fase de enchimento, sendo desligado no momento da micção (DE GROAT; GRIFFITHS; YOSHIMURA, 2015).

Durante a fase de esvaziamento, iniciada por comandos do córtex cerebral em condições normais, ocorre inicialmente o relaxamento do esfíncter externo estriado uretral devido a inibição da atividade somática. Concomitantemente ocorre inibição da atividade simpática e

ativação da inervação parassimpática, levando a relaxamento do esfíncter interno e contração da musculatura detrusora vesical, com saída de urina em pressões adequadas (CLEMENS, 2010).

### **3.5.2 Bexiga Hiperativa**

Em 2002, a OAB foi definida pela *International Continence Society* (ICS), como uma síndrome constituída por sintomas de armazenamento vesical, caracterizada por urgência (desejo repentino e compulsivo de urinar, difícil de adiar), com ou sem incontinência associada a urgência (perda de urina acompanhada ou imediatamente precedida por urgência), usualmente associada a frequência urinária aumentada (equivalente a polaciúria) e noctúria (levantar-se uma ou mais vezes para urinar) (ABRAMS et al., 2002, 2003). Esta definição, além de facilitar uma linguagem padronizada na comunidade médica, propicia a comparação entre estudos científicos.

Vários estudos têm sugerido mecanismos diversos que poderiam estar associados a fisiopatologia da OAB. Em 2019 Peyronnet *et al* realizaram uma revisão sistemática identificando múltiplos potenciais fatores fisiopatológicos que estariam influenciando na origem da OAB, isoladamente ou de forma concomitante, através de fenótipos ligados a distúrbios clínicos ou alterações as quais produziriam HD (PEYRONNET et al., 2019). A caracterização destes fatores poderia influenciar na escolha do armamentário terapêutico, implicando na necessidade de individualização do tratamento.

As hipóteses relacionadas a HD são relevantes (CHAPPLE, 2014; PEYRONNET et al., 2019; SACCO, 2012), pois em até 50% dos pacientes com OAB são encontradas contrações não inibidas. Elas estão ligadas a alterações anatômicas ou funcionais no mecanismo de controle vesical:

- 1- Hipótese Mio gênica - mudanças histológicas na musculatura detrusora por fatores obstrutivos ou não poderiam levar a acoplamentos elétricos anormais entre as células musculares lisas gerando HD. Tratamento estaria ligado a uso de estrógeno vaginal, antimuscarínicos, Neuromodulação Sacral (NS) ou injeção de toxina botulínica;
- 2- Hipótese Uroteliogênica - uma atividade aferente vesical aumentada poderia ocorrer mediada por propriedades anormais sensoriais e de sinalização de fibroblastos uroteliais e suburoteliais. Além disto, contrações espontâneas da muscular mucosa do urotélio também poderiam contribuir para a origem da urgência. Antimuscarínicos, biofeedback e NS podem auxiliar no tratamento destes casos;
- 3- Hipótese uretrogênica - entrada de urina na uretra proximal poderia ativar vias aferentes gerando reflexo miccional. Além disto, um conceito de instabilidade do esfíncter uretral poderia contribuir como gatilho do reflexo miccional através da perda do controle neurológico central ou pudendo. Outros dois mecanismos ligados a incontinência urinária de esforço estão associados a bexiga desfuncionalizada a qual encontra-se cronicamente esvaziada. A correção cirúrgica destes casos pode trazer bons resultados;
- 4- Hipótese supraespinal - capacidade reduzida de integrar informações aferentes ou controle inibitório supraespinal reduzido podem estar associados, possivelmente por desativação do córtex pré-frontal ou perda da substância branca. Terapias comportamentais, NS e PTNS são tratamentos possíveis;
- 5- Hipoatividade detrusora - urgência foi demonstrada como principal queixa em pacientes com hipoatividade detrusora (acima de 50%). Esta disfunção pode ser derivada de disfunções uroteliais/suburoteliais ou do musculo detrusor. Cateterismo intermitente também contribuiria para melhora da urgência.

A fenotipagem associada a cofatores clínicos ligados a fisiopatologia da OAB (CHAPPLE, 2014; PEYRONNET et al., 2019; SACCO, 2012) são:

- 1- Síndrome metabólica - o estresse oxidativo, a resistência insulínica promovendo isquemia pélvica crônica e disfunção urotelial, além de aumento da carga mecânica amplificando estímulos aferentes na região trigonal e do colo vesical podem contribuir para este mecanismo. O tratamento consiste no controle da obesidade, cirúrgica ou não;
- 2- Desordens afetivas - estresse emocional, ansiedade, depressão podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de OAB, principalmente em mulheres. Antagonistas do Fator liberador de corticotrofina e Duloxetina, além de NS são opções terapêuticas para estes casos;
- 3- Deficiência de hormônio sexual - receptores de estrógeno e progesterona foram encontrados na uretra, bexiga e musculatura do assoalho pélvico. Em homens a deficiência hormonal tem escassa evidência, embora alguns estudos demonstrem o papel da testosterona no controle da excitabilidade detrusora e uretral, podendo ainda diminuir a fibrose da parede vesical. Está bem fundamentada a melhora da urgência e incontinência associada a urgência em mulheres com atrofia vaginal pela deprivação estrogênica que fazem reposição hormonal local com anéis de estrógeno vaginais, pela diminuição da ativação da via Rho-kinase com estabilidade detrusora, diminuição da liberação de acetilcolina e diminuição da resposta aferente urotelial;
- 4- Microbiota Urinária - com as novas formas de urocultura, o conceito de urina estéril tem sido contestado. A presença de *Lactobacillus* protetores (como os *L. crispatus*) diminuem o pH urinário, evitando o crescimento de bactérias patogênicas. Embora não esteja bem estabelecido a relação com OAB, observou-se que pacientes com microbiota urinária alterada respondiam menos aos tratamentos convencionais desta síndrome. Acredita-se que, assim como a microbiota intestinal, poderia haver um eixo cérebro-bexiga-microbiota urinaria, o qual através de mecanismos de comunicação bidirecionais, estaria influenciando na liberação de neurotransmissores vesicais;
- 5- Desordens Gastrointestinais Funcionais - tendo embriologicamente a mesma origem, com inervações espinhais dicotomizadas passando pelo mesmo eixo, acredita-se no mecanismo de comunicação cruzada entre intestino e bexiga, com

desordens de um eixo influenciando no outro, como observado na inter-relações encontradas entre constipação e OAB ou síndrome do intestino irritável e OAB.

- 6- Acredita-se também que possa existir um neuroeixo cérebro-intestino-bexiga, inclusive com coparticipação de ambas as microbiotas (vesical e intestinal), no qual a presença de estresse ou fatores psicopatológicos (ansiedade, depressão), ou mesmo alteração destas microbiotas, influenciariam no surgimento de distúrbios irritativos intestinais e vesicais. NS e PTNS podem auxiliar no tratamento, além de Duloxetina que surge como possível opção terapêutica;
- 7- Disfunção do Sistema Nervoso Autônomo - distúrbios do SNP autônomo subclínicos podem ocorrer de forma isolada ou conjunta. Quando ocorre a disfunção simpática de forma predominante, a HD pode não ser observada no estudo urodinâmico. Por outro lado, antimuscarínicos teriam melhor resposta em pacientes com distúrbio parassimpático, com resposta pobre em pacientes no qual o distúrbio é essencialmente simpático. Ferramentas disponíveis para avaliar qual distúrbio predominante (variabilidade da frequência cardíaca, resposta da pressão arterial ao ficar de pé, exercício de aperto de mão, teste de pressão a frio) poderiam auxiliar na escolha da melhor opção terapêutica.

Necessitando de uma adequada e funcional interação entre sistema nervoso central e periférico (somático e autônomo), qualquer distúrbio neuroanatômico ou funcional dentro deste eixo pode levar a disfuncionalidade vesical denominada bexiga neurogênica. Paralisia cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla, mielopatia pelo HTLV, acidente vascular cerebral, demência, traumatismos cerebrais ou raquimedular estão entre as patologias que podem desencadear uma bexiga neurogênica (TAYYEB; TADI, 2021).

A hipótese de OAB ser um precursor na história natural do paciente com HTLV-I que evolui para HAM/TSP foi levantada em 2011 por Costa *et al.*, porém até o momento não há publicações de estudos longitudinais nesta população para objetivamente estabelecer este prognóstico (COSTA et al., 2011)

A ICS classificou hiperatividade detrusora neurogênica (HDN) como uma disfunção vesical na qual é observada a presença de contrações musculares do detrusor durante a fase de enchimento vesical devido a patologia neurológica (D'ANCONA et al., 2019). O tipo de disfunção urinária dependerá do nível onde encontra-se a alteração neurológica (KURPAD; KENNELLY, 2014). Em lesões acima do CPM, tais como Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou traumatismo cerebral, observa-se a manutenção do reflexo medular vesical, com conservação da contração detrusora; contudo, pode ocorrer perda de controle da micção, com a presença de contrações involuntárias. Lesões acima da coluna lombossacra eliminam o controle voluntário da micção, levando inicialmente a arreflexia e retenção urinária, seguido posteriormente por lento desenvolvimento de reflexo medular sacral mediada por fibras C, com disparos do reflexo miccional em baixos volumes vesicais durante a fase de enchimento (CHAPPLE, 2014). A hipótese urotelial/suburotelial da OAB parece também estar envolvida em pacientes com HDN (CHAPPLE, 2014). O exame físico neurológico, com ênfase na avaliação sensorial e motora relacionada aos dermatômos S2-S4, adicionando o teste do tônus anal, sensibilidade perianal, reflexo bulbo cavernoso e controle anal voluntário, podem ajudar a localizar o nível medular da lesão (KURPAD; KENNELLY, 2014).

### **3.5.3 Tratamento**

O manejo da OAB inclui inicialmente a verificação dos prováveis fatores envolvidos, com tratamento de qualquer patologia subjacente que possa estar contribuindo para a manutenção dos sintomas. Tratamento de infecção do trato urinário, compensação cardíaca, correção cirúrgica de incontinência urinária nos casos selecionados, perda ponderal nos casos de síndrome metabólica, além de controle rigoroso do diabetes mellitus estão entre comorbidades que provocam ou podem estar contribuindo para o quadro de OAB (WHITE; IGLESIA, 2016).

Os *guidelines* das associações internacionais recomendam como tratamento inicial modificações comportamentais, as quais incluem redução na ingestão de produtos contendo caféina, adequado aporte hídrico, com distribuição da ingestão de água por todo o dia, evitando



altos volumes próximo ao momento do sono, além de manejo da constipação com alimentação adequada, devido a conhecida inter-relação entre estes diagnósticos. Está incluindo ainda nesta primeira linha o treinamento na musculatura do assoalho pélvico associado a terapia comportamental, baseada na constatação que a atividade contrativa detrusora pode ser inibida pela contração da musculatura pélvica, auxiliando inclusive na melhora da estabilidade uretral. Portanto, o exercício pélvico poderia aumentar a força da musculatura e auxiliar na capacidade do indivíduo identificar e inibir temporariamente a micção, conseguindo intervalos regulares adequados, além de ganhar minutos preciosos para auxiliá-lo na chegada do local adequado, evitando perdas (CORCOS et al., 2017; GORMLEY et al., 2015; LIGHTNER et al., 2019; THÜROFF et al., 2011).

O manejo de segunda linha baseia-se no tratamento medicamentoso. Há duas classes de medicamentos aprovadas para o tratamento da OAB: 1- anticolinérgicos, que já fazem parte do armamentário desde longa data, havendo antimuscarínicos não seletivos, os primeiros a serem descobertos, com efeitos adversos em maior número e intensidade, e aqueles seletivos para o receptor M3, nos quais estes efeitos podem estar diminuídos. Os efeitos adversos estão associados à sua condição de inibição parassimpática, como mucosas secas, constipação e visão turva. Eles são contraindicados em sujeitos que apresentem glaucoma de ângulo fechado ou que tenham alto risco de retenção urinária. A segunda opção de tratamento medicamentoso é a mirabegrona, um agonista beta-3 adrenérgico que age especificamente em beta-3 adrenoreceptores presentes na parede vesical, causando relaxamento da musculatura. Seus efeitos colaterais são nasofaringite, cefaleia, e principalmente hipertensão, com a necessidade do acompanhamento estreito da pressão arterial e contraindicação em indivíduos com hipertensão não controlada. Há um risco pequeno, porém considerável de retenção urinária, sendo essencial o acompanhamento do resíduo pós-miccional nos usuários, tendo também como contraindicação os sujeitos com alto risco de retenção urinária.

Na terceira linha de tratamento, estão incluídas algumas opções, como cirurgia de ampliação vesical em casos selecionados, uso da estimulação elétrica através de dispositivos implantáveis (neuromodulação sacral) ou não implantáveis em sessões periódicas de eletroestimulação percutânea do nervo tibial posterior. Em 2011 foi aprovada a aplicação de onabotulinumtoxinA (Botox A) para o tratamento de bexiga neurogênica e em 2013 seu uso foi

estendido para o tratamento da OAB. A BotoxA age inibindo a liberação pré-sináptica de acetilcolina dos neurônios motores da parede vesical, inibindo a contração muscular. É injetada em múltiplos pontos do detrusor via cistoscopia, com paralisia regional. Entre efeitos colaterais associados ao seu uso estão a possibilidade de retenção urinária e necessidade de cateterismo vesical e infecções urinárias, comumente associada a altos volumes residuais pós-miccionais. A duração do seu efeito compreende um período entre 6-9 meses, havendo necessidade de reaplicações para a manutenção controle da OAB.

### 3.6 ELETROESTIMULAÇÃO

O uso da eletroestimulação para fins terapêuticos remonta a relatos anedóticos como uso de enguia elétrica a partir de Aristóteles, passando por diversas regiões como Arábia, Egito, Grécia, Roma. Há ainda evidências do início da eletroacupuntura a partir de baterias seleucianas na medicina Chinesa desde a dinastia Zhou. Somente a partir do século XIX com a descoberta da eletricidade, há o primeiro relato de uma eletroterapia científica, realizada por Jean Jallabert em 1747 (MARTELLUCCI, 2015).

É cientificamente reconhecido que diferentes doses de eletroterapia, mesmo em circunstâncias iguais, produzirão efeitos diferentes. O efeito terapêutico pode ser nulo ou desprezível apenas com a mudança na amplitude da energia liberada. O mesmo ocorre para regimes de pulso (frequências). As janelas de frequência e amplitude tem sido pesquisada por diversos grupos, na busca pelo melhor parâmetro de energia a ser liberado. Um problema relacionado a janela ideal para o tratamento é a condição subjacente que ocasiona determinado problema no sujeito. Uma morbidade aguda pode ter resposta completamente adversa com a eletroterapia quando utilizados os parâmetros que sabidamente demonstraram benefício para sua apresentação na forma crônica. A individualização do tratamento com seleção dos melhores parâmetros de estimulação estaria, portanto, associada às melhores respostas terapêuticas (MARTELLUCCI, 2015)

As membranas celulares apresentam potencial iônico que está diretamente relacionado ao transporte de algumas substâncias eletricamente carregadas. Assim como este potencial é influenciado pela movimentação destas substâncias através do transporte transmembrana, a aplicação de cargas elétricas poderia também influenciar de forma inversa o movimento destes elementos iônicos. Diferentes células e tecidos respondem de forma particular a diferentes aportes de energia. Um aporte energético elevado pode forçar a mudança completa do potencial transmembrana, enquanto baixos estímulos podem levar apenas a excitação celular. A estimulação de sinapses excitatórias repetidamente em uma taxa rápida gera um grande número de descargas pelo neurônio pós-sináptico, seguido por uma diminuição do estado excitatório lenta e progressiva, devido a fadiga de transmissão sináptica (MARTELLUCCI, 2015)

Parte do que sabemos hoje sobre eletroterapia baseou-se em conhecimentos associados a eletroacupuntura. Desenvolvida inicialmente na medicina chinesa tradicional, a acupuntura é um método de tratamento baseado na inserção de agulhas através da pele levando aos estímulos de pontos específicos chamados meridianos ou sistemas de canais os quais possuem altas taxas de terminações nervosas com propriedades sensoriais e elétricas específicas, buscando os equilíbrios das energias interiores e exteriores (CARVALHO, 2018). Ações inibitórias ou excitatórias através de vias nervosas cerebrais centrais, como o hipotalâmico beta-endorfinérgico, ou periféricos como as fibras nervosas somáticas e autonômicas, poderiam estar envolvidos no mecanismo de ação da acupuntura. Evidências experimentais sugerem que a eletroacupuntura é o método com maior eficácia quando comparado ao agulhamento com estímulo manual no tratamento de bexiga hiperativa (CARVALHO, 2018).

O meridiano da bexiga é o mais longo do corpo, com 67 acupontos, iniciando no ângulo interno do olho e estende-se pósteriormente seguindo todo o dorso, e finalizando na extremidade distal do 5º dedo do pé (FOCKS; MARZ, 2008). A eletroacupuntura utiliza pontos do meridiano da bexiga localizados em áreas inervadas pelos segmentos da espinha sacral S2-S4, sendo os mais comuns BL 23, BL 28, BL 32, RN4, RN6 e RN 12 (MINNI et al., 1990). Estudo preliminar evidenciou que a eletroacupuntura conseguiu diminuir o número de micções diárias e a urgência urinária em pacientes com sintomas persistentes após ressecção transuretral da próstata (RICCI et al., 2004). Uma revisão sistemática com metá-análise encontrou resultados promissores em pesquisas usando acupuntura ou eletroacupuntura, porém os dados não foram

suficientes para identificar se esta resposta estava relacionada isoladamente aos métodos utilizados ou eram adicionais ao tratamento medicamento usado para OAB (ZHAO et al., 2020). Enquanto ensaios clínicos (NAM et al., 2018; WEN et al., 2020) são esperados para responder estes questionamentos, mais recentemente um estudo piloto mostrou resultados positivos em pacientes com OAB pós acidente vascular cerebral (CHEN et al., 2021).

Os estudos experimentais sobre eletroestimulação e bexiga hiperativa reportam a publicações iniciadas em meados do século XX. Com o aprofundamento sobre a neurofisiologia da micção conseguido no final dos anos 50, hipóteses sobre o papel da eletroestimulação no tratamento da OAB foram suscitadas em experimentos com cachorros e felinos a partir da década de 60 (HABIB, 1967). Em 1967 surgem os primeiros relatos de eletroestimulação diretamente na musculatura detrusora com o implante cirúrgico de eletrodos, em um relato de caso com 4 pacientes (STENBERG; BURNETTE; BUNTS, 1967). Durante o início da década de 70, surgem os primeiros experimentos com a utilização de eletrodos de superfície em felinos, os quais envolviam principalmente a eletroestimulação cavitária via vaginal ou anal (DE GROAT; LALLEY, 1972; DE GROAT; THEOBALD, 1976; SUNDIN; CARLSSON; KOCK, 1974) demonstrando uma ação inibitória no reflexo miccional. Ainda nos anos 70, estudos em humanos demonstraram respostas promissoras, tanto para eletrodos implantáveis quanto para eletrodos intracavitários (GODEC; CASS; AYALA, 1975). O célebre estudo de McGuire em 1983, baseado em pontos de acupuntura para inibição da atividade vesical, foi o primeiro a utilizar eletroestimulação transcutânea na região do nervo tibial posterior (MCGUIRE et al., 1983).

Posteriormente, em 1999, Stoller *et al.* desenvolveram a técnica percutânea de eletroestimulação do nervo tibial posterior (EPNTP), com a inserção de uma agulha de acupuntura, 5-10 cm cefálica ao maléolo medial, posterior a tibia, e um adesivo de aterramento colocado na face medial do calcâneo ipsilateral. Os eletrodos são ligados nestes pontos. A resposta motora consiste em uma flexão involuntária do dedo do pé ou uma extensão de todo o pé enquanto a resposta sensorial resulta em uma sensação de parestesia na área do tornozelo ou na face plantar do pé. A flexão do hálux é obtida por uma estimulação direta (retrógrada ou aferente) da raiz nervosa que parte de S3 formando o nervo tibial posterior (STOLLER, 1999).

A partir deste momento houve um grande interesse dos pesquisadores sobre esta técnica, com aumento progressivo de estudos no século XXI avaliando a eficácia da EPNTP, demonstrando a resposta não apenas em sintomas miccionais como também nas alterações urodinâmicas (VAN BALKEN et al., 2001; VANDONINCK et al., 2003). Ensaio clínicos evidenciaram sua resposta quando comparados a placebo (FINAZZI-AGR et al., 2010) ou tratamento medicamentoso (PETERS et al., 2009), porém o estudo SUMIT trouxe de forma definitiva a evidência de sucesso do tratamento, ao comparar o efeito da PTNS com pacientes submetidos a simulação com agulhas retráteis (PETERS et al., 2010). A partir deste momento a EPNTP passou a fazer parte dos *guidelines* (CORCOS et al., 2017; GORMLEY et al., 2012; LIGHTNER et al., 2019; THÜROFF et al., 2011) como terceira linha de tratamento em pacientes refratários aos tratamentos convencionais, com revisões sistemáticas e metanálises confirmando seu papel na terapêutica de pacientes com OAB (GAZIEV et al., 2013; STEWART et al., 2016; WANG et al., 2020).

Um questionamento frequente relacionado a eletroestimulação está relacionado ao período de tratamento e necessidade de terapia de manutenção. Embora a maioria dos estudos utilizem 12 semanas como o tempo necessário para alcançar o efeito terapêutico desejado, momento a partir do qual é iniciada a terapia de manutenção, com respostas duradouras alcançando até 36 meses (CANBAZ KABAY et al., 2017; KABAY; KABAY, 2021; PETERS et al., 2013a), alguns grupos têm suscitado a hipótese que um período menor de tratamento poderia atingir o efeito esperado, com maior aceitação dos pacientes e início mais rápido da terapia de manutenção (JUNG; MENEFEE; DIWADKAR, 2020).

As possibilidades associadas a eletroestimulação da região sacral para o tratamento das disfunções vesicais têm sido relatadas por vários autores, sendo sugerido o papel relevante da frequência de estimulação, com estímulos excitatórios sendo encontrados em faixas de frequência 2-10Hz e a inibição da atividade vesical estando próxima a 10 Hz (SCHULTZ-LAMPEL et al., 1998). A eletroestimulação transcutânea da região sacral é largamente pesquisada em pacientes com OAB, com resultados promissores, com um estudo defendendo a não inferioridade em relação a eletroestimulação transcutânea do nervo tibial posterior (JACOMO et al., 2020) ou EPNTP (SURBALA et al., 2014). Em 2019 uma nova forma

percutânea de eletroestimulação na região sacral foi introduzida no armamentário da terapêutica da OAB em crianças, com resultados iniciais evidenciando resposta superior a EPNTP (BARROSO et al., 2019). Desenvolvida por Barroso et al, este tratamento é realizado uma vez por semana, durante 12 semanas, com resultado absoluto superior quando comparado a outras publicações utilizando PTNS, mas ainda sem ensaios clínicos randomizados comparando os métodos. Até o momento não há registros deste tipo de tratamento em adultos.

## 4 MÉTODOS

Este estudo foi conduzido no centro multidisciplinar de HTLV, localizado no Centro de Neurociências do Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana (ADAB) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, em Salvador, Bahia, Brasil. Entre março de 2019 a março de 2020, 211 pacientes foram avaliados por um urologista (ALPS), como parte de um seguimento multiprofissional regular, por apresentarem queixas urológicas diversas, sendo o transtorno do trato urinário inferior de armazenamento a principal enfermidade relatada.

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, aberto, com intenção de tratar, com amostragem consecutiva. Utilizando o website Random.com, os pacientes foram randomizados em blocos de 4 com alocação 2:2 ao fim de cada bloco, sendo divididos em 2 grupos de eletromodulação: os sujeitos submetidos a EPP; os sujeitos submetidos a EPNTP. Nenhum grupo placebo foi admitido pois a EPNTP está estabelecida como terceira linha de tratamento da OAB (CORCOS et al., 2017; GORMLEY et al., 2012; LIGHTNER et al., 2019; THÜROFF et al., 2011). O tratamento completo finalizava após os pacientes realizarem 12 sessões consecutivas de eletroestimulação 1 vez por semana. No início de cada sessão, excetuando-se a primeira, eles eram arguidos sobre a percepção de melhora da urgência em relação ao início de tratamento, com pontuação subjetiva variando de 0-10, onde 0 representava ausência de melhora e 10 representava melhora completa dos sintomas de urgência. Ao final de cada sessão os pacientes eram inquiridos sobre o desconforto sensorial percebido associado a eletroestimulação. Para categorizar este desconforto, utilizou-se um escore de aferição da tolerabilidade ao final de cada sessão de eletroestimulação através da Escala Visual Analógica (EVA). O escore EVA tem graduação progressiva variando de 0-10, sendo que o escore 0 indica ausência total de desconforto e o escore 10 remete a desconforto máximo tolerado pelo paciente. Nas semanas 5 e 9 previamente a aplicação de eletroestimulação, ou seja, após 4 semanas e 8 semanas de eletroestimulação respectivamente, os pacientes responderam ao questionário OAB-q.

**Figura 7.** Escala Visual Analógica – EVA]



Fonte:(SESAB, 2015)

Quatro semanas após completar o ciclo de eletroterapia planejado, os pacientes que finalizaram as 12 sessões de eletroestimulação foram novamente arguidos pelos avaliadores sobre os sintomas miccionais do trato urinário inferior de armazenamento e sobre constipação intestinal, com o preenchimento da ficha de avaliação subjetiva contendo questões similares àquelas avaliadas no início do tratamento. Os pacientes responderam novamente os questionários OAB-q, PAC-SYM e PAC-QOL, além de categorizar o trânsito intestinal pela escala de Bristol.

#### 4.2 PARTICIPANTES E CRITÉRIOS

A população alvo deste estudo é composta por pacientes com diagnóstico sorológico de HTLV-I (sorologia por ELISA ou quimiluminescência e confirmação por Western-Blot) em acompanhamento regular no CHTLV.

Os critérios de inclusão são idade superior a 18 anos, diagnóstico sorológico confirmado de HTLV e presença de sintomas de bexiga hiperativa (OAB) há pelo menos 3 meses. Para definição da OAB e seus sintomas foram utilizados os critérios baseados na definição terminológica da ICS: “urgência, usualmente com frequência, noctúria, com ou sem incontinência associada a urgência urinária se não houver infecção comprovada ou outra patologia óbvia” (DRAKE, 2018). Os critérios de exclusão são gestantes, presença de coinfeção por vírus da hepatite B, C ou HIV, portadores de marcapasso, outras comorbidades



que justificariam um quadro de bexiga hiperativa neurogênica (Diabetes Mellitus, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, trauma cranioencefálico e raquimedular, Doença de Parkinson e parkinsonismo, entre outros). Foram excluídos ainda aqueles que haviam realizado tratamento com toxina botulínica intravesical nos últimos 6 meses, ou que estavam em tratamento medicamentoso para bexiga hiperativa. Alguns haviam descontinuado o tratamento há pelo menos 3 semanas dos anticolinérgicos que faziam uso, devido aos efeitos colaterais que se tornaram intoleráveis e puderam ser incluídos na pesquisa. Todos os participantes do estudo, antes de iniciar o tratamento, apresentavam urina estéril evidenciada através de urocultura recente. Nenhum paciente havia realizado tratamento com toxina botulínica intravesical.

### 4.3 AVALIAÇÃO INICIAL

Todos os pacientes com queixas urológicas relacionadas a sintomas de OAB recebem habitualmente orientações sobre uroterapia desde o início do seu acompanhamento regular, com esclarecimento sobre os distúrbios de armazenamento e esvaziamento vesical e o seu manejo, orientações dietéticas principalmente sobre o estilo de vida relacionado à ingestão de líquidos (ingestão adequada de líquidos, com restrição ao aumento do aporte próximo ao horário de dormir; evitar líquidos que aumentam a irritabilidade vesical) e alimentos que deverão ser evitados, esclarecimento sobre o papel da constipação em um acompanhamento multiprofissional, incluindo urologista, enfermeiro, fisioterapeuta e psicólogo. Quando havia identificação de alterações neurológicas ou clínicas, os pacientes foram encaminhados para um neurologista e infectologista do ADAB, respectivamente. Após completo esclarecimento sobre o protocolo de tratamento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes que aceitaram fazer parte da pesquisa foram arguidos em sala reservada por profissionais de saúde ligados a pesquisa (ALPS, CRR, MBGT), de forma exclusiva, sobre seus dados sociodemográficos e suas queixas urinárias, com questionário estruturado sobre os sintomas do trato urinário inferior de armazenamento: presença ou não de urgência, incontinência associada a urgência urinária (IUU), frequência urinária diurna, número de micções noturnas (noctúria), perda urinária enquanto dorme (enurese) e suas periodicidades. A seguir preencheram o questionário *Overactive Bladder Questionnaire* (OAB-q) (COYNE et al., 2002), que produz escores de avaliação dos sintomas miccionais e de qualidade de vida

(incluindo seus subdomínios e escore total OAB-q [OAB-q Total HRQoL]). Aqueles com dificuldade no entendimento das questões foram auxiliados em sala reservada. Todos os profissionais de saúde envolvidos na coleta de dados receberam instruções previamente sobre os questionários, e sobre o uso, forma de aplicação e configurações do aparelho de eletroestimulação.

#### **4.3.1 OAB-q**

Existem diversas ferramentas para avaliação da OAB (SHY; FLETCHER, 2013). O diagnóstico da OAB é essencialmente clínico, porém os questionários psicometricamente validados auxiliam na determinação de intensidade de sintomas e do incômodo causado por estes, além de permitir reprodutibilidade, robustez, acessibilidade, diminuição de custos, facilidade de administração, e muitas vezes identificando o impacto na qualidade de vida dos pacientes acometidos (SHY; FLETCHER, 2013)

O questionário OAB-q é uma ferramenta de avaliação largamente utilizada em estudos de OAB (COYNE et al., 2002). Foi validado para o português em 2006 por Acquadro (ACQUADRO et al., 2006). Traz como praticabilidade a avaliação concomitante do impacto relacionado aos sintomas miccionais conjuntamente com sua repercussão na qualidade de vida, além da possibilidade de ser usado em indivíduos continentemente e incontinentemente. As respostas são referentes às queixas apresentadas nas últimas 4 semanas. Está dividido em duas partes:

##### **1- Relacionada ao desconforto causado pelos sintomas miccionais**

Nesta primeira parte 8 perguntas dirigidas aos incômodos relacionados aos sintomas de OAB podem ser respondidas em uma escala Likert de 6 pontos, variando de “1” (incomoda nada) a “6” (incomoda muitíssimo). Para o cálculo do escore de severidade de sintomas, é feito a soma das 8 respostas, e aplicada fórmula de transformação do escore, o qual pode variar em pontuações de 0 a 100 (ANEXO C). Quanto maior os

valores alcançados, pior será a gravidade dos sintomas e ao contrário, quando as pontuações alcançarem valores baixos, mínimo será o acometimento pela síndrome.

## 2- Relacionada ao impacto na qualidade de vida-

Este componente é composto por 28 perguntas com respostas também em uma escala Likert de 6 pontos, variando entre “1” (nunca) até “6” (o tempo todo). Possui 4 subdomínios os quais representam as dificuldades relacionadas a qualidade de vida esperada nesta população: Enfrentamento, Preocupação, Sono, Impacto Social. Para o cálculo do escore dos subdomínios são somados os itens que os representam e feita a transformação do escore através de fórmula. Para o cálculo OAB-q Total HRQoL são somadas as pontuações dos subdomínios e também feita a transformação através de fórmula (ANEXO C). Os escores variam entre 0 e 100, sendo que nesta parte, quanto maior o valor do escore, melhor será a qualidade de vida relacionada.

Está determinado que a diferença mínima importante a ser encontrada nos escores OAB-q, tanto para a parte relacionada aos sintomas quanto para a parte relacionada a qualidade de vida (e seus subdomínios), quando realizado tratamento da OAB, deve ser de ao menos 10 pontos. Ou seja, espera-se encontrar uma diminuição de ao menos 10 pontos no escore de sintomas e um aumento de ao menos 10 pontos no escore de qualidade de vida (COYNE et al., 2006; DYER et al., 2011).

Deriva ainda do OAB-q o questionário OAB-V8. Este é instrumento muito utilizado na prática clínica para auxiliar no diagnóstico de OAB. Trata-se da primeira parte do OAB-q relacionada ao incomodo causado pelos sintomas miccionais, com as mesmas perguntas, porém a escala Likert de 6 pontos varia entre “0” (nada) a “5” (muitíssimo), tendo a presunção do diagnóstico de OAB os pacientes que alcançarem 8 pontos ou mais. Quando o paciente avaliado é do gênero masculino, deve-se adicionar 2 pontos ao total encontrado. O OAB-V8 foi utilizado na triagem para auxiliar na identificação dos pacientes que tinham suspeita de OAB.

Utilizando as mesmas diretrizes na composição do escore OAB-q de sintomas, foi idealizado um escore apenas para urgência miccional (OAB-q Urgência), com a soma das pontuações das 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> perguntas, as quais representam este sintoma no questionário OAB-q. Com esta avaliação, saberemos de forma particular, como o sintoma que define OAB, sendo a principal queixa miccional nesta população, acomete cada indivíduo.

#### **4.3.2 Estudo urodinâmico**

Os participantes completaram a avaliação vesical com a realização de Estudo Urodinâmico (EUD), seguindo as recomendações da ICS (DRAKE et al., 2018). Os pacientes trocavam as roupas por aventais hospitalares, inicialmente deitavam-se na maca com os joelhos fletidos, sendo feita a antisepsia com clorexidina aquosa 2% na região da genitália. Utilizando equipamento de proteção individual e luvas estéreis, aplicava-se xilocaína gel na região exterior de duas sondas de Nelaton 6 fr e era feita a introdução destas na uretra, com o deslizamento das mesmas sem aplicação de força excessiva para evitar o traumatismo uretral. Em uma sonda de Nelaton 12 fr com balão de látex preso na sua extremidade de contato com o paciente, aplicava-se xilocaína gel e o catéter era introduzido no canal anal com posicionamento na ampola retal. Nesta sonda era injetado 20 mL de água no balão. Após fixar-se as sondas nas coxas dos pacientes com Micropore, para evitar que saíssem, posicionávamos os indivíduos sentados na cadeira de urodinâmica, e conectávamos as sondas uretrais (após a retirada do ar) e a sonda retal nos medidores de pressão do aparelho de urodinâmica. O EUD foi realizado com o aparelho Uranus II (Alacer, Brasil), sendo feita a infusão de solução salina na temperatura ambiente através da bomba de infusão do próprio aparelho com fluxo em torno de 30 mL/min.

O estudo urodinâmico foi composto por duas fases: Cistometria e Estudo Fluxo x Pressão. Na Cistometria ocorre o enchimento vesical, com infusão de soro fisiológico em velocidade controlada, além de realização de manobras provocativas como tosse e manobra de Valsalva. Foram avaliados nesta fase o volume do primeiro desejo miccional, a capacidade cistométrica máxima, presença de HD, máxima pressão detrusora alcançada, pressão detrusora no momento da capacidade cistométrica máxima, sensibilidade, complacência. A sensibilidade

foi categorizada como reduzida, normal ou aumentada. O Estudo Fluxo Pressão inicia-se logo após ser alcançada a capacidade cistométrica máxima, sendo orientado que o paciente libere a micção da forma que rotineiramente realiza em seu hábito diário. Nesta fase foram avaliados o volume urinado, fluxo máximo e médio, a pressão detrusora alcançada no fluxo máximo, a maior pressão detrusora alcançada, além de avaliar a presença de dissinergia vesico-esfincteriana e uso da prensa abdominal. Após 4 semanas da última sessão de eletroestimulação foi realizado o EUD controle nos pacientes que concluíram o tratamento de 12 sessões de eletroestimulação.

### **4.3.3 Constipação**

Como objetivo secundário, avaliamos ainda a constipação intestinal através do questionário estruturado, com autorreferência de constipação e uso (ou não) de laxante, além de identificação dos pacientes que apresentavam constipação funcional segundo os critérios de ROMA IV, classificação do trânsito intestinal através da escala de Bristol, e os questionários Patient Assessment of Constipation - Symptoms (PAC-SYM) e Patient Assessment of Constipation - Quality of Life (PAC-QOL).

#### *Crterios de Roma IV*

Os critérios de ROMA foram desenvolvidos com o objetivo de classificar os transtornos gastrointestinais relacionados ao eixo cérebro-intestino baseados em sintomas, facilitando sua reprodutibilidade para utilização em trabalhos científicos e na prática clínica. A classificação destas desordens em regiões anatômicas utiliza características unificadoras subjacentes ao diagnóstico, o que facilita sua compreensão e manejo (DROSSMAN, 2016). Atualmente ele abrange mais de 30 desordens do trato gastrointestinal, dentre as quais está incluída a constipação funcional. Em sua publicação inicial (ROMA I), no primeiro consenso em 1994, utilizando o método Delphi, a constipação funcional era diagnosticada a partir de 4 sintomas presentes nos últimos 3 meses (DROSSMAN DA, RICHTER JE, TALLEY NJ, 1994). Houve

uma atualização em 1999 (ROMA II) com acréscimo de 2 novos sintomas na caracterização de constipação funcional (DROSSMAN, 1999). Publicada em 2006, a nova modernização dos critérios (ROMA III) levou em conta o importante crescimento de estudos clínicos sinalizando uma mudança de tendência, com a construção de diagnósticos utilizando a medicina baseada em evidência ao invés de painéis baseados em consensos (DROSSMAN, 2006).

Os critérios de ROMA III que caracterizam constipação funcional envolvem a presença de ao menos 2 sintomas nos últimos 3 meses com início destes há pelo menos 6 meses antes do diagnóstico (“Apêndice B. Os critérios diagnósticos de ROMA III para os distúrbios gastrointestinais funcionais”, 2012). Estes sintomas são definidos pelo esforço ao evacuar, fezes endurecidas ou fragmentadas, sensação de evacuação incompleta, sensação de bloqueio ou anorretal, manobras manuais para facilitar a evacuação e menos de 3 evacuações por semana, além do uso habitual de laxantes, após afastado o diagnóstico de síndrome do colón irritável por critérios insuficientes. Em 2016 houve uma nova atualização dos critérios (ROMA IV), com a inclusão de novos diagnósticos, contudo não houve mudança na descrição de constipação funcional (LACY et al., 2016)

#### *4.3.3.1 Escala de Bristol*

A escala de Bristol ou escala de fezes de Bristol foi concebida como uma normatização do tempo de trânsito intestinal, trazendo uma linguagem cotidiana para aparência das fezes, o que facilita tanto o uso clínico, como a padronização para descrição em trabalhos científicos (LEWIS; HEATON, 1997). Em 2012 ela foi traduzida e validada para o português (MARTINEZ; AZEVEDO, 2012). Categorizada em sete itens, com demonstração gráfica e descritiva na perspectiva do sujeito, é identificado qual o padrão de tempo do trânsito intestinal, a partir da consistência das fezes, sendo que as categorias 1 e 2 estão associadas a constipação intestinal; as categorias 3-5 definem o trânsito normal; e as categorias 6 e 7 determinam o trânsito diarreico (Figura 8).

**Figura 8.** Escala de Bristol de Consistência das Fezes.



Fonte: Adaptado de Martinez; Azevedo (2012).

#### 4.3.3.2 PAC-SYM e PAC-QOL

Os questionários PAC-SYM (FRANK et al., 1999) e PAC-QOL (MARQUIS et al., 2005) são instrumentos largamente utilizados em trabalhos científicos, específicos para avaliação da constipação, nos quais as experiências dos indivíduos ao longo do tempo são evocadas. São componentes complementares da avaliação Patient Assessment of Constipation (PAC) que podem ser utilizados em conjunto ou separados, no qual o período de observação se restringe às duas últimas semanas. Ambos foram traduzidos para o português (CONWAY et al., 1999), com as adaptações culturais necessárias e utilizam o autorrelato através de respostas afirmativas em escala Likert.

O PAC-SYM é composto por 12 perguntas distribuídas em 3 subdomínios: Sintomas Abdominais, Sintomas Retais e Sintomas Fecais. Utiliza a escala *Likert* de 5 pontos, variando de “0” (ausente) a “4” (muito forte). Para determinação do escore em cada subdomínio, as pontuações para o número total de itens não ausentes de cada subdomínio são somadas e divididas pelo número total de itens não ausentes em cada um destes. Para determinação do escore total, as pontuações dos itens não ausentes dentro do instrumento são somadas e divididas pelo número total de itens não ausentes. Quanto maior a pontuação, maior a gravidade dos sintomas e vice-versa. Para comparação em momentos distintos, como após a aplicação de um determinado tratamento por exemplo, é determinada a Diferença Clínica Minimamente Importante. Na avaliação inicial do instrumento foi determinada que a mudança na pontuação para indicar uma melhora clínica mínima seria de 0,5 ponto, enquanto a mudança de cerca de 1 ponto corresponderia a uma melhora clínica moderada.

O PAC-QOL é composto por 28 perguntas que identificam a repercussão da constipação na qualidade de vida do indivíduo. Está dividido em 4 subdomínios: Angústia e Preocupação; Desconforto Físico; Desconforto Psicossocial; Satisfação. Através de uma escala *Likert* de 5 pontos variando de “0” (nem um pouco, nenhuma vez) a “4” (Extremamente / Sempre), os escores são calculados, e quanto maior o escore, piores são os impactos na qualidade de vida e vice-versa. As pontuações dos itens 18, 25 a 28 são invertidas (0 vale 4, 1 vale 3 e assim sucessivamente), já que representam questões positivas. Para as pontuações dos subdomínios, o escore é calculado através da média das respostas. Para o cálculo do escore total, utiliza-se a pontuação média da escala. Da mesma forma que o PAC-SYM, também é definido uma Diferença Clínica Minimamente Importante, na comparação entre pontos distintos no tempo. Com base em estimativas de tamanho de efeito, uma mudança de 0,5 ponto é recomendada como a diferença mínima importante que determina uma melhora na pontuação geral do PAC-QOL.



#### 4.4 ELETROESTIMULAÇÃO

Foi utilizado o estimulador elétrico Dualpex 961, Quark®, Brasil. Ambos os grupos receberam eletroestimulação com os mesmos ajustes do aparelho, utilizando corrente bifásica com largura de pulso de 250 ms e com frequência de 10 Hz, durante 20 minutos. A intensidade foi aumentada gradativamente, conforme o nível de tolerância máximo alcançado por cada paciente. A amplitude da intensidade variou 1-60 mA. Foram utilizados como eletrodo agulhas de acupuntura de aço inoxidável (DONG BANG®, Coreia).

Grupo EPP - Após ser posicionado em decúbito ventral, com a região lombossacral exposta, foi realizada a antisepsia do local com algodão e álcool a 70% e inserida uma agulha de acupuntura tamanho 0,25 x 30 mm em ambos os lados. As agulhas de aço inoxidável foram inseridas 3 cm acima na linha imaginária que inicia na fenda interglútea, ligando-a a espinha ilíaca póstero-superior em ângulo de 45°, bilateralmente. Com as agulhas bem-posicionadas, em cada uma destas foi conectado um elédrodo do tipo “jacaré” realizando a interface com o aparelho de eletroestimulação.

**Figura 9.** Demonstração de pontos anatômicos utilizados para posicionamento das agulhas para PPS.



Fonte: Silva (2020)

Grupo EPNTP- Após posicionar o paciente em sedestação ou em decúbito dorsal, com exposição da região do nervo tibial posterior, foi realizada a antisepsia do local com algodão e álcool a 70%, e inseridas as agulhas de acupuntura tamanho 0,25 x 15 mm. As agulhas de aço inoxidável foram assim inseridas: agulha 1) 15 cm cefálica ao maléolo medial da perna direita, posterior a face medial da tibia; agulha 2) inferior a tuberosidade do osso navicular do pé direito. O eletrodo tipo “jacaré” positivo foi conectado a agulha 1 e o eletrodo negativo foi conectado a agulha 2, ambos realizando interface com o aparelho de eletroestimulação.

**Figura 10.** Demonstração de pontos anatômicos utilizado para posicionamento das agulhas para EPNTP.



Fonte: Silva, 2020.

A estimulação elétrica foi realizada com aumentos unitários, progressivos e graduais da intensidade, conforme a tolerância de cada paciente. Quando este apresentava desconforto devido ao aumento da intensidade, retornava-se ao valor anteriormente bem tolerado. Ao término das sessões, as agulhas eram retiradas e descartadas em recipientes rígidos, resistentes à punctura, ruptura e vazamento, com tampa e devidamente identificados, conforme orientação prevista na Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

## 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O desfecho primário foi a variação do escore OAB-q de severidade de sintomas miccionais que os pacientes apresentaram entre os momentos inicial e após 4 semanas do final dos ciclos planejados nos grupos de eletroestimulação percutânea (EPP e EPNTP).

Os desfechos secundários incluem os seguintes itens:

- Variações do escore OAB-q relacionados a qualidade de vida (subdomínios e OAB-q Total HRQoL) e OAB-q idealizado específico para urgência miccional após 4 semanas da finalização do tratamento em relação a linha de base nos pacientes que realizaram EPP e EPNTP;

- Variações dos escores OAB-q (sintomas miccionais, e qualidade de vida) em relação a linha de base e em avaliações seriadas (após 4 e 8 semanas de eletroestimulação percutânea) nos grupos de estudo;

- Variações da avaliação subjetiva para os sintomas miccionais de armazenamento e constipação após 4 semanas do término do tratamento em relação a linha de base;

- Variação dos parâmetros urodinâmicos avaliados após 4 semanas do final do tratamento em relação a linha de base;

- A tolerabilidade ao final de cada sessão de eletroestimulação (escore EVA)

- Variações 4 semanas após o tratamento em relação a linha de base da escala Bristol e dos escores PAC-SYM e PAC-QOL;

Dados categóricos foram demonstrados por valor absoluto e percentagens. Avaliou-se a normalidade das variáveis através do teste Shapiro-Wilk. Para medidas de tendência central utilizou-se média (desvio padrão) e mediana (intervalo interquartil) para dados paramétricos ou

não paramétricos respectivamente. Mudanças em relação a linha de base foram avaliadas pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas. O teste de Friedman comparou as avaliações seriadas em relação a linha de base, com p ajustado para comparações múltiplas. A identificação de superioridade entre os grupos de eletroestimulação foi avaliada pela comparação da diferença entre as medianas de dois momentos no tempo (momento após aplicação de eletroestimulação e linha de base) pelo teste Mann-Whitney para grupos independentes. Uma diferença de 10 pontos nas subescalas do escore OAB-q (sintomas e qualidade de vida) entre a linha de base e um segundo momento avaliado caracterizaria o sucesso do tratamento.

Como hipótese, utilizando a variação dos escores de sintomas miccionais OAB-q entre os momentos pré-estimulação e após 4 semanas do final do tratamento em ambos os métodos, espera-se encontrar uma variação 50% superior nos pacientes submetidos a EPP quando comparada a EPNTP, com diminuição dos escores em relação a linha de base.

As mudanças após o tratamento nas variáveis do questionário estruturado relacionado aos sintomas miccionais foram avaliadas pelo teste exato de Mc Nemar para verificar modificações dentro do grupo após o tratamento, pelo risco relativo (RR) para avaliar se houve uma preponderância de um tratamento sobre o outro, e o coeficiente phi para definir a magnitude de efeito.

Como não encontramos publicações científicas com aplicação de EPNTP em pacientes com HTLV-I, utilizamos um estudo com eletroestimulação em pacientes com bexiga neurogênica para definir o tamanho amostral (CANBAZ KABAY et al., 2017). Através da calculadora WinPEPI versão 11.63, admitindo o desvio padrão de 5,07 para ambos os grupos e estimando uma diferença a ser detectada de 4,4 entre os grupos, com nível de significância de 5% e um poder de 80%, tolerando-se perdas através de um acréscimo de 10%, foi encontrado um total de 46 pacientes, 23 em cada grupo.

Significância estatística foi estabelecida com  $p \leq 0,05$ . Análise estatística foi realizada utilizando o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS - IBM Corp., Armonk NY, EUA), versão 14 para Windows.

#### 4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), CAEE 02551518.1.0000.55440, e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob número U1111-1258-9009. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os pacientes foram convidados a participar de maneira voluntária do estudo e puderam durante todo o período de sua realização esclarecer dúvidas, aceitar participar da pesquisa ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou repressão pela sua decisão, podendo recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir e retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com o centro de HTLV. Os pacientes foram informados detalhadamente sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa e tiveram a garantia da preservação de suas identidades asseguradas.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

Entre 22/03/2019 e 20/03/2020, 211 portadores de HTLV-1 que participam do Centro de Neurociências no ADAB de forma consecutiva foram avaliados por um urologista, os quais apresentavam alterações urológicas diversas, tendo os sintomas urinários do trato urinário inferior como principal queixa. Em 127 pacientes foram identificados sintomas compatíveis com a síndrome da bexiga hiperativa, com avaliação confirmada pelo OAB-V8. Em 40 pacientes foram encontrados critérios de exclusão, e 52 pacientes que poderiam ser incluídos no protocolo de pesquisa não aceitaram fazer parte do estudo. Trinta pacientes foram randomizados nos dois grupos de eletroestimulação (Figura 11), com 15 paciente em cada grupo. As características demográficas da população estudada estão demonstradas na Tabela 1.

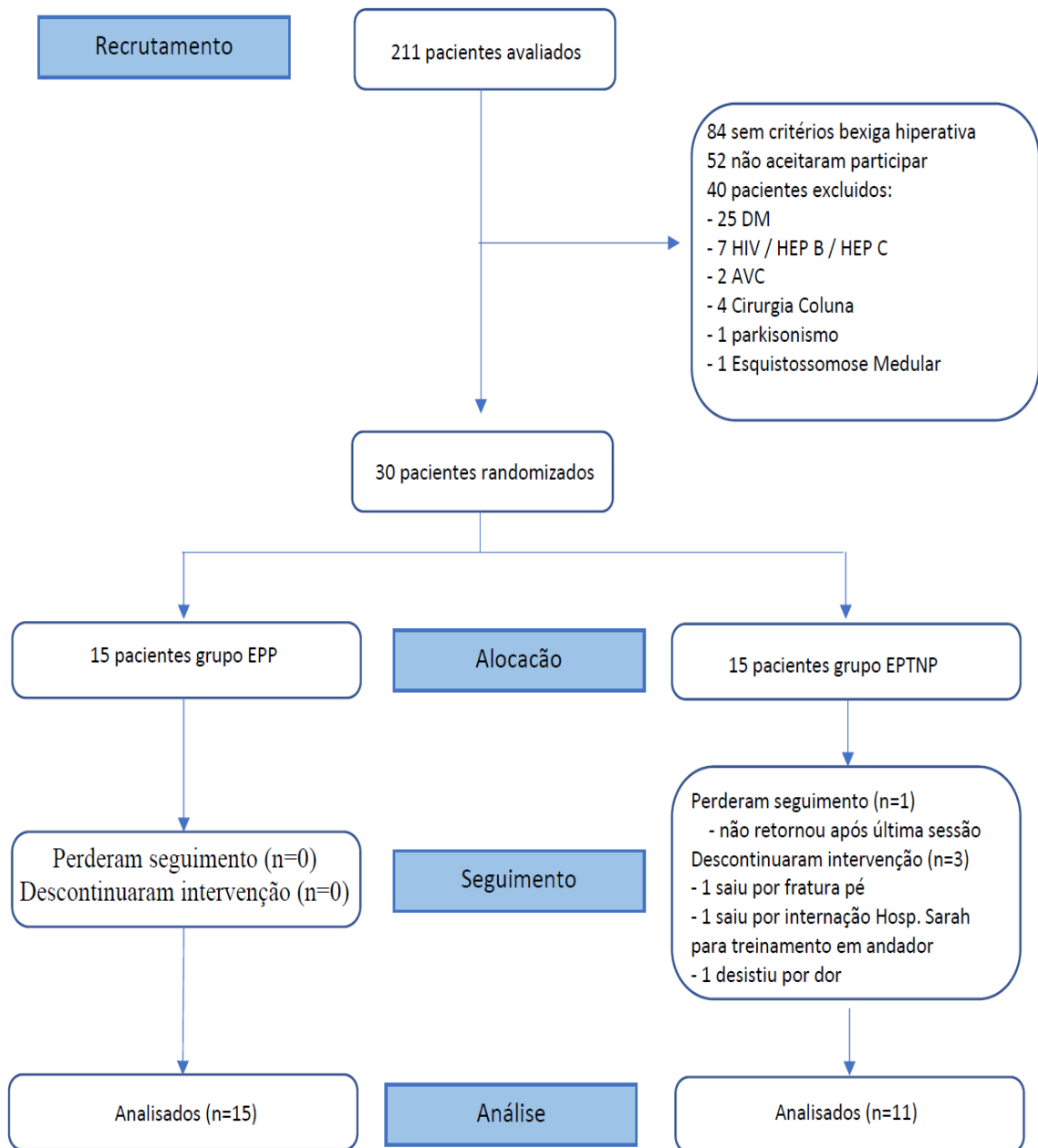
A idade média (dp) em anos dos pacientes foi 52,9 (12) para o EPP e 53,7 (12) para o EPNTP. Houve predominância do sexo feminino (EPP 80%; EPNTP 66,7%), residentes em Salvador (EPP=EPNTP 73,3%) e de não brancos (EPP=EPNTP 93,3%) em ambos os grupos.

A média (dp) do índice de massa corpórea para EPP e EPNTP foi 25,9 (4,6) e 27,1 (7,5) respectivamente. A maioria dos sujeitos exercia atividade remunerada (EPP 53,3%; EPNTP 73,3%), porém apresentava um status socioeconômico baixo, com renda familiar igual ou inferior a 1 salário-mínimo à época (EPP 66,7%; EPNTP 73,3%). A baixa escolaridade também foi predominante, com a maioria deles não tendo concluído o ensino médio (EPP 53,3%; EPNTP 60%).

O perfil de acometimento neurológico foi semelhante entre os grupos, com a maioria dos pacientes sendo classificada segundo a escala de Osame entre as categorias 0 - 3 [EPP 13

(87%); EPNTP 14 (93%)]. Ao utilizar a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS), os escores predominantes se encontravam entre 1 - 3,5: EPP 11 (73%); EPNTP 14 (93%).

**Figura 11.** Fluxograma de randomização dos pacientes durante o estudo.



**Fonte:** Baseado em (SCHULZ et al., 2010).

**Tabela 1.** Características clínicas e sociodemográficas dos grupos de eletroestimulação na linha de base.

Variáveis	EPP (15)	EPNTP (15)
Idade (anos), média (DP)	52,9 (12)	53,7 (12)
Sexo feminino, n (%)	12 (80%)	10 (66,7%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média (DP)	25,9 (4,6)	27,1 (7,49)
Local origem: Capital, n (%)	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)
Escolaridade, n (%)		
< 8 anos	8 (53,3 %)	9 (60 %)
≥ 8 anos	7 (46,7 %)	6 (40 %)
Estado civil		
Solteiro	6 (40 %)	5 (33,3%)
Casado / União Estável	6 (40 %)	7 (46,7 %)
Viúvo		1 (6,7 %)
Separado	3 (20%)	2 (13,3%)
Ocupação		
Ativo	8 (53,3%)	11 (73,3%)
Do lar	5 (33,3%)	4 (26,7%)
Aposentado	2 (13,3%)	
Renda familiar, n (%)		
≤ 1SM	10 (66,7 %)	11 (73,3 %)
> 1 SM	5 (33,3 %)	4 (26,7 %)
Cor Pele, n (%)		
Branco	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
Não Branco	14 (93,3 %)	14 (93,3 %)
Acometimento Neurológico (OSAME)		
0	5 (33,3%)	5 (33,3%)
1	6 (40 %)	7 (46,7 %)
3	2 (13,3%)	2 (13,3%)
4	1 (6,7 %)	
7	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
EDSS		
1 / 1,5	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)
2 / 2,5	2 (13,3%)	1 (6,7 %)
3 / 3,5	8 (53,3%)	12 (80%)
4	3 (20%)	
7,5	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)

Havia a previsão da avaliação objetiva através de diários miccionais por 3 dias, antes de iniciar o tratamento e após o final das 12 sessões de eletroestimulação, porém poucos pacientes



tiveram êxito no preenchimento, sendo que a maioria deles, mesmo com tutorial ambulatorial sobre sua realização, incluindo a liberação de reservatórios milimetrados para mensuração do volume urinário, apresentou grande dificuldade em realizá-los, trazendo diários com dados incompletos, ausentes ou incorretos. Devido à baixa produção de diários miccionais exitosos, estes dados não puderam ser utilizados na avaliação da resposta ao tratamento.

Os escores de linha de base relacionados ao desfecho primário encontram-se detalhados na Tabela 2. Identificou-se importante acometimento pelos sintomas do trato urinário inferior de armazenamento nestes indivíduos, com elevada mediana para o escore OAB-q relativa aos sintomas miccionais (EPP=67,5; EPNTP=65).

**Tabela 2.** Escore OAB-q nos grupos de estudo na linha de base

OAB-q, mediana (IIQ)	EPP (15)	EPNTP (15)
Sintomas	67,5 (55-90)	65 (55-77,5)
Subdomínios de qualidade de vida		
Preocupação	45 (32,5-72,5)	55 (35-74,2)
Enfrentamento	45,7 (30-71,4)	62,9(34,3-74,3)
Sono	48 (16-60)	64 (32-76)
Social	75 (44-90)	76 (60-92)
HR-QoL	45,8 (35-74,4)	64,8 (43,5-73)

Na tabela 2 encontram-se ainda os escores da linha de base relacionados a qualidade de vida (subdomínios e OAB-q total HRQoL) dos grupos de eletroestimulação estudados. Percebe-se relevante impacto negativo na qualidade de vida destes indivíduos, com acometimento evidenciado pelos baixos escores tanto do OAB-q total HRQoL quanto em todos os subdomínios avaliados.

Na avaliação subjetiva com questionário estruturado relacionada a OAB foi evidenciado um marcante acometimento pelos sintomas de armazenamento. Os pacientes do grupo EPP e ETPNP referiram alta taxa de frequência urinária (93,3% vs 73,3%), noctúria (100% vs 93,3%), IUU (86,7% vs 100%) e enurese noturna (33,3% vs 26,7%) (tabela 3)

**Tabela 3.** Descrição das mudanças em relação a linha de base dos sintomas miccionais através de questionário estruturado para ambos os grupos de estudo.

Variáveis	Linha de base		Pós- tratamento	
	EPP (15)	EPNTP (15)	EPP (15)	EPNTP (11)
Urgência n(%)	15 (100%)	15 (100%)	6 (40%)	8 (72,7%)
Frequência urinária diurna (>=6) n (%)	14 (93,3%)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	3 (27,3%)
Incontinência associada a urgência n (%)	13 (86,7%)	15 (100%)	4 (26,7%)	3 (27,3%)
Noctúria n(%)	15 (100%)	14 (93,3%)	12 (80%)	9 (81,8%)
<3 vezes	5 (33,3%)	3 (21,4%)	7 (58,3%)	7 (77,8%)
3-5 vezes	6 (40%)	6 (42,9%)	3 (25%)	0
> 5 vezes	4 (26,7%)	5 (35,7%)	2 (16,7%)	2 (22,2%)
Enurese noturna n (%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	0

Foram adicionalmente pesquisadas no questionário estruturado as características relacionadas à constipação, outra morbidade comum nestes pacientes. Seguindo a padronização diagnóstica utilizada nos critérios de ROMA IV com relação aos transtornos funcionais intestinais, receberam o diagnóstico de constipação funcional 14 (93%) indivíduos no grupo EPP e 10 (66,7%) indivíduos no grupo EPNTP. Identificou-se que a maioria dos pacientes referiram apresentar constipação: EPP 13 (86,7%); EPNTP 9 (60%) (tabela 4); todavia, apenas 20% em cada grupo (EPP=EPNTP=3) utilizavam laxativos. A classificação de Bristol demonstrou que 9 (60%) pacientes no grupo EPP e 6 (40%) pacientes no grupo EPNTP encontravam-se nas categorias 1-2. Na tabela 5 encontram-se as medianas (IIQ) dos escores PAC-SYM e PAC-QOL para cada grupo de eletroestimulação na linha de base.

**Tabela 4.** Descrição das características do trânsito intestinal para ambos os grupos na linha de base e após o tratamento

Variáveis	Linha de base		Pós- tratamento	
	EPP (15)	EPNTP (15)	EPP (15)	EPNTP (11)
Constipação n (%)	13 (86,7%)	9 (60%)	5 (33%)	4 (36,4%)
Bristol n (%)				
1 – 2	9 (60%)	6 (40%)	4 (26,7%)	3 (27,2%)
3 – 5	6 (40%)	9 (60%)	11 (73,3%)	9 (72,8%)

**Tabela 5.** Escores PAC-SYM e PAC-QOL para ambos os grupos na linha de base.

Variáveis	EPP (15)	EPNTP (15)
PAC-SYM mediana (IIQ)		
Sintomas Abdominais	1,5 (1,25-2,5)	1 (0,25 - 1,75)
Sintomas Retais	1,33 (0,33-2)	0,33 (0 - 1)
Sintomas Fecais	1,7 (0,75-2,85)	1,25 (0,6 - 2,25)
Total	1,4 (0,81-2,13)	1,17 (0,33-1,33)
PAC-QOL mediana (IIQ)		
Desconforto Físico	1,25 (0,75-2,75)	1,25 (0-1,5)
Desconforto Psicossocial	1,13 (0,63-1,5)	0,25 (0-0,5)
Preocupação	1,73 (1,18-2,46)	0,55 (0,36-2,45)
Satisfação	3,25 (2,5-3,75)	3 (2-3,75)

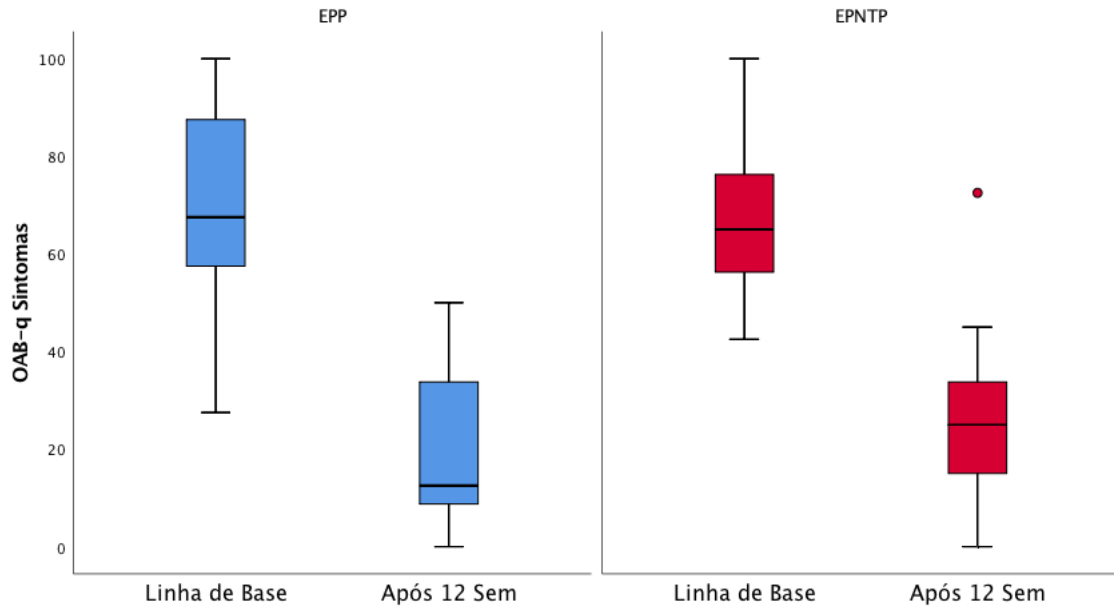
## 5.2 AVALIAÇÃO APÓS TRATAMENTO

Todos os pacientes finalizaram o tratamento no grupo EPP e concluíram a avaliação. No grupo EPNTP quatro pacientes não concluíram o estudo: três pacientes não finalizaram o tratamento, sendo que entre estes, dois saíram após 8 semanas por necessidades médicas de afastamento (um com fratura do pé e outro por internação no hospital Sarah para treinamento do uso do andador) e um terceiro desistiu após 5 semanas devido ao desconforto local). O quarto paciente finalizou as 12 sessões de eletroestimulação, contudo reside no interior do Estado e não retornou após 4 semanas do final do tratamento para responder o questionário e realizar o estudo urodinâmico.

Houve melhora estatisticamente significativa em relação a linha de base de ambos os grupos no escore OAB-q de Sintomas Miccionais (EPP -50 p=0,001; EPNTP -37,5 p=0,003). O tamanho de efeito calculado pelo D de Cohen foi de 1,15 e 0,89 para os grupos EPP e EPNTP respectivamente (Gráfico 1).

Similarmente, a melhora no escore OAB-q sintomas miccionais ocorreu de forma estatisticamente significativa a partir da 4ª semana de eletroestimulação (EPP -40 p=0,001; EPNTP -45 p=0,001), progredindo após a 8ª semana (EPP -47,5 p=0,001; EPNTP -38,8 p=0,002) (Gráfico 2 e tabela 6).

**Gráfico 1.** Representação em box-plot das medianas (IIQ) dos escores OAB-q para os grupos de estudo antes e após o término da aplicação das 12 sessões de eletroestimulação.

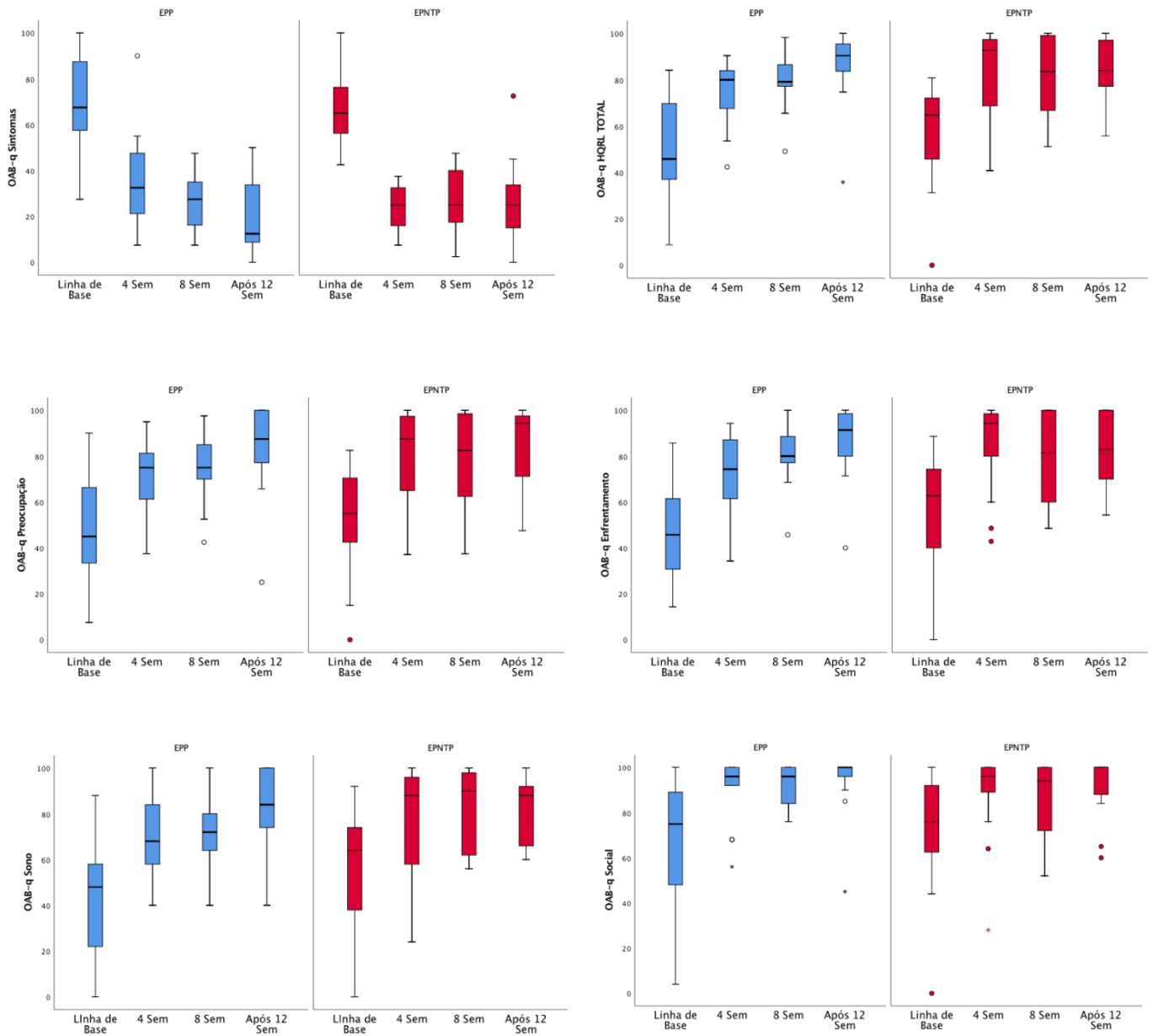


Quando feita a avaliação pelo teste de Friedman, confirmou-se a resposta entre os momentos avaliados (PPS:  $X^2_{(3)} = 27,8$ ;  $p < 0,001$ . EPNTP:  $X^2_{(3)} = 22,3$ ;  $p < 0,001$ ) para os grupos de eletroestimulação estudados, porém sem diferença estatisticamente significativa entre as semanas 4 e 8, semana 4 e pós-tratamento, semana 8 e pós-tratamento (gráficos 3 e 4).

Houve melhora progressiva e estatisticamente significativa nos escores OAB-q relacionados a qualidade de vida nas avaliações seriadas após 4 e 8 semanas de eletroestimulação em cada grupo (OAB-q Total HRQoL: EPP - semana 4: 27,5  $p=0,003$ ; semana 8: 32,6  $p=0,001$ ; após semana 12: 27,5  $p=0,001$ ; EPNTP - semana 4: 25,3  $p=0,001$ ; semana 8: 20,8  $p=0,008$ ; após semana 12: 29,6  $p=0,006$ ) (Tabela 6 e Gráfico 4).

Embora significativa melhora tenha ocorrido no escore OAB-q de sintomas miccionais dentro dos dois tipos de tratamento, quando feita a avaliação intergrupos não foi identificada superioridade do EPP sobre o EPNTP durante avaliação seriada em diferentes momentos no tempo (semana 4  $p=0,48$ ; semana 8  $p=0,52$ ; após semana 12  $p=0,24$ ).

**Gráfico 2.** Representação em box-plot das medianas (IIQ) dos escores OAB-q seriados a partir da linha de base nas semanas de eletroestimulação.



A superioridade também não foi evidenciada na avaliação intergrupos nos escores OAB-q relacionados a qualidade de vida (OAB-q Total HRQoL: semana 4 p= 0,84; semana 8 p=0,52; após semana 12 p=0,84)

Identificou-se no grupo EPP que a maioria dos indivíduos (12; 80%) apresentou redução igual ou superior a 50% com relação a linha de base, enquanto no grupo EPNTP esta redução se deu em apenas 6 (54,5%). O teste exato de Fisher comparando os indivíduos com redução superior a 50% em cada grupo de eletroestimulação não indicou diferença estatisticamente significativa ( $X^2_{(1)} = 1,93$ ; p 0,22) (gráfico 5)

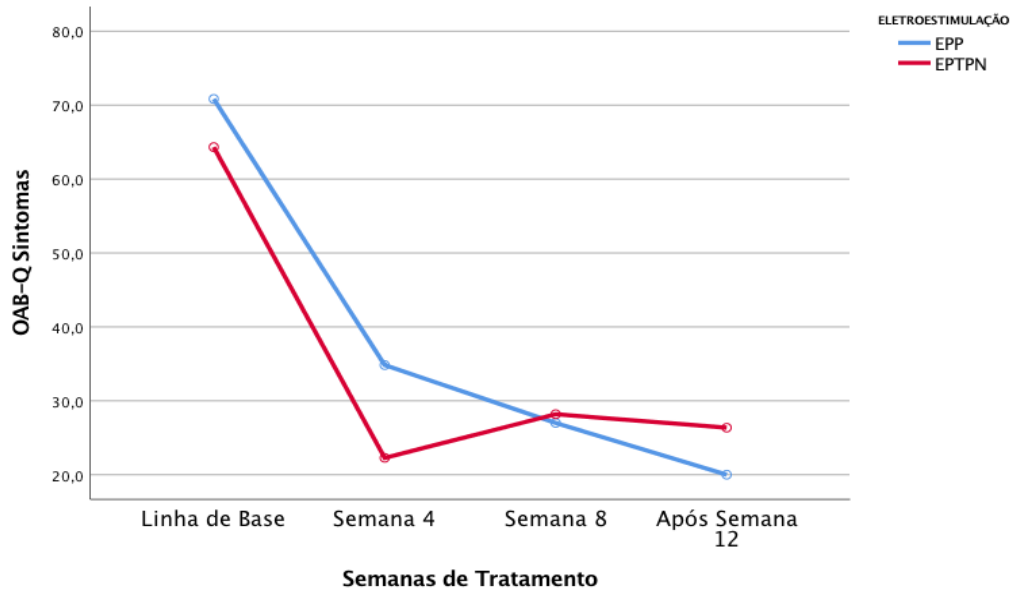
Devido à presença de perda de dados no grupo EPNTP foi realizado um exercício de imputação de dados utilizando a técnica *Expectation Maximization*, considerando os dados ausentes como do tipo *Faltante Aleatório*.(DZIURA et al., 2013). Foi observado que mesmo após imputação de dados, manteve-se a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados (p=0,137)

O escore OAB-q apenas para urgência miccional identificou em ambas as formas de eletromodulação resposta significativa em relação a linha de base ao final do tratamento (EPP p=0,001; EPNTP p= 0,003). Porém, nesta análise em particular, o teste de Mann-Whitney demonstrou superioridade estatisticamente significativa para o grupo EPP na avaliação intergrupo (p = 0,036)

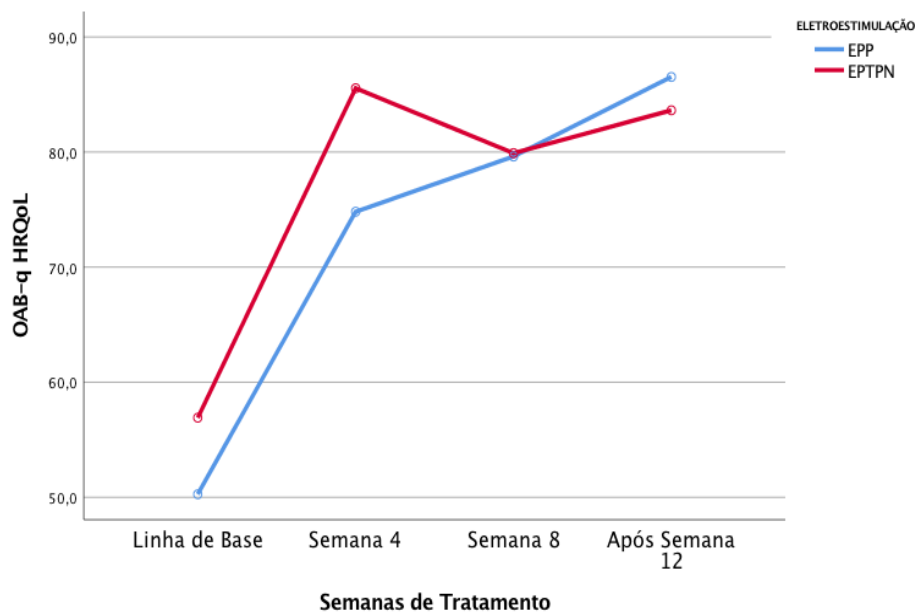
**Tabela 6.** Análise da variação dos escores OAB-q para os grupos de estudos em relação a linha de base.

Variação OAB-q	Semana 4				Semana 8				Após Semana 12			
	EPP (15)		EPNTP (15)		EPP (15)		EPNTP (12)		EPP (15)		EPNTP (11)	
		p		p		p		p		p		p
Sintomas	- 40(-55 a - 17,5)	0,001	-45 (-50 a -30)	0,001	-47,5(-62,5 a - 25)	0,001	-38,8(-54,4 a - 31,3)	0,002	-50 (-82 a - 25)	0,001	-37,5 (-57 a -20)	0,003
Preocupação	25 (5,7 a 30)	0,008	33(5 a 45)	0,001	34,3(7,5 a 42,5)	0,003	22,8(8,1 a 44,3)	0,005	32,5(17,1 a 57,5)	0,001	20(12,5 a 45)	0,003
Enfrentamento	34,3 (2,9 a 42,9)	0,005	28,6(20 a 37,1)	0,001	34,3(17,1 a 48,8)	0,001	25,7(5,7 a 30)	0,005	48,8(17,1 a 65,7)	0,001	25,7(20 a 31)	0,006
Sono	20 (8 a 68)	0,01	20(8 a 36)	0,004	24(12 a 48)	0,003	26 (7 a 39)	0,03	40(16 a 68)	0,001	24(0 a 36)	0,04
Social	20 (10 a 40)	0,008	20(0 a 28)	0,004	20 (4 a 44)	0,002	8 (0 a 24,8)	0,13	17(10 a 48)	0,001	16'(0 a 25)	0,02
HR-QoL	7,5(3,3 a 37,5)	0,003	25,3(13,6 a 33)	0,001	32,6(9,2 a 38,4)	0,001	20,8(6,8 a 33,2)	0,008	27,5(3,3 a 37,5)	0,001	29,6 (19,1 a 33,6)	0,006

**Gráfico 3.** Comparação das variações do escore OAB-q de severidade de sintomas entre os grupos de estudo em momentos diversos no tempo.

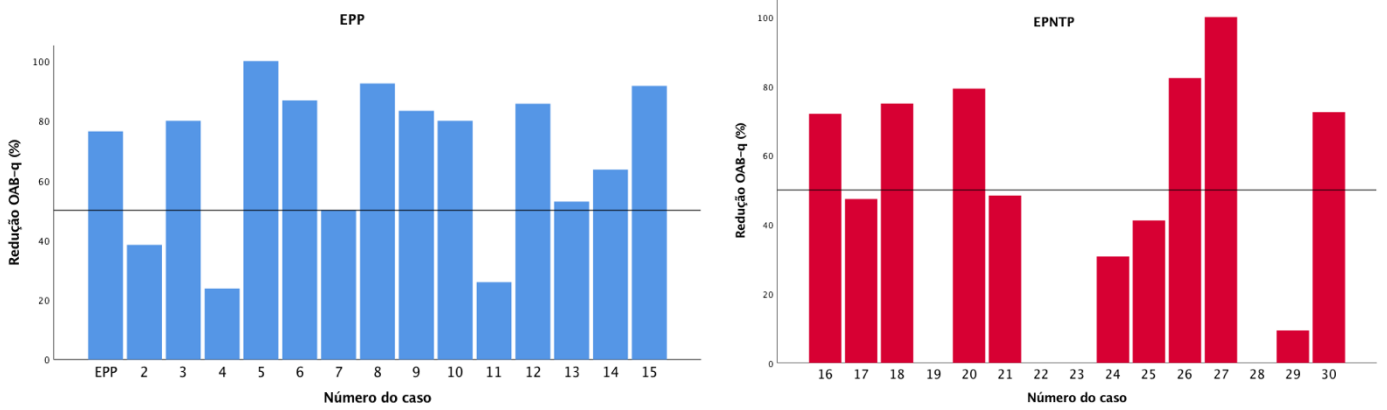


**Gráfico 4.** Comparação das variações do escore OAB-q HRQoL entre os grupos de estudo em momentos diversos no tempo.

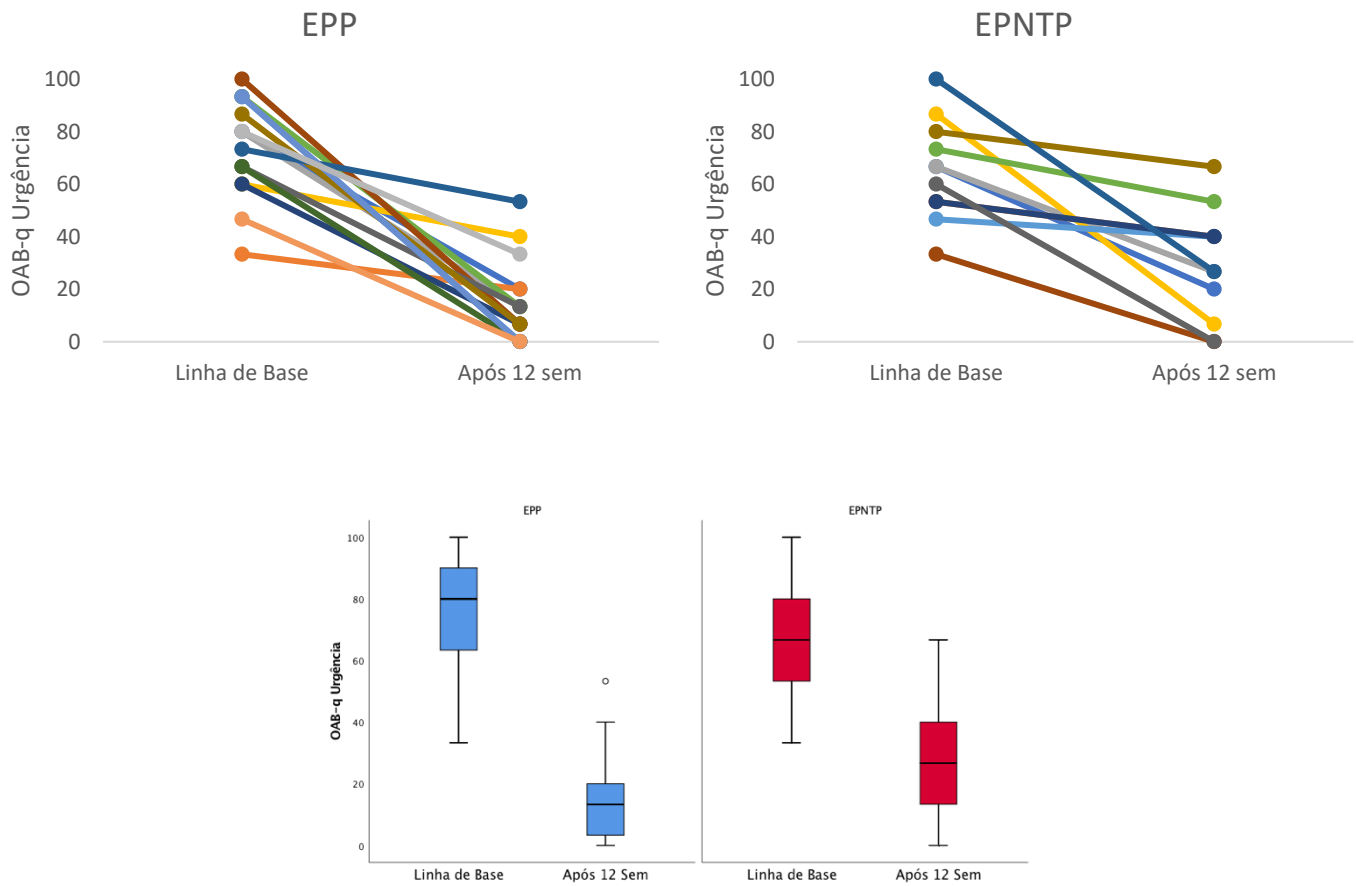




**Gráfico 5.** Comparação das reduções do escore OAB-q HRQoL entre os grupos de estudo ao final do tratamento.

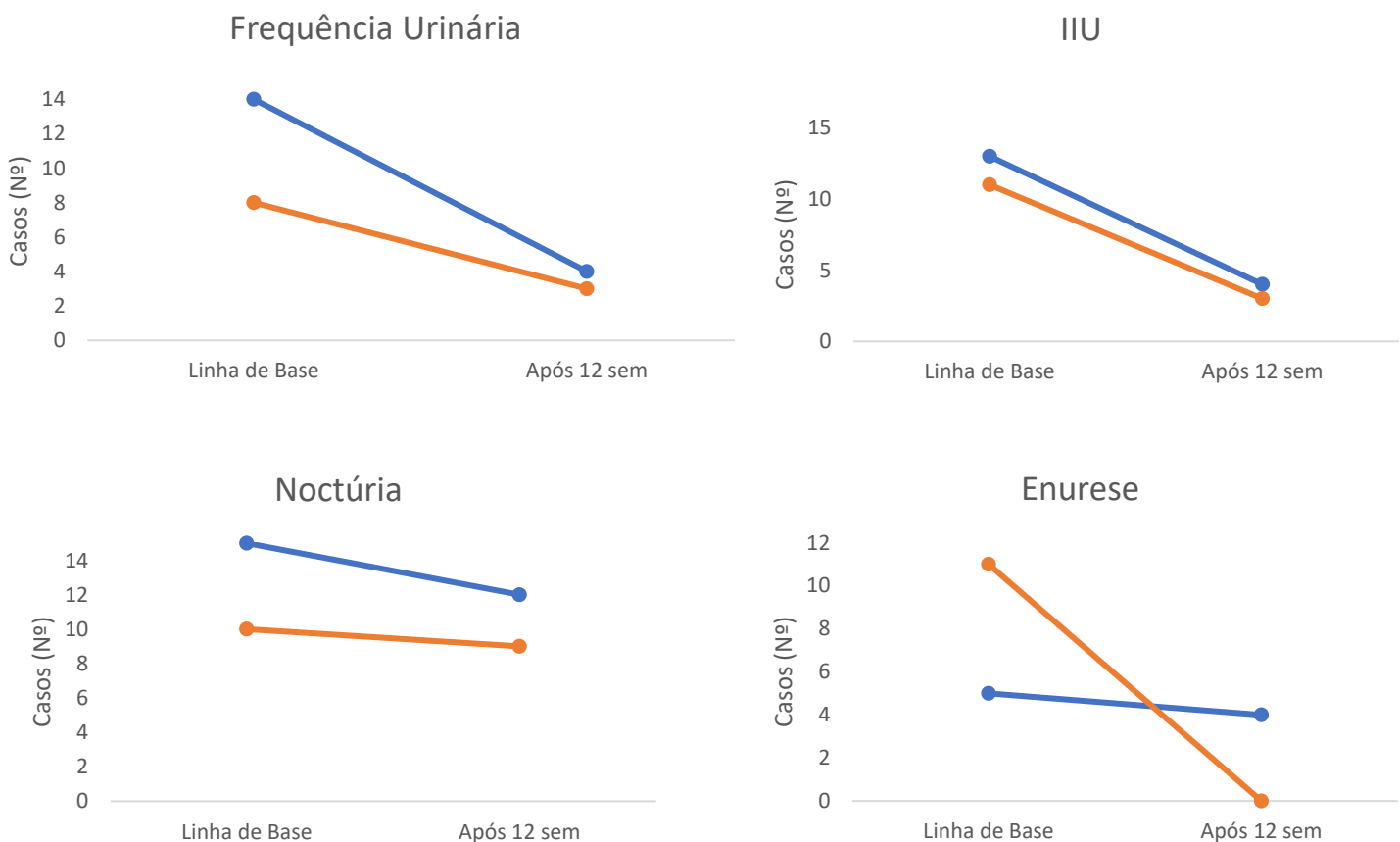


**Gráfico 6.** A. Variação do escore OAB-q Urgência entre a Linha de Base e Após 12 semanas de tratamento; B. Representação em box-plot das medianas (IIQ) dos escore OAB-q urgência partir da linha de base nas semanas de eletroestimulação.



Após o término das 12 sessões de eletroestimulação em ambos os grupos, a avaliação através de questionário estruturado relacionado aos sintomas miccionais (tabela 3 e gráfico 7) revelou melhora completa da urgência referida por 8 (57,1%) sujeitos no EPP ( $X^2_{(1)}= 7,1$ ;  $p= 0,004$ ) e 3 (23,3%) sujeitos no EPNTP ( $X^2_{(1)}= 1,3$ ;  $p= 0,25$ ), sendo RR 2,2 (95% IC 0,77 – 6,28), com nível médio de magnitude do efeito ( $\phi=0,32$ ) na comparação entre os grupos, contudo sem evidência de superioridade na avaliação entre os métodos de eletroestimulação ( $X^2_{(1)}= 2,7$ ;  $p= 0,098$ )

**Gráfico 7.** Representação gráfica entre os grupos de estudo das reduções do número de casos com queixas urinárias de armazenamento ao final do tratamento, através de questionário estruturado.



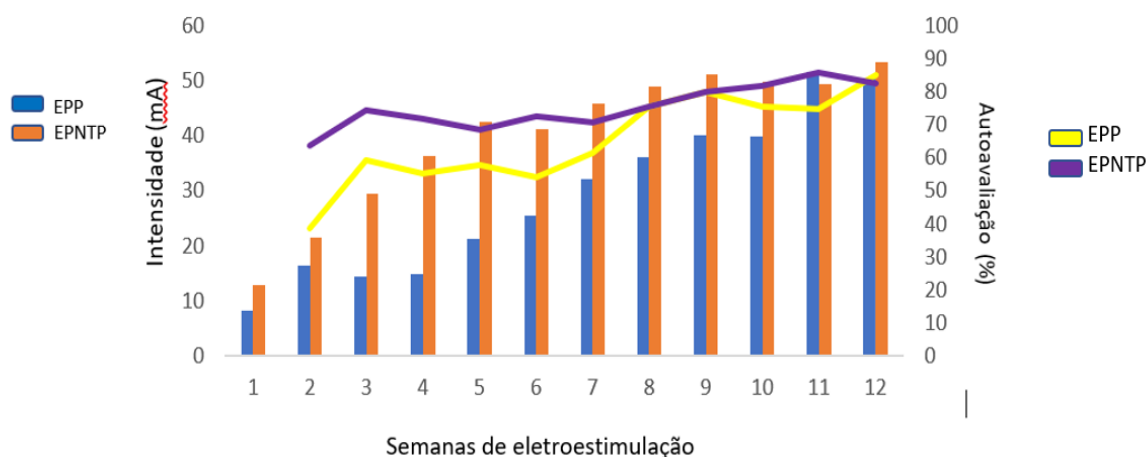
Houve redução do número dos indivíduos que apresentavam frequência urinária diurna, com diminuição de 10 (66,6%) sujeitos para EPP ( $X^2_{(1)}=8,1$ ;  $p=0,004$ ), e 5 (45,4%) sujeitos para EPNTP ( $X^2_{(1)}=3,2$ ;  $p=0,062$ ), com RR 1,14 (95% IC 0,7 – 2,2) entre os grupos, sem demonstrar superioridade entre eles ( $X^2_{(1)}=0,187$ ;  $p=1$ ;  $\phi=0,092$ ). Quanto a avaliação da incontinência associada a urgência houve redução de 9 (60%) ( $X^2_{(1)}=7,1$ ;  $p=0,004$ ) e 8 (72,7%) ( $X^2_{(1)}=6,1$ ;  $p=0,008$ ) sujeitos nos grupos EPP e EPNTP respectivamente, com a comparação entre os grupos apresentando RR 0,95 (95% IC 0,57 – 1,59) e também não demonstrou superioridade ( $X^2_{(1)}=0,35$ ;  $p=1$ ,  $\phi=0,038$ ).

Em relação a noctúria, a redução dos indivíduos que deixaram de apresentar esta morbidade foi discreta, com 3(20%) sujeitos no grupo EPP ( $X^2_{(1)}=1,3$ ;  $p=0,25$ ), e 1 (9,1%) no grupo EPNTP ( $X^2_{(1)}=0$ ;  $p=1$ ), porém observa-se relevante diminuição na quantidade de micções noturnas, passando a maioria a apresentar número menor que 3 micções (EPP=EPNTP=7). Destaca-se, por fim, nesta avaliação subjetiva dos sintomas miccionais, o ganho importante no controle da enurese noturna, tendo todos os indivíduos do grupo EPNTP deixado de apresentar este tipo de perda urinária.

No gráfico 8 pode ser observado que a melhora com relação a principal queixa relatada por esta população, urgência miccional, avaliada ao início de cada sessão pelo paciente, foi progressiva conforme o passar das semanas de eletroestimulação, à medida que conseguia-se aumentar a amplitude da energia liberada.

Na linha de base, o estudo urodinâmico identificou que a maioria dos sujeitos apresentava DVS e HD (Tabela 7). Após o final do tratamento, observa-se uma diminuição dos casos de DVS no grupo EPP e de (EPP = 6 [40%]) e DO em ambos os grupos (EPP = 5 [33,3%]; EPNTP 6 [54,6%]). Os parâmetros urodinâmicos avaliados em ambos os grupos de eletroestimulação não alcançaram significância estatística quando comparados a linha de base ou evidência de superioridade entre as formas de tratamento (tabela 7).

**Gráfico 8.** Associação entre intensidade da corrente de eletroestimulação e autoavaliação de melhora da urgência miccional em arguição feita previamente a aplicação da eletromodulação em cada sessão.



Apesar do tratamento ter sido realizado com o objetivo de auxiliar no controle dos sintomas miccionais, utilizando ajustagem do aparelho com padrões definidos para este fim, devido ao conhecido efeito terapêutico sobre o trânsito intestinal da eletroestimulação, a avaliação secundária da constipação foi também realizada (tabelas 4 e 5). Houve melhora no padrão de trânsito intestinal demonstrado pela mudança nas categorias preponderantes da classificação de Bristol, com predominância para as categorias 3 e principalmente para a 4. No grupo EPP 5 (33%) dos participantes ainda referiram constipação e 4 tinham classificação de Bristol entre as categorias 1-2. No grupo EPTNP somente 4 (36,4%) referiram constipação, e 3 estavam categorizados 1-2 na classificação de Bristol. Apenas 1 indivíduo de cada grupo referiu manter uso de laxativos.

Quanto a avaliação intragrupos, houve também redução na maioria dos escores dos subdomínios dos PAC-SYM e PAC-QOL, com exceção dos subdomínios Desconforto Psicossocial, Preocupação e Escore Total do PAC-QOL para os casos EPNTP. Além destes, outros subdomínios, embora tenham conseguido apresentar redução, não alcançaram significância estatística na comparação com a linha base. Na avaliação intergrupo, foi evidenciada mudança estatisticamente significativa com resposta superior do EPP sobre o EPTNP somente nos subdomínios Desconforto Psicossocial, Preocupação e no Escore Total do PAC-QOL. (Tabela 8)

**Tabela 7.** Análise da resposta dos parâmetros do estudo urodinâmico nos grupos de eletroestimulação antes e após a aplicação do tratamento.

Variáveis	PPS			EPNTP			
	Antes do tratamento (15)	Após tratamento (15)	p*	Antes do tratamento (11)	Após tratamento (11)	p*	p**
1º desejo miccional (mL) mediana	103	84	0,19	80	90	>0,999	0,38
Hiperatividade Detrusora n (%)	9 (60%)	5 (33,3%)	0,13	7 (63,6%)	6 (54,5%)	>0,999	
Dissinergia Vesico-Esfinteriana n (%)	7 (50%) ***	6 (42,9%) ***	0,50	6 (54,5%)	7 (63,6%)	>0,999	
Capacidade Cistométrica Máxima (mL) mediana	370	384	0,98	309	370	0,06	0,12
Pdet CCM (cmH20) mediana	12,0	9,2	0,25	12,4	15,3	>0,999	0,50
Volume urinado (mL) mediana	385	388	0,70	270	273	0,29	0,79
Fluxo Máximo (mL/s) média	17,6	16	0,53	10,7	13	0,66	0,61
Fluxo Médio (mL/s) média	8	5,8	0,84	4,7	6	0,45	0,74
PdetQmax (cmH20) mediana	30	38,6	0,79	36,4	38,2	0,24	0,47
Pdet máxima (cmH20) mediana	53	45,9	0,60	43	50,5	0,80	0,53

p\* avaliação intragrupo

p\*\* avaliação intergrupos

\*\*\* 1 paciente não apresentou micção espontânea

Eventos adversos relevantes não ocorreram nos grupos de eletroestimulação estudados. A única queixa apresentada em ambos os grupos foi o desconforto local relacionado à aplicação da eletroestimulação, tendo um dos participantes do grupo EPNTP desistido devido a este desconforto. Observou-se maior tolerabilidade ao tratamento no EPP, com EVA estatisticamente inferior em relação ao EPNTP (gráfico 9), quando comparadas as respostas dadas pelos pacientes em cada semana de eletroestimulação de forma isolada, exceto na semana 5 ( $p=0,252$ ) e semana 12 ( $p=0,06$ ).

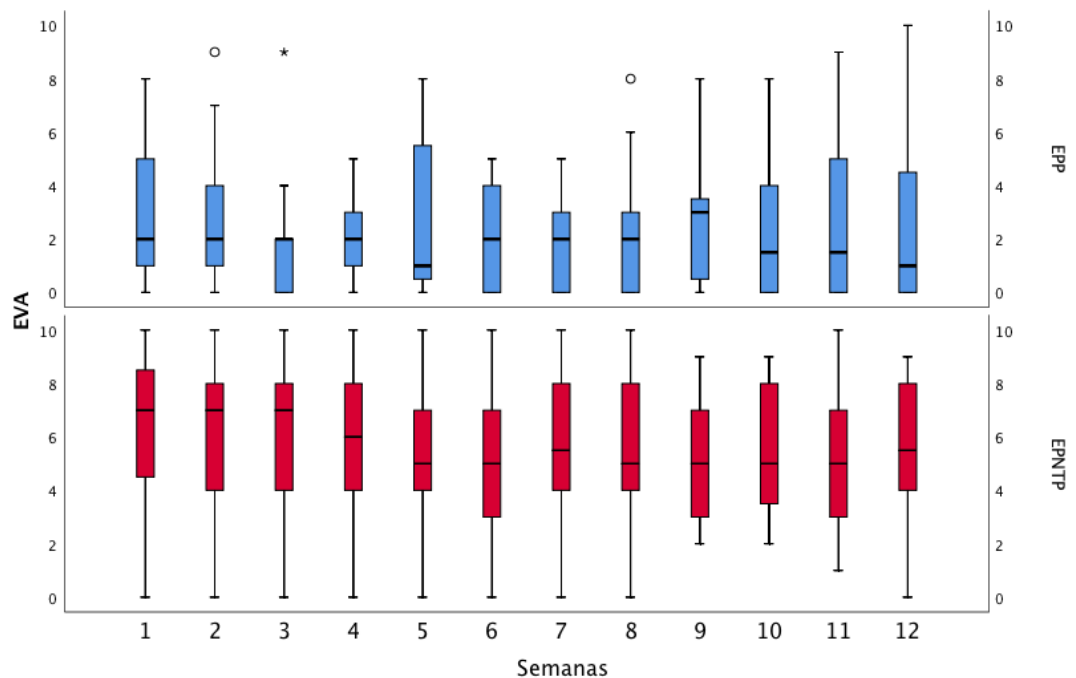
**Tabela 8.** Análise das variações dos questionários PAC-SYM e PAC-QOL após tratamento com 12 semanas de eletroestimulação em relação a linha de base.

Variáveis	EPP (15)	EPNTP (11)	p**
PAC-SYM mediana (IIQ), p*			
Sintomas Abdominais	-0,75 (-1 a -0,25); 0,01	-0,5 (-1 a 0); 0,01	0,30
Sintomas Retais	-0,33 (-1 a 0); 0,08	-0,33 (-0,67 a 0,33); 0,31	0,76
Sintomas Fecais	-0,6 (-1,6 a 0,4); 0,05	-0,2 (-0,6 a 0,2); 0,36	0,36
Total	-0,5 (-1,33 a 0), 0,01	-0,25 (-0,75 a 0), 0,11	0,31
PAC-QOL mediana (IIQ), p*			
Desconforto Físico	-0,75 (-1,25 a 0), 0,01	-0,25 (-1,25 a 0), 0,02	0,57
Desconforto Psicossocial	-0,88 (-1,3 a -0,38), 0,02	0,13 (-0,13 a 0,25), 0,48	0,02
Preocupação	-0,82 (-1,36 a -0,45), 0,003	0 (-0,55 a 0,45), 0,89	0,02
Satisfação	-0,15 (-0,85 a 0,4), 0,43	-0,4 (-0,95 a 0,1), 0,04	0,38
Total	-0,58 (-1,34 a -0,32), 0,03	0 (-0,38 a 0,16), 0,78	0,008

p\* avaliação intragrupo (Teste de Wilcoxon)

p\*\* avaliação intergrupo (Teste de Mann-Whitney)

**Gráfico 9.** Comparação entre os grupos de estudo da avaliação de desconforto (EVA) referido pelos pacientes após aplicação da eletroestimulação.



## 6 DISCUSSÃO

Escassos são os estudos sobre os efeitos da eletroestimulação em pacientes com HTLV-I. Até o presente momento que sabemos, este é o primeiro ensaio clínico a avaliar a eletroestimulação percutânea em pacientes acometidos com OAB e HTLV-I. Introduz ainda uma modalidade de tratamento para OAB até então verificada apenas em estudos com população não adulta (BARROSO et al., 2019), a EPP, que possibilita ampliar as alternativas de abordagem não farmacológica para o tratamento da OAB, além de facilitar sua aceitação, sendo realizada uma vez por semana. Os resultados encontrados em nosso estudo indicam que tanto a EPP quanto a EPNTP apresentam resposta satisfatória no controle dos sintomas miccionais relacionados a OAB, com consequente melhora na qualidade de vida após 12 sessões de eletroestimulação uma vez por semana. Nos pacientes submetidos a EPP e a EPNTP houve uma redução mediana de 50 pontos (p 0,001) e 37,5 pontos (p 0,003) no escore OAB-q de sintomas miccionais, respectivamente, com tamanhos de efeito significativos em ambos. Apesar de ocorrer relevante ganho nestes parâmetros avaliados pelo OAB-q nos grupos de eletroestimulação estudados, com redução superior do escore OAB-q de sintomas miccionais no grupo EPP, diferentemente da hipótese instituída, não houve redução 50% superior na pontuação deste grupo com relação ao grupo EPNTP, não havendo evidência de superioridade estatisticamente significativa de um tratamento sobre o outro (p=0,24) (gráfico 1). A ausência de superioridade manteve-se mesmo após imputação de dados faltantes (p=0,137)

A análise atual está em acordo com outras publicações, nas quais a eletroestimulação por via percutânea realizada uma vez por semana por 12 sessões evidencia melhora dos sintomas miccionais de armazenamento relatada pelos sujeitos (C.; A., 2020; KABAY; KABAY, 2021; RAMÍREZ-GARCÍA et al., 2019), sendo a ferramenta OAB-q uma forma adequada de avaliar esta resposta (COYNE et al., 2008). Apesar de não termos encontrado, mesmo em população não adulta, estudos comparando estas formas de aplicação percutânea, Jacomo *et al.* em um estudo em idosos mostrou que ambas as vias (nervo tibial posterior e parassacral) realizadas via transcutânea mostraram ser efetivas no tratamento da OAB (JACOMO et al., 2020).

Influência negativa com prejuízo na qualidade de vida destes sujeitos ocorre devido aos sintomas miccionais de armazenamento do trato urinário inferior (ANDRADE et al., 2013; GASCÓN et al., 2018). Em um estudo realizado no ADAB, Barroso *et al* identificaram em um corte transversal analítico de 119 mulheres portadoras de HTLV, 81 (68%) de pacientes apresentando incontinência urinária mista (BARROSO, 2013). Em outro estudo mais recente também realizado no ADAB, De Campos *et al.* evidenciaram este impacto em mulheres com HTLV-I, com prevalência de 35,6% de urge-incontinência e 47,5% de incontinência urinária mista na população avaliada (DE CAMPOS et al., 2014). Os resultados encontrados no presente estudo reforçam as dificuldades que os indivíduos acometidos por HTLV apresentando sintomas de OAB vivenciam paulatinamente, com altos escores no OAB-q relacionado a qualidade de vida (Tabela 2). No centro de neurociências do ADAB o tratamento destas queixas urinárias envolve um acolhimento multiprofissional, com a interdisciplinaridade da urologia, enfermagem, fisioterapia, psicologia, estomaterapia entre outros.

Embora rigidez protocolar no indivíduo com OAB não seja mandatória, com o tratamento sendo individualizado considerando cada paciente (LIGHTNER et al., 2019), os *guidelines* de tratamento defendem como medida inicial a terapia comportamental, incluindo orientações sobre a doença e mudanças nos hábitos de vida (CORCOS et al., 2017; GORMLEY et al., 2012; LIGHTNER et al., 2019; THÜROFF et al., 2011). A segunda linha de abordagem é o tratamento medicamentoso. O uso de anticolinérgicos auxilia na melhora dos sintomas de bexiga hiperativa (CORCOS et al., 2017; GORMLEY et al., 2012; LIGHTNER et al., 2019; THÜROFF et al., 2011), porém em pacientes com HTLV-I habitualmente há a necessidade de altas doses para conseguir o efeito desejado (KENNELLY; DEVOE, 2008), e mesmo trazendo resultados superiores a eletroestimulação, os sintomas adversos quase sempre são intoleráveis, chegando a 35% em alguns relatos (ZONIC-IMAMOVIĆ et al., 2019), muitas vezes com piora da obstipação e abandono do tratamento (D'SOUZA et al., 2008; MEEK et al., 2011). A outra classe de medicamento utilizada, os beta-3 adrenérgicos, mostraram resultados promissores em sujeitos com HTLV-I (MATSUO et al., 2018), mas a baixa situação socioeconômica associada a esta população em alguns estudos, principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, é uma realidade comum destes indivíduos (MOXOTO et al., 2007), impossibilitando a continuidade deste tipo de tratamento. No estudo atual esta condição também foi encontrada, com a maioria dos indivíduos referindo renda igual ou inferior ao salário-



mínimo (Tabela 1). Syan *et al* demonstraram que a condição socioeconômica e racial pode influenciar na utilização de terapias avançadas nos pacientes com OAB, com baixa probabilidade de eletroestimulação em não-brancos (SYAN; ZHANG; ENEMCHUKWU, 2020), categoria racial predominante no estudo atual. A eletroestimulação é um tratamento de terceira linha, tanto em sujeitos com bexiga hiperativa idiopática quanto neurogênica (CORCOS *et al.*, 2017; GORMLEY *et al.*, 2012; LIGHTNER *et al.*, 2019; THÜROFF *et al.*, 2011), sendo utilizada por via intracavitária (ANDRADE *et al.*, 2016; BAE *et al.*, 2020), transdérmica (RADZISZEWSKI, 2013; WELK; MCKIBBON, 2020; ZONIĆ-IMAMOVIĆ *et al.*, 2019) ou percutânea (TUDOR *et al.*, 2020). Iyer *et al.*, em um estudo retrospectivo com EPNTP, evidenciaram que a melhora relacionada a eletroestimulação não é influenciada se o paciente mantiver o uso de tratamento medicamentoso para OAB ou não (IYER *et al.*, 2019).

Até então não está estabelecido em relação a eletroestimulação qual o melhor protocolo de tratamento quanto a periodicidade semanal ou número necessário de sessões para se conseguir efetividade do tratamento. Também não há consenso sobre as frequências ou larguras de pulsos utilizados nos aparelhos, com elevada heterogeneidade variando conforme a técnica utilizada (STEWART *et al.*, 2016). Welk *et al.* não identificaram resposta significativa na eletroestimulação transcutânea do nervo tibial quando comparada ao placebo (WELK; MCKIBBON, 2020), porém outras publicações têm demonstrado resultados satisfatórios com impacto positivo na vida de sujeitos realizando desde sessões diárias ou até mesmo com uma sessão semanal (DEL RÍO-GONZALEZ *et al.*, 2017; GAZIEV *et al.*, 2013; PINCUS *et al.*, 2019; TUDOR *et al.*, 2020). Surbala *et al.* e Mallmann *et al.* demonstraram resultados significativos utilizando protocolos de eletroestimulação transcutânea com menos de 12 semanas, porém com sessões diárias ou ao menos 3 vezes por semana respectivamente (MALLMANN *et al.*, 2020; SURBALA *et al.*, 2014).

Embora Iyer *et al.* tenham demonstrado em uma coorte retrospectiva que o número de sessões foi fator preditivo para o sucesso do tratamento (IYER *et al.*, 2019) em sujeitos realizando EPNTP, e outros defendam que a terapia de manutenção auxilia na consolidação de resultados sustentados (CANBAZ KABAY *et al.*, 2017; DEL RÍO-GONZALEZ *et al.*, 2017; KABAY; KABAY, 2021; PETERS *et al.*, 2013a), o momento ideal para finalizar a terapia de indução e iniciar uma terapia de manutenção também não está estabelecido. Com mudanças

estatisticamente significantes tão cedo quanto a partir da semana 4 de intervenção (Tabela 2 / Gráfico 1), tanto para os sintomas miccionais, quanto para os subdomínios do OAB-q relacionados a qualidade de vida, foram evidenciadas em nosso ensaio clínico reduções das queixas urinárias em torno de 59-69% para os grupos de eletroestimulação estudados. De forma progressiva, com aumento gradual na semana 8 e após a semana 12, manteve-se o ganho nos escores OAB-q de sintomas miccionais e qualidade de vida, contudo sem ganhos estatísticos em relação a semana 4. As publicações sobre eletroestimulação caracteristicamente não trazem avaliações seriadas nos seus resultados, impossibilitando verificar-se o melhor momento no qual as respostas significantes são determinadas. Estudos posteriores com avaliações de respostas seriadas poderiam determinar o momento final adequado da terapia de indução, garantindo maior aceitação e aderência a esta modalidade de tratamento.

Em relação ao ganho superior a 50% no escore OAB-q sintomas miccionais comparado a linha de base, apesar de ter ocorrido notável incremento no grupo EPP, a análise intergrupo não evidenciou inferioridade estatisticamente significativa do grupo EPNTP. Observou-se, contudo, com relação ao escore idealizado OAB-q Urgência uma superioridade estatisticamente significativa na melhora deste sintoma no grupo EPP quando comparado ao EPNTP. Estes são achados importantes na comparação entre os grupos estudados, pois caracteriza uma resposta clinicamente promissora do grupo EPP, trazendo melhora significativa no principal sintoma miccional desta população.

Na avaliação de dados subjetivos, através do questionário estruturado, houve ganhos superiores na resposta clínica dos sintomas de armazenamento no grupo EPP comparado ao grupo EPNTP, com a maioria dos pacientes referindo melhora completa da urgência, além de diminuição considerável na frequência e incontinência associada a urgência, porém mantendo a ausência de superioridade significativa na avaliação entre os métodos. Sendo a OAB uma síndrome na qual a urgência é o sintoma que mais desfavoravelmente repercute na qualidade de vida dos sujeitos acometidos, trazendo em muitos casos estigmatização e impactos psicossociais (KINSEY et al., 2016; SACCO et al., 2010), os resultados encontrados no presente estudo reforçam as possibilidades alcançadas com a eletroestimulação percutânea, com melhora nos sintomas de armazenamento e consequente efeito favorável na qualidade de vida

destes indivíduos. Pode observar, ainda, que esta melhora referida pelos pacientes acontecia de forma progressiva a cada sessão, conforme ocorria aumento da intensidade aplicada (gráfico 6)

HD foi um achado frequente no EUD dos pacientes na linha de base (tabela 7). Em uma série de casos que avaliou apenas pacientes com HAM/TSP, Champs *et al.* identificaram em 161 pacientes que realizaram estudo urodinâmico cerca de 116 (72%) sujeitos com HD (CHAMPS *et al.*, 2010). Esta alta prevalência foi também encontrada por Tavakkoli *et al.* com 78% de HD em indivíduos acometidos por HAM/TSP (TAVAKKOLI *et al.*, 2019). Houve melhora da HD após o tratamento em alguns indivíduos em ambos os grupos, com resultado 3 vezes superior na EPP. Não ocorreram mudanças estatisticamente significantes dos achados urodinâmicos entre a linha de base e após a semana 12 de tratamento nos grupos de eletroestimulação estudados, compatível com relato de Andrade *et al.* os quais encontraram resultados semelhante após aplicação de eletroestimulação com probe anal e vaginal em sujeitos com HTLV-I, hiperatividade detrusora e dissinergia vesico-esfíncteriana (ANDRADE *et al.*, 2016). Apesar disto, outros estudos em sujeitos com bexiga hiperativa não neurogênica (DEL RÍO-GONZALEZ *et al.*, 2017) e neurogênica (KABAY; KABAY, 2021; RADZISZEWSKI, 2013; ZONIĆ-IMAMOVIĆ *et al.*, 2019) evidenciaram melhora dos parâmetros urodinâmicos ao fim das sessões de eletroestimulação. O maior número de pacientes nestes estudos, elevando o poder estatístico, possivelmente favoreceram os achados significantes.

Devido ao acometimento medular, indivíduos portadores do HTVL-I podem desenvolver tanto OAB como constipação, delineando algumas das possíveis trajetórias na história natural da doença (RIBAS; GCN, 2002). O acolhimento multidisciplinar das pessoas acometidas com as patologias associadas a infecção por este vírus garante uma diligência qualificada e determinante na busca pelos tratamentos disponíveis em cada esfera assistencial.

Como esperado nestes indivíduos com OAB e HTLV-I, a constipação foi caracterizada como uma queixa frequente e estreitamente correlacionada (TAVAKKOLI *et al.*, 2019). No estudo atual, foi encontrado uma incidência de 73,3% (22 de 30) (tabela 4). Foi também demonstrado que a maioria deles apresentava constipação funcional segundo os critérios de

ROMA IV, com trânsito intestinal diminuído. Assim como no campo da OAB e HTLV, adicionalmente raras são as pesquisas direcionadas ao tratamento da constipação em pacientes portadores deste vírus. Carvalho et al em um estudo de prevalência com 72 pacientes com diagnóstico de HTLV-I realizado em um serviço de referência encontrou uma alta taxa de constipação em pacientes com acometimento neurológico (HAM/TSP definitivo = 68,8%; HAM/TSP Provável = 57,1%), enquanto aqueles portadores assintomáticos de HTLV-I a taxa foi baixa (19%) (OLIVEIRA et al., 2019). Neste mesmo estudo a prevalência de Bristol categoria 2 foi de 26,8%. Em uma serie de casos, Champs et al encontraram 78% de constipação em pacientes com HAM/TSP (CHAMPS et al., 2010). Apesar do desconforto associado ao lento trânsito intestinal, apenas 20% utilizavam laxante (EPP=EPNTP=3) no presente estudo.

Na avaliação após o tratamento, ao final das 12 semanas de eletroestimulação (tabela 8) observou-se uma diminuição dos indivíduos que referiam constipação. Houve ainda uma melhora no trânsito intestinal, com diminuição do número de pacientes nas categorias 1-2 da escala de Bristol. Apenas 1 individuo de cada grupo manteve a necessidade de uso de laxativos. A eletroestimulação percutânea pode ter contribuído para a melhora destas variáveis, muito embora os parâmetros utilizados nas formas de eletroterapia aplicadas foram definidos especificamente para o tratamento da OAB. A eletroestimulação também é largamente estudada como forma de tratamento da constipação na população infantil, com estudos evidenciando melhora significativa tanto das contrações intestinais (JOENSSON et al., 2015) quanto do trânsito colônico (CLARKE et al., 2009) ao final do tratamento. Ainda em um estudo em população não adulta, Veiga *et al* demonstraram em um ensaio clínico não controlado que em crianças submetidas a eletroestimulação nervosa transcutânea parassacral, a presença de constipação não influenciou na resposta ao tratamento da OAB e vice-versa, atuando provavelmente por mecanismos de neuromodulação de forma independente (VEIGA et al., 2016).

Ao contrário do que ocorre na OAB, na qual a eletroestimulação está consolidada como forma de tratamento, não há consenso sobre o uso da eletroterapia no tratamento de constipação em adultos, idiopática ou neurogênica (MEARIN et al., 2016; SHIN; PARK; NAM, 2019). Os resultados da eletroestimulação em adultos com constipação são controversos, com alguns

estudos demonstrando bons resultados com a utilização de eletrodo tipo probe anal (JUNG et al., 2013), enquanto outros estudos demonstraram ausência de resposta (KUMAR et al., 2017). Revisões sistemáticas recentes (DENG et al., 2018; PAUWELS et al., 2021) mostraram que a maioria dos estudos em adultos são pequenos, não havendo evidência suficiente para concluir que haja benefício concreto

A tabela 5 demonstra os achados na linha de base do PAC-SYM e PAC-QOL. Embora os escores do PAC-SYM não tenham apresentado valores tão alargados, com todos sendo inferiores ao valor “2” em ambos os grupos, observa-se uma redução das pontuações em todos os parâmetros, com correspondente melhora clínica mínima (PEYRONNET et al., 2019; YIANNAKOU et al., 2017) dos pacientes submetidos a EPP acontecendo na maioria dos subdomínios (com exceção do sintomas retais) e escore total (tabela 9). Esta melhora foi estatisticamente significativa no subdomínio Sintomas Abdominais e Escore Total ( $p = 0,01$ ). Na avaliação intergrupo, não foi demonstrado superioridade da EPP sobre EPNTP na avaliação do PAC-SYM.

Quando considerada a qualidade de vida com relação a constipação através do PAC-QOL, observa-se relevante resposta nos pacientes do grupo EPP, com redução em todos os escores avaliados, apresentando ainda diferença mínima clinicamente importante (MARQUIS et al., 2005), com resultados estatisticamente significantes, exceto no subdomínio Satisfação. O mesmo não ocorreu no grupo EPNTP, pois apesar da redução estatisticamente significativa nos subdomínios Desconforto Físico e Satisfação, não ocorreu diferença mínima significativa em qualquer subdomínio ou mesmo no Escore Total. Na avaliação intergrupos este resultado positivo fica mais bem caracterizado pela demonstração de superioridade estatisticamente significativa no grupo EPP, exceto nos subdomínios Desconforto Físico e Satisfação. Collins *et al* foram quem primeiro evidenciaram resultados favoráveis do EPNTP em 19 pacientes com constipação em um estudo piloto, apresentado PAC-QOL com diferenças clinicamente importantes no Escore total e seus subdomínios (reduções entre 0,59 a 1,38) em relação a linha de base (COLLINS; NORTON; MAEDA, 2012).

Mesmo tendo encontrado respostas clínicas e estatisticamente significantes em relação a constipação após o uso da eletroterapia, não podemos afastar o viés de acompanhamento, que pode ter contribuído para o ganho em qualidade de vida dos sujeitos envolvidos na pesquisa. Estudos com protocolos de eletroestimulação percutânea direcionados para esta população de pacientes com HTLV-I e constipação auxiliarão na avaliação conclusiva sobre a resposta a este tipo de terapia.

Não houve eventos adversos em ambos os tipos de tratamento, o que está de acordo com estudo prévios (ALFONSO BARRERA et al., 2014; PETERS et al., 2010, 2013b; STEWART et al., 2016). Um sujeito do grupo EPNTP desistiu devido a intolerabilidade, enquanto os sujeitos submetidos a EPP apresentaram melhor tolerabilidade ao tratamento, com EVA para desconforto estatisticamente inferior quando comparados a EPNTP (gráfico 5). Este último dado reforça um importante aspecto relacionado a aplicação de eletromodulação via EPP, o qual deve ser compartilhado no manejo dos pacientes com OAB, possivelmente favorecendo sua escolha entre as alternativas de terceira linha de tratamento.

Uma importante limitação do estudo está relacionada a não termos conseguido os dados relativos ao diário miccional, pois esta ferramenta traria avaliações objetivas sobre a rotina miccional dos pacientes. Além disto, o impacto pandêmico da covid-19 gerou uma mudança nas direções da pesquisa científica (HOU et al., 2020; SINGH; BANDEWAR; BUKUSI, 2020; TUTTLE, 2020; ZON et al., 2020), restrição de visitas terapêuticas presenciais, com redirecionamento de recursos, o que gerou poder limitado em demonstrar uma diferença entre os grupos no presente estudo para concluir se haveria um maior efeito terapêutico em algum deles ou realizar análise de subgrupos. O curto período de seguimento pós tratamento também impediu a avaliação da duração da resposta obtida. A ausência de blindagem entre os grupos também pode ser incluída entre as limitações, embora os ensaios clínicos com estimulação elétrica percutânea envolvam a aplicação de agulhas intradérmicas e o alto custo associado ao uso de agulhas retráteis que não perfuram a pele tenha sido inviável em um ambiente de pesquisa com orçamento limitado. A ausência de um grupo de controle foi admitida devido ao EPTNP estar totalmente estabelecido como terapia de terceira linha nas diretrizes de tratamento da OAB, conforme mencionado previamente.

## **7 CONCLUSÃO**

EPP mostrou boa tolerabilidade, com resultados comparáveis a ETNP, surgindo como eletroterapia alternativa, sem trazer a preocupação dos possíveis efeitos colaterais do tratamento medicamentoso.

Futuros ensaios clínicos com longos acompanhamentos e diferentes cenários podem demonstrar a possibilidade do amplo uso deste tipo de estimulação elétrica em indivíduos adultos afetados com BH.

## 8 REFERÊNCIAS

(BRASIL), A. N. DE V. S.; SAÚDE, B. M. DA. **Investigação da transmissão de doenças pelo sangue**. [s.l: s.n.].

ABRAMS, P. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society.

**Neurourology and Urodynamics**, v. 21, n. 2, p. 167–178, 2002.

ABRAMS, P. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. **Urology**, v. 61, n. 1, p. 37–49, 2003.

ACQUADRO, C. et al. Translating overactive bladder questionnaires in 14 languages.

**Urology**, v. 67, n. 3, p. 536–540, 2006.

ALFONSO BARRERA, E. et al. Eficacia de la estimulación percutánea versus transcutánea del nervio tibial posterior en pacientes con vejiga hiperactiva. **Rehabilitacion**, v. 48, n. 3, p. 168–174, 2014.

ANDRADE, R. et al. Association between urinary symptoms and quality of life in HTLV-1 infected subjects without myelopathy. **International Braz J Urol**, v. 39, n. 6, p. 861–866, 2013.

ANDRADE, R. C. P. et al. Effects of Physiotherapy in the Treatment of Neurogenic Bladder in Patients Infected With Human T-Lymphotropic Virus 1. **Urology**, v. 89, p. 33–39, 2016.

ARAÚJO, A. et al. Management of HAM/TSP. **Neurology: Clinical Practice**, v. 0, p. 10.1212/CPJ.0000000000000832, 2020.

ARAÚJO, A.; HALL, W. W. Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease. **Annals of Neurology**, v. 56, n. 1, p. 10–19, 2004.

ARAÚJO, A. Q. C. **Update on Neurological Manifestations of HTLV-1 Infection** **Current Infectious Disease Reports** Current Medicine Group LLC 1, , 2015.

AZODI, S. et al. Imaging spinal cord atrophy in progressive myelopathies: HTLV-I-associated neurological disease (HAM/TSP) and multiple sclerosis (MS). **Annals of Neurology**, v. 82, n. 5, p. 719–728, nov. 2017.

BAE, S. et al. Effects of low-frequency intravaginal electrical stimulation on female urinary incontinence, quality of life, and urinary symptoms: A pilot study. **LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms**, v. 12, n. 1, p. 25–32, 2020.



- BANGHAM, C. R. M. et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. August, 2015.
- BARROSO, A. K. G. **QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES INFECTADAS PELO HTLV-1 COM INCONTINÊNCIA URINÁRIA EM SALVADOR-BAHIA**. [s.l.] Bahiana - Escola de Medicina e Saúde Pública, 2013.
- BARROSO, U. et al. Percutaneous electrical stimulation for overactive bladder in children: a pilot study. **Journal of Pediatric Urology**, v. 15, n. 1, p. 38.e1-38.e5, 1 fev. 2019.
- BISWAS, H. H. et al. Neurologic abnormalities in htlv-i- and htlv-ii-infected individuals without overt myelopathysymbol. **Neurology**, v. 73, n. 10, p. 781–789, 2009.
- BRITES, C. et al. Pathogenesis of HTLV-1 infection and progression biomarkers: An overview. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, n. 3, 2021.
- C., C.; A., K. Improving patient outcomes in Overactive Bladder (OAB) with Percutaneous Tibial Nerve Stimulation (PTNS): Increasing frequency could be the key. **BJU International**, v. 125, p. 4–24, mar. 2020.
- CANBAZ KABAY, S. et al. Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results. **Neurourology and urodynamics**, v. 36, n. 1, p. 104–110, jan. 2017.
- CARPENTIER, A. et al. Modes of human T cell leukemia virus type 1 transmission, replication and persistence. **Viruses**, v. 7, n. 7, p. 3603–3624, 2015.
- CARVALHO, V. L. Acupuntura no Tratamento da Bexiga Hiperativa. **Revista Brasileira de Medicina Chinesa**, v. VIII, n. 25, p. 10–14, 2018.
- CASTRO, N. M. et al. Urinary Symptoms Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Infection: Evidence of Urinary Manifestations in Large Group of HTLV-I Carriers. **Urology**, v. 69, n. 5, p. 813–818, 2007.
- CATERINO-DE-ARAÚJO, A. et al. Laboratory diagnosis of human t-lymphotropic virus in brazil: Assays, flowcharts, challenges, and perspectives. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. March, p. 1–5, 2021.
- CHAMPS, A. P. S. et al. HTLV-1 associated myelopathy: Clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 668–672, 2010.
- CHAPPLE, C. Chapter 2: Pathophysiology of neurogenic detrusor overactivity and the symptom complex of “Overactive bladder”. **Neurourology and Urodynamics**, v. 33, n. S3,

p. S6–S13, jul. 2014.

CHEN, H. et al. Electroacupuncture for post-stroke overactive bladder: a multi-centre pilot randomized controlled trial. **Acupuncture in Medicine**, v. 39, n. 3, p. 175–183, 2021.

CLARKE, M. C. C. et al. Decreased colonic transit time after transcutaneous interferential electrical stimulation in children with slow transit constipation. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 44, n. 2, p. 408–412, 2009.

CLEMENS, J. Q. Basic bladder neurophysiology. **Urologic Clinics of North America**, v. 37, n. 4, p. 487–494, 2010.

COLLINS, B.; NORTON, C.; MAEDA, Y. Percutaneous tibial nerve stimulation for slow transit constipation: A pilot study. **Colorectal Disease**, v. 14, n. 4, p. 165–170, 2012.

CONWAY, K. et al. Cross-Cultural Adaptation of the Patient Assessment of Constipation-Symptom Questionnaire (Pac-Sym). **Value in Health**, v. 2, n. 1, p. 29, 24 ago. 1999.

COOK, L. B. et al. HTLV-1–infected T cells contain a single integrated provirus in natural infection. **Blood**, v. 120, n. 17, p. 3488–3490, 25 out. 2012.

CORCOS, J. et al. **CUA guideline on adult overactive bladder** **Canadian Urological Association Journal**, 2017.

COSTA, D. et al. Neurological manifestations in HTLV-1 patients with overactive bladder syndrome. A precursor of HAM/TSP? **Retrovirology**, v. 8, n. S1, p. 2011, 2011.

COYNE, K. et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: The OAB-q. **Quality of Life Research**, v. 11, n. 6, p. 563–574, 2002.

COYNE, K. S. et al. Determining the Importance of Change in the Overactive Bladder Questionnaire. **Journal of Urology**, v. 176, n. 2, p. 627–632, 2006.

COYNE, K. S. et al. Relationships between improvements in symptoms and patient assessments of bladder condition, symptom bother and health-related quality of life in patients with overactive bladder treated with tolterodine. **International Journal of Clinical Practice**, v. 62, n. 6, p. 925–931, 2008.

D'ANCONA, C. et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. **Neurourology and Urodynamics**, v. 38, n. 2, p. 433–477, 2019.

D'SOUZA, A. O. et al. Persistence, Adherence, and Switch Rates Among Extended-Release and Immediate-Release Overactive Bladder Medications in a Regional Managed Care Plan. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 14, n. 3, p. 291–301, 2008.

- DA SILVA BRITO, V. et al. Performance of commercially available serological screening tests for human T-cell lymphotropic virus infection in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 12, p. 1–9, 2018.
- DE CAMPOS, C. C. et al. Impact of urinary incontinence on the quality of life (QoL) of women living with HTLV-1 in Salvador, Brazil. **Retrovirology**, v. 11, n. S1, p. 2014, 2014.
- DE CASTRO-COSTA, C. M. et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 22, n. 10, p. 931–935, 2006.
- DE CASTRO, N. M. et al. Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals. **International Braz J Urol**, v. 33, n. 2, p. 238–244, 2007.
- DE GROAT, W. C.; GRIFFITHS, D.; YOSHIMURA, N. Neural control of the lower urinary tract. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 1, p. 327–396, 2015.
- DE GROAT, W. C.; LALLEY, P. M. Reflex firing in the lumbar sympathetic outflow to activation of vesical afferent fibres. **The Journal of Physiology**, v. 226, n. 2, p. 289–309, 1972.
- DE GROAT, W. C.; THEOBALD, R. J. Reflex activation of sympathetic pathways to vesical smooth muscle and parasympathetic ganglia by electrical stimulation of vesical afferents. **The Journal of Physiology**, v. 259, n. 1, p. 223–237, 1976.
- DE THÉ, G.; BOMFORD, R. An HTLV-I Vaccine: Why, How, for Whom? **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 9, n. 5, p. 381–386, maio 1993.
- DE THÉ, G.; GESSAIN, A. [Seroepidemiologic data on viral infections (HTLV-I and LAV/HTLV-III) in the Caribbean region and intertropical Africa]. **Annales de pathologie**, v. 6, n. 4–5, p. 261–264, 1986.
- DE WACHTER, S.; VAGANEE, D.; KESSLER, T. M. Sacral Neuromodulation: Mechanism of Action. **European Urology Focus**, v. 6, n. 5, p. 823–825, 2020.
- DEL RÍO-GONZALEZ, S. et al. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Therapy for Overactive Bladder Syndrome: Clinical Effectiveness, Urodynamic, and Durability Evaluation. **Urology**, v. 108, p. 52–58, 2017.
- DELAPORTE, E. et al. Seroepidemiological survey of HTLV-I infection among randomized populations of western central African countries. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 2, n. 4, p. 410–413, 1989.
- DENG, Y. et al. A systematic review of clinical studies on electrical stimulation therapy for patients with neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury. **Medicine (United**

States), v. 97, n. 41, 2018.

DINIZ, M. S. C. et al. Impact of HTLV-I in quality of life and urogynecologic parameters of women with urinary incontinence. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 147, n. 2, p. 230–233, 2009.

DOURADO, I. et al. HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 34, n. 5, p. 527–531, 2003.

DRAKE, M. J. **Fundamentals of terminology in lower urinary tract function** **Neurourology and Urodynamics**, 2018.

DRAKE, M. J. et al. Fundamentals of urodynamic practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations. **Neurourology and Urodynamics**, v. 37, n. July, p. S50–S60, 2018.

DROSSMAN, D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. **Gut**, v. 45, n. Supplement 2, p. ii1–ii5, 1 set. 1999.

DROSSMAN, D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. **Gastroenterology**, v. 130, n. 5, p. 1377–1390, 2006.

DROSSMAN, D. A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. **Gastroenterology**, v. 150, n. 6, p. 1262–1279.e2, 2016.

DROSSMAN DA, RICHTER JE, TALLEY NJ, ET AL. **The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, Pathophysiology and treatment. A Multinational Consensus.** 1994

DYER, K. Y. et al. Minimum important difference for validated instruments in women with urge incontinence. **Neurourology and Urodynamics**, v. 30, n. 7, p. 1319–1324, set. 2011.

DZIURA, J. D. et al. Strategies for dealing with missing data in clinical trials: From design to analysis. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 86, n. 3, p. 343–358, 2013.

ENOSE-AKAHATA, Y.; JACOBSON, S. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2019.

ENOSE-AKAHATA, Y.; VELLUCCI, A.; JACOBSON, S. Role of HTLV-1 Tax and HBZ in the pathogenesis of HAM/TSP. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. DEC, p. 1–10, 2017.

ESHIMA, N. et al. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. **Journal of Clinical Virology**, v. 45, n. 2, p. 135–138, 2009.

EUSEBIO-PONCE, E. et al. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. **Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia**, v. 32, n. 6, p. 485–496,

dez. 2019.

EUSEBIO-PONCE, E.; CANDEL, F. J.; ANGUITA, E. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and associated diseases in Latin America. **Tropical Medicine and International Health**, v. 24, n. 8, p. 934–953, 2019.

FINAZZI-AGR, E. et al. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. **Journal of Urology**, v. 184, n. 5, p. 2001–2006, 2010.

FOCKS, C.; MARZ, U. Guia Prático de Acupuntura: localização de pontos e técnicas de punção. In: **Titulo original: Leitfaden Akupunktur**. 1. ed. Baureri-SP: [s.n.]. p. 228.

FRANK, L. et al. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 34, n. 9, p. 870–877, 1999.

FUTSCH, N.; MAHIEUX, R.; DUTARTRE, H. HTLV-1, the other pathogenic yet neglected human retrovirus: From transmission to therapeutic treatment. **Viruses**, v. 10, n. 1, p. 1–25, 2018.

GABET, A. S. et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. **Oncogene**, v. 19, n. 43, p. 4954–4960, 2000.

GALVAO-CASTRO, B. et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: A nationwide Brazilian study. **Transfusion**, v. 37, n. 2, p. 242–243, 1997.

GASCÓN, M. R. P. et al. The impact of urinary incontinence on the quality of life and on the sexuality of patients with HAM/TSP. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. 288–293, 2018.

GAZIEV, G. et al. Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) efficacy in the treatment of lower urinary tract dysfunctions: A systematic review. **BMC Urology**, v. 13, 2013.

GESSAIN, A. et al. Antibodies To Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients With Tropical Spastic Paraparesis. **The Lancet**, v. 326, n. 8452, p. 407–410, 1985.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. NOV, p. 1–23, 2012.

GODEC, C.; CASS, A. S.; AYALA, G. F. Bladder inhibition with functional electrical stimulation. **Urology**, v. 6, n. 6, p. 663–666, 1975.

GORMLEY, E. A. et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. **Journal of Urology**, v. 188, n. 6 SUPPL., p. 2455–2463, 2012.

GORMLEY, E. A. et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in

adults: AUA/SUFU guideline amendment. **Journal of Urology**, v. 193, n. 5, p. 1572–1580, 2015.

GOUBAU, P. et al. HTLV seroepidemiology in a central African population with high incidence of tropical spastic paraparesis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 4, p. 577–579, 1990.

HABIB, H. N. Experience and Recent Contributions in Sacral Nerve Stimulation for Voiding in Both Human and Animal. **British Journal of Urology**, v. 39, n. 1, p. 73–83, 1967.

HÖLLSBERG, P. Pathogenesis of chronic progressive myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 95, n. S169, p. 86–93, 1997.

HOSHINO, H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. JUN, p. 1–12, 2012.

HOU, L. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on global health research training and education. **Journal of Global Health**, v. 10, n. 2, p. 1–5, 2020.

IMAMURA, A. et al. Clinical manifestation of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy. **Urologia Internationalis**, v. 46, n. 2, p. 149–153, 1991.

IYER, S. et al. Subjective and objective responses to PTNS and predictors for success: a retrospective cohort study of percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder. **International Urogynecology Journal**, v. 30, n. 8, p. 1253–1259, 2019.

JACOMO, R. H. et al. Transcutaneous tibial nerve stimulation versus parasacral stimulation in the treatment of overactive bladder in elderly people: A triple-blinded randomized controlled trial. **Clinics**, v. 75, n. 7, p. 1–5, 2020.

JOENSSON, I. M. et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Increases Rectal Activity in Children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 61, n. 1, p. 80–84, 2015.

JUNG, C. E.; MENEFEER, S. A.; DIWADKAR, G. B. 8 versus 12 weeks of percutaneous tibial nerve stimulation and response predictors for overactive bladder. **International Urogynecology Journal**, v. 31, n. 5, p. 905–914, 11 maio 2020.

JUNG, K. W. et al. Electrical stimulation therapy in chronic functional constipation: Five years' experience in patients refractory to biofeedback therapy and with rectal hyposensitivity. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 19, n. 3, p. 366–373, 2013.

- KABAY, S.; KABAY, S. C. The Sustained Therapeutic Effects of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation in the Treatment of Neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: 24-months Clinical and Urodynamic Results. **Urology**, p. 1–7, 2021.
- KAJIYAMA, W. et al. Intrafamilial transmission of adult t cell leukemia virus. **Journal of Infectious Diseases**, v. 154, n. 5, p. 851–857, 1986.
- KALYANARAMAN, V. S. et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, v. 218, n. 4572, p. 571–573, 1982.
- KANNAGI, M. et al. Impact of host immunity on HTLV-1 pathogenesis: Potential of Tax-targeted immunotherapy against ATL. **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2019.
- KENNELLY, M. J.; DEVOE, W. B. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. **Reviews in urology**, v. 10, n. 3, p. 182–91, 2008.
- KINSEY, D. et al. The psychological impact of overactive bladder: A systematic review. **Journal of Health Psychology**, v. 21, n. 1, p. 69–81, 2016.
- KUMAR, L. et al. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in managing refractory constipation. **Colorectal Disease**, v. 19, n. 1, p. 45–49, 2017.
- KURPAD, R.; KENNELLY, M. J. The evaluation and management of refractory neurogenic overactive bladder topical collection on lower urinary tract symptoms & voiding dysfunction. **Current Urology Reports**, v. 15, n. 10, 2014.
- LACY, B. E. et al. Bowel disorders. **Gastroenterology**, v. 150, n. 6, p. 1393- 1407.e5, 2016.
- LEWIS, S. J.; HEATON, K. W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 32, n. 9, p. 920–924, 1997.
- LIGHTNER, D. J. et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: Aua/sufu guideline amendment 2019. **Journal of Urology**, v. 202, n. 3, p. 558–563, 2019.
- LIMA, C. L. M. et al. Urodynamic alterations in patients with HTLV-1 infection. **International Braz J Urol**, v. 28, n. 5, p. 452–456, 2002.
- MALLMANN, S. et al. Comparison of parasacral transcutaneous electrical stimulation and transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in women with overactive bladder syndrome: A randomized clinical trial. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 250, p. 203–208, 2020.
- MANIVANNAN, A. C. et al. Tumorigenesis and diagnostic practice applied in two

oncogenic viruses: Epstein Barr virus and T-cell lymphotropic virus-1—Mini review.

**Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 142, p. 111974, 2021.

MARQUIS, P. et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 40, n. 5, p. 540–551, 2005.

MARTELLUCCI, J. **Electrical Stimulation for Pelvic Floor Disorders**. Cham: Springer International Publishing, 2015.

MARTIN-LATIL, S. et al. Transcytosis of HTLV-1 across a tight human epithelial barrier and infection of subepithelial dendritic cells. **Blood**, v. 120, n. 3, p. 572–580, 2012.

MARTINEZ, A. P.; AZEVEDO, G. R. DE. Tradução, adaptação cultural e validação de Bristol Stool Form Scale para a população brasileira. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 3, p. 583–589, 2012.

MARTINEZ, M. P.; AL-SALEEM, J.; GREEN, P. L. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. **Retrovirology**, v. 16, n. 1, p. 1–12, 2019.

MATSUO, T. et al. Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy. **LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms**, n. December 2017, p. 15–20, 2018.

MATSUOKA, M.; JEANG, K. T. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 4, p. 270–280, 2007.

MAZUROV, D. et al. Quantitative comparison of HTLV-1 and HIV-1 cell-to-cell infection with new replication dependent vectors. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 2, 2010.

MCGUIRE, E. J. et al. Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. **Journal of Urology**, v. 129, n. 1, p. 78–79, 1983.

MEARIN, F. et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. **Revista Espanola de Enfermedades Digestivas**, v. 108, n. 6, p. 332–363, 2016.

MEEK, P. D. et al. Overactive bladder drugs and constipation: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56, n. 1, p. 7–18, 2 jan. 2011.

MINNI, B. et al. Bladder instability and enuresis treated by acupuncture and electro-therapeutics: early urodynamic observations. **Acupuncture & electro-therapeutics research**, v. 15, n. 1, p. 19–25, 1990.

MOXOTO, I. et al. Perfil sociodemográfico, epidemiológico e comportamental de mulheres



- infectadas pelo HTLV-1 em Salvador-Bahia, uma área endêmica para o HTLV. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 37–41, 2007.
- MURPHY, E. et al. Human t-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica: I. Demographic determinants. **American Journal of Epidemiology**, v. 133, n. 11, p. 1114–1124, 1991.
- MURPHY, E. L. et al. A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica. **International Journal of Epidemiology**, v. 25, n. 5, p. 1083–1089, 1996.
- NAM, E. Y. et al. Electroacupuncture to treat with Overactive Bladder in Postmenopausal Women: Study protocol for a multicenter, randomized, controlled, parallel clinical trial. **Trials**, v. 19, n. 1, p. 1–7, 2018.
- NEJMEDDINE, M.; BANGHAM, C. R. M. The HTLV-1 Virological Synapse. v. 1, p. 1427–1447, 2010.
- OLIVEIRA, P.; DE CASTRO, N. M.; CARVALHO, E. M. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. **Clinics**, v. 62, n. 2, p. 191–196, 2007.
- OLIVEIRA, T. S. S. et al. Prevalence of bowel symptoms in patients infected with human t-lymphotropic type 1 virus. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. 1–6, 2019.
- OSAME, M. et al. HTLV-I ASSOCIATED MYELOPATHY, A NEW CLINICAL ENTITY. **The Lancet**, v. 327, n. 8488, p. 1031–1032, 1 maio 1986.
- OSAME, M. et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: Association with blood transfusion. **Annals of Neurology**, v. 28, n. 1, p. 50–56, 1990.
- PAIS-CORREIA, A. M. et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. **Nature Medicine**, v. 16, n. 1, p. 83–89, 2010.
- PAUWELS, N. et al. The role of neuromodulation in chronic functional constipation: A systematic review. **Acta Gastro-Enterologica Belgica**, v. 84, n. 3, p. 467–476, 2021.
- PERCHER, F. et al. Mother-to-child transmission of HTLV-1 epidemiological aspects, mechanisms and determinants of mother-to-child transmission. **Viruses**, v. 8, n. 2, p. 1–9, 2016.
- PETERS, K. M. et al. Randomized Trial of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Versus Extended-Release Tolterodine: Results From the Overactive Bladder Innovative Therapy Trial. **Journal of Urology**, v. 182, n. 3, p. 1055–1061, 2009.

PETERS, K. M. et al. Randomized Trial of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Versus Sham Efficacy in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: Results From the SUMiT Trial. **Journal of Urology**, v. 183, n. 4, p. 1438–1443, 2010.

PETERS, K. M. et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. **Journal of Urology**, v. 189, n. 6, p. 2194–2201, 2013a.

PETERS, K. M. et al. Sustained therapeutic effects of percutaneous tibial nerve stimulation: 24-month results of the STEP study. **Neurourology and Urodynamics**, v. 32, n. 1, p. 24–29, jan. 2013b.

PEYRONNET, B. et al. A Comprehensive Review of Overactive Bladder Pathophysiology: On the Way to Tailored Treatment(Figure presented.). **European Urology**, v. 75, n. 6, p. 988–1000, 2019.

PINCUS, J. et al. Factors associated with overactive bladder symptom improvement after 1 year of monthly percutaneous tibial nerve stimulation therapy. **Neurourology and Urodynamics**, v. 38, n. 6, p. 1676–1684, 1 ago. 2019.

POIESZ, B. J. et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 77, n. 12 II, p. 7415–7419, 1980.

PROIETTI, A. B. DE F. C. **Cadernos Hemominas - HTLV Volume XVI**. 6.ed. ed. Belo Horizonte: FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 2015., 2015.

QUARESMA, J. A. S. et al. HTLV-1, immune response and autoimmunity. **Viruses**, v. 8, n. 1, p. 2–11, 23 dez. 2015.

RADZISZEWSKI, K. Outcomes of electrical stimulation of the neurogenic bladder: Results of a two-year follow-up study. **NeuroRehabilitation**, v. 32, n. 4, p. 867–873, 2013.

RAHMAN, M.; SIDDIK, A. B. Neuroanatomy, Pontine Micturition Center. **StatPearls**, n. June, p. 2–6, 2020.

RAMÍREZ-GARCÍA, I. et al. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. **Neurourology and Urodynamics**, v. 38, n. 1, p. 261–268, 1 jan. 2019.

RIBAS, J.; GCN, M. Mielopatia associada ao vírus linfotrófico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 4, p. 377–384, 2002.

- RICCI, L. et al. Acupuncture Reflexotherapy in the Treatment of Sensory Urgency That Persists after Transurethral Resection of the Prostate: A Preliminary Report. **Neurourology and Urodynamics**, v. 23, n. 1, p. 58–62, 2004.
- ROBERTS, M. M. Neurophysiology in neurourology. **Muscle and Nerve**, v. 38, n. 1, p. 815–836, 2008.
- ROCHA, P. N. et al. The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HLTV-I) infected patients: A cross sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 7, p. 1–7, 2007.
- ROUCOUX, D. F.; MURPHY, E. L. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. **AIDS reviews**, v. 6, n. 3, p. 144–154, 2004.
- SACCO, E. et al. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. **Open Access Journal of Urology**, v. 2, n. 1, p. 11–24, 2010.
- SACCO, E. Physiopathology of overactive bladder syndrome. **Urologia**, v. 79, n. 1, p. 24–35, 2012.
- SATAKE, M. et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 11, p. 1246–1254, 2016.
- SAÚDE, B. M. DA. **PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009.**  
2009Disponível em: <[http://downloads.esri.com/archydro/archydro/Doc/Overview of Arc Hydro terrain preprocessing workflows.pdf](http://downloads.esri.com/archydro/archydro/Doc/Overview%20of%20Arc%20Hydro%20terrain%20preprocessing%20workflows.pdf)>  
<<https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2017.11.003>>  
<<http://sites.tufts.edu/gis/files/2013/11/Watershed-and-Drainage-Delineation-by-Pour-Point.pdf>>  
<[www](http://www.)>
- SCHNEIDER, M. P. et al. Tibial nerve stimulation for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction: A systematic review. **European Urology**, v. 68, n. 5, p. 859–867, 2015.
- SCHULTZ-LAMPEL, D. et al. Experimental results on mechanisms of action of electrical neuromodulation in chronic urinary retention. **World Journal of Urology**, v. 16, n. 5, p. 301–304, 1998.
- SCHULZ, K. F. et al. CONSORT 2010 Statement : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. 2010.
- SESAB. Escala Visual Analógica-EVA. **Secretaria de Saúde do Estado da Bahia**, p. 2015, 2015.
- SHIN, J. E.; PARK, K. S.; NAM, K. Chronic Functional Constipation. **The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi**, v. 73, n. 2, p. 92–98, 2019.

- SHY, M.; FLETCHER, S. G. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? **Current Bladder Dysfunction Reports**, v. 8, n. 1, p. 45–50, 2013.
- SINGH, J. A.; BANDEWAR, S. V. S.; BUKUSI, E. A. The impact of the COVID-19 pandemic response on other health research. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 98, n. 9, p. 625–631, 2020.
- STENBERG, C. C.; BURNETTE, H. W.; BUNTS, R. C. Electrical stimulation of human neurogenic bladders: experience with 4 patients. **The Journal of urology**, v. 97, n. 1, p. 79–84, 1967.
- STEWART, F. et al. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 12, n. 12, p. CD010098, 9 dez. 2016.
- STOLLER, M. L. Afferent nerve stimulation for pelvic floor dysfunction. **European Urology**, v. 35, n. 16, p. suppl 2, 1999.
- SUNDIN, T.; CARLSSON, C. A.; KOCK, N. G. Detrusor inhibition induced from mechanical stimulation of the anal region and from electrical stimulation of pudendal nerve afferents. An experimental study in cats. **Investigative urology**, v. 11, n. 5, p. 374–378, mar. 1974.
- SURBALA, L. et al. Neuromodulation for overactive bladder with transcutaneous electrical nerve stimulation in adults - A randomized clinical study. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 5, n. 4, p. B671–B679, 2014.
- SYAN, R.; ZHANG, C. A.; ENEMCHUKWU, E. A. Racial and Socioeconomic Factors Influence Utilization of Advanced Therapies in Commercially Insured OAB Patients: An Analysis of Over 800,000 OAB Patients. **Urology**, v. 142, p. 81–86, 2020.
- TAKAHASHI, K. et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. **International Journal of Cancer**, v. 49, n. 5, p. 673–677, 1991.
- TAVAKKOLI, M. et al. Relationship between clinical and urodynamic findings in HTLV-1-infected patients with HAM/TSP. **Nephro-Urology Monthly**, v. 11, n. 2, p. 8–11, 2019.
- TAYYEB, M.; TADI, P. **Neurogenic Bladder**. [s.l.: s.n.]. v. 4
- THORSTENSSON, R.; ALBERT, J.; ANDERSSON, S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. **Transfusion**, v. 42, n. 6, p. 780–791, 2002.
- THÜROFF, J. W. et al. EAU guidelines on urinary incontinence. **European Urology**, v. 59, n. 3, p. 387–400, 2011.

- TUDOR, K. I. et al. Outcomes following percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) treatment for neurogenic and idiopathic overactive bladder. **Clinical Autonomic Research**, v. 30, n. 1, p. 61–67, 2020.
- TUTTLE, K. R. Impact of the COVID-19 pandemic on clinical research. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 10, p. 562–564, 2020.
- UCHIYAMA, T. et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. **Blood**, v. 50, n. 3, p. 481–492, 1 set. 1977.
- UCHIYAMA, T. Human T Cell Leukemia Virus Type I (Htlv-I) and Human Diseases. **Annual Review of Immunology**, v. 15, n. 1, p. 15–37, 1997.
- VAN BALKEN, M. R. et al. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. **Journal of Urology**, v. 166, n. 3, p. 914–918, 2001.
- VAN PROOYEN, N. et al. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 48, p. 20738–20743, 2010.
- VANDONINCK, V. et al. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder: Urodynamic data. **Neurourology and Urodynamics**, v. 22, n. 3, p. 227–232, 2003.
- VEIGA, M. L. et al. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. **Journal of Pediatric Urology**, v. 12, n. 6, p. 396.e1-396.e6, 2016.
- VERDONCK, K. et al. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. **Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 4, p. 266–281, 2007.
- WANG, M. et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. **International Urogynecology Journal**, v. 31, n. 12, p. 2457–2471, 2020.
- WELK, B.; MCKIBBON, M. A randomized, controlled trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat overactive bladder and neurogenic bladder patients. **Canadian Urological Association Journal**, v. 14, n. 7, p. 297–303, 2020.
- WEN, Q. et al. Effect of electroacupuncture versus solifenacin for moderate and severe overactive bladder: a multi-centre, randomized controlled trial study protocol. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, p. 224, 2020.
- WHITE, N.; IGLESIA, C. B. Overactive Bladder. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 59–68, 2016.
- WIKTOR, S. Z. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I

associated with prolonged breast-feeding. **Journal of human virology**, v. 1, n. 1, p. 37–44, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR THE WESTERN PACIFIC. Report of the scientific group on HTLV-1 infections and associated diseases.

**Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific**, p. 18, 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human T lymphotropic virus type I, HTLV-I MALADIES À VIRUS Virus T-lymphotrope humain type I, HTLV-I. **Weekly**

**Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire**, v. 64, n. (49), p. 382–383, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Human T-Lymphotropic Virus Type 1: Technical Report**. [s.l: s.n.].

YAMASHIRO, J. **Eficácia dos medicamentos imunomoduladores no tratamento da mielopatia associada ao HTLV-1 / paraparesia espástica Segurado**. [s.l.] Universidade de São Paulo - USP, 2013.

YIANNAKOU, Y. et al. The PAC-SYM questionnaire for chronic constipation: defining the minimal important difference. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 11–12, p. 1103–1111, 2017.

YOSHIDA, M.; MIYOSHI, I.; HINUMA, Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 79, n. 6 I, p. 2031–2035, 1982.

ZHAO, Y. et al. Electroacupuncture for Women with Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology**, v. 33, n. 3, p. 1–19, 2020.

ZON, L. et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Cancer Research. **Cancer cell**, v. 38, n. 5, p. 591–593, 9 nov. 2020.

ZONIĆ-IMAMOVIĆ, M. et al. Effects of Treating an Overactive Urinary Bladder in Patients with Multiple Sclerosis. **Acta medica academica**, v. 48, n. 3, p. 271–277, 2019.

## 9 APÊNDICE

### APÊNDICE A - Ficha de avaliação - Questionário Estruturado

#### Ficha Avaliação

Nome \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_ Sexo ( ) M ( ) F

Endereço: \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_ DN \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Peso \_\_\_\_ Altura \_\_\_\_ Prega cutânea \_\_\_\_

Anos de Estudo \_\_\_\_\_

Profissão \_\_\_\_\_ Ocupação \_\_\_\_\_

4. Alfabetizado (1) sim (2) não

Situação Conjugal: (1) solteiro (2) união estável (3) separado/divorciado (4) viúvo

Cor Pele: (1) branca (2) negra (3) mulato (4) amarela (5) Outro \_\_\_\_\_

7. Nível Escolaridade \_\_\_\_\_ 9.

11. Renda Familiar Mensal (salário): \_\_\_\_\_

Randomizado (eletroestimulacao): ( ) Percutânea ( ) Transcutânea

#### Sintomas urinários

Frequência: ( ) normal ( ) não normal: ( ) < 3x/dia ( ) 3 -5x/dia ( ) 5-8 x/dia ( ) > 8x/dia

Urgência ( ) diária ( ) < 3x/dia ( ) 3 -5x/dia ( ) 5-8 x/dia ( ) > 8x/dia

Urgincontinencia ( ) não ( ) sim : ( ) < 3x/dia ( ) 3 -5x/dia ( ) 5-8 x/dia ( ) > 8x/dia

Noctúria ( ) não ( ) sim : ( ) < 3x/noite ( ) 3 -5x/noite ( ) 5-8 x/noite ( ) > 8x/noite

Enurese noturna ( ) não ( ) sim

Incontinência aos esforços ( ) não ( ) sim : ( ) < 3x/dia ( ) 3 -5x/dia ( ) 5-8 x/dia ( ) > 8x/dia

Dor em região hipogástrica ( ) não ( ) sim

Infecção urinaria ( ) não ( ) sim: repetição ( ) não ( ) sim

Tratamento prévio de BH ( ) não ( ) sim : Qual \_\_\_\_\_ Suspendeu ( ) não ( ) sim  
Efeitos colaterais \_\_\_\_\_

Estudo Urodinâmico

Urofluxometria Livre

Diurese espontânea ( ) não ( ) sim

Volume urinado \_\_\_\_

Tempo miccional (s) \_\_\_\_ Curva:( ) sino ( ) interrompida ( ) Achatada ( ) staccato

Fluxo máximo - QMax (mL/s) \_\_\_\_\_ Fluxo médio (mL/s) \_\_\_\_\_

Cistometria

1º Desejo Miccional (mL) \_\_\_\_ Capacidade Cistométrica Máxima – CCM (mL) \_\_\_\_

Sensibilidade ( ) normal ( ) diminuída ( ) aumentada

Complacência ( ) normal ( ) diminuída ( ) aumentada

Contrações não inibidas - CNI ( ) não ( ) sim

Perda Urinaria ao esforço ( ) não ( ) sim Perda Urinaria na CNI ( ) não ( ) sim

Pressão (cmH20) na CCM \_\_\_\_\_

Estudo Fluxo x Pressão

Volume urinado (mL) \_\_\_\_ Volume residual (mL) \_\_\_\_\_

QMax (mL/s) \_\_\_\_\_ Fluxo médio (mL/s) \_\_\_\_\_

Pressão detrusora QMax (cmH20) \_\_\_\_\_ Curva:( ) sino ( ) interrompida ( ) Achatada ( ) staccato

Incoordenação vesico-esfincteriana ( ) não ( ) sim

Sintomas intestinais

( ) evacuação normal ( ) constipação ( ) escape fecal ( ) uso de laxantes

Questionários Pré Tratamento

OAB – Q (escore) inicial

Sintomas miccionais: \_\_\_\_\_

Preocupação \_\_\_\_ / Enfrentamento \_\_\_\_ / Sono \_\_\_\_ / Social \_\_\_\_ / Total \_\_\_\_

DIÁRIO MICCIONAL

Pré-tratamento - Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

No mínimo de micções por dia \_\_\_\_\_

No médio de micções por dia \_\_\_\_\_

Capacidade máxima da bexiga \_\_\_\_\_



Capacidade média da bexiga \_\_\_\_\_

Episódios de enurese noturna \_\_\_\_\_

No de episódios de incontinência \_\_\_\_\_

Pós-tratamento - Data \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

No mínimo de micções por dia \_\_\_\_\_

No médio de micções por dia \_\_\_\_\_

Capacidade máxima da bexiga \_\_\_\_\_

Capacidade média da bexiga \_\_\_\_\_

Episódios de enurese noturna \_\_\_\_\_

No de episódios de incontinência \_\_\_\_\_

Tipo de fezes (Escala de Bristol) ( ) Tipo 1 ( ) Tipo 2 ( ) Tipo 3 ( ) Tipo 4 ( ) Tipo

5 ( ) Tipo 6 ( ) Tipo 7

ROMA III: **Constipação funcional ( ) não ( ) sim**

Os critérios\* diagnósticos devem incluir:

1. Dois ou mais dos seguintes:
  - a. Esforço evacuatório durante pelo menos 25% das defecações;
  - b. Fezes grumosas ou duras em pelo menos 25% das defecações;
  - c. Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das defecações;
  - d. Sensação de obstrução/bloqueio anorretal das fezes em pelo menos 25% das defecações;
  - e. Manobras manuais para facilitar pelo menos 25% das defecações (por exemplo, evacuação com ajuda digital, apoio do assoalho pélvico);
  - f. Menos de três evacuações por semana.
2. Fezes moles estão raramente presentes sem o uso de laxantes;
3. Critérios insuficientes para SII.

\* Critérios preenchidos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

PAC – SYM \_\_\_\_\_

PAC – QOL \_\_\_\_\_

EDSS ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2

GAD – 7 \_\_\_\_\_

Questionário a cada 4 semanas

Etapa 1

OAB – Q (escore) inicial

Sintomas miccionais: \_\_\_\_\_

Preocupação \_\_\_\_\_ / Enfrentamento \_\_\_\_ / Sono \_\_\_\_\_ / Social \_\_\_\_ / Total \_\_\_\_

Etapa 2

OAB – Q (escore) inicial

Sintomas miccionais: \_\_\_\_\_

Preocupação \_\_\_\_\_ / Enfrentamento \_\_\_\_ / Sono \_\_\_\_\_ / Social \_\_\_\_ / Total \_\_\_\_

Etapa 3

OAB – Q (escore) inicial

Sintomas miccionais: \_\_\_\_\_

Preocupação \_\_\_\_\_ / Enfrentamento \_\_\_\_ / Sono \_\_\_\_\_ / Social \_\_\_\_ / Total \_\_\_\_

Etapa 4

OAB – Q (escore) inicial

Sintomas miccionais: \_\_\_\_\_

Preocupação \_\_\_\_\_ / Enfrentamento \_\_\_\_ / Sono \_\_\_\_\_ / Social \_\_\_\_ / Total \_\_\_\_

Etapa 5

OAB – Q (escore) inicial

Sintomas miccionais: \_\_\_\_\_

Preocupação \_\_\_\_\_ / Enfrentamento \_\_\_\_ / Sono \_\_\_\_\_ / Social \_\_\_\_ / Total \_\_\_\_

Término do tratamento

Sintomas urinários

Frequência: ( ) normal ( ) não normal: ( ) < 3x/dia ( ) 3 -5x/dia ( ) 5-8 x/dia ( ) > 8x/dia

Urgência ( ) diária ( ) < 3x/dia ( ) 3 -5x/dia ( ) 5-8 x/dia ( ) > 8x/dia

Urgincontinencia ( ) não ( ) sim : ( ) < 3x/dia ( ) 3 -5x/dia ( ) 5-8 x/dia ( ) > 8x/dia

Noctúria ( ) não ( ) sim : ( ) < 3x/noite ( ) 3 -5x/noite ( ) 5-8 x/noite ( ) > 8x/noite

Enurese noturna ( ) não ( ) sim

Incontinência aos esforços ( ) não ( ) sim : ( ) < 3x/dia ( ) 3 -5x/dia ( ) 5-8 x/dia ( ) > 8x/dia

Dor em região hipogástrica ( ) não ( ) sim

Estudo Urodinâmico

Urofluxometria Livre

Diurese espontânea ( ) não ( ) sim

Volume urinado \_\_\_\_

Tempo miccional (s) \_\_\_\_ Curva:( ) sino ( ) interrompida ( ) Achatada ( ) staccato

Fluxo máximo - QMax (mL/s) \_\_\_\_\_ Fluxo médio (mL/s) \_\_\_\_\_

Cistometria

1º Desejo Miccional (mL) \_\_\_\_\_ Capacidade Cistométrica Máxima – CCM (mL) \_\_\_\_

Sensibilidade ( ) normal ( ) diminuída ( ) aumentada

Complacência ( ) normal ( ) diminuída ( ) aumentada

Contrações não inibidas - CNI ( ) não ( ) sim

Perda Urinaria ao esforço ( ) não ( ) sim Perda Urinaria na CNI ( ) não ( ) sim

Pressão (cmH20) na CCM \_\_\_\_\_

Estudo Fluxo x Pressão

Volume urinado (mL) \_\_\_\_ Volume residual (mL) \_\_\_\_

QMax (mL/s) \_\_\_\_\_ Fluxo médio (mL/s) \_\_\_\_\_

Pressão detrusora QMax (cmH20) \_\_\_\_\_ Curva:( ) sino ( ) interrompida ( ) Achatada ( ) staccato

Incoordenação vesico-esfincteriana ( ) não ( ) sim

Questionários Pós Tratamento

OAB – Q (escore) inicial

Sintomas miccionais: \_\_\_\_\_

Preocupação \_\_\_\_ / Enfrentamento \_\_\_\_ / Sono \_\_\_\_ / Social \_\_\_\_ / Total \_\_\_\_

## DIÁRIO MICCIONAL

Pré-tratamento - Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

No mínimo de micções por dia \_\_\_\_\_

No médio de micções por dia \_\_\_\_\_

Capacidade máxima da bexiga \_\_\_\_\_

Capacidade média da bexiga \_\_\_\_\_

Episódios de enurese noturna \_\_\_\_\_

No de episódios de incontinência \_\_\_\_\_

Pós-tratamento - Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

No mínimo de micções por dia \_\_\_\_\_

No médio de micções por dia \_\_\_\_\_

Capacidade máxima da bexiga \_\_\_\_\_

Capacidade média da bexiga \_\_\_\_\_

Episódios de enurese noturna \_\_\_\_\_

No de episódios de incontinência \_\_\_\_\_

Tipo de fezes (Escala de Bristol) ( ) Tipo 1 ( ) Tipo 2 ( ) Tipo 3 ( ) Tipo 4 ( ) Tipo

5 ( ) Tipo 6 ( ) Tipo 7

ROMA IV: **Constipação funcional ( ) não ( ) sim**

Os critérios\* diagnósticos devem incluir:

1. Dois ou mais dos seguintes:
  - a. Esforço evacuatório durante pelo menos 25% das defecações;
  - b. Fezes grumosas ou duras em pelo menos 25% das defecações;
  - c. Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das defecações;
  - d. Sensação de obstrução/bloqueio anorretal das fezes em pelo menos 25% das defecações;
  - e. Manobras manuais para facilitar pelo menos 25% das defecações (por exemplo,

- evacuação com ajuda digital, apoio do assoalho pélvico);
- f. Menos de três evacuações por semana.
2. Fezes moles estão raramente presentes sem o uso de laxantes;
3. Critérios insuficientes para SII.

\* Critérios preenchidos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.

PAC – SYM \_\_\_\_\_

PAC – QOL \_\_\_\_\_

## 10 ANEXOS

## ANEXO A - OAB-V8

**OAB Awareness Tool**  
**INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DA BEXIGA**  
**HIPERATIVA**

**(Brazilian Portuguese version of the OAB Awareness Tool)**

As perguntas abaixo são sobre o quanto você tem sido incomodado/a por alguns sintomas de bexiga. Algumas pessoas são incomodadas por sintomas de bexiga e podem não se dar conta de que existem tratamentos para seus sintomas. *Por favor, faça um "X" no número da resposta que melhor descreve o quanto você tem sido incomodado/a por cada sintoma. Some o valor de todas suas respostas para obter o seu resultado e anote-o no quadrado abaixo.*

O quanto você tem sido incomodado (a) por ...	Incomoda Nem um pouco	Incomoda Quase nada	Incomoda Um pouco	Incomoda Bastante
1. Urinar frequentemente durante o dia?	0	1	2	3
2. Uma vontade urgente e desconfortável de urinar?	0	1	2	3
3. Uma vontade repentina e urgente de urinar com pouco ou nenhum aviso prévio?	0	1	2	3
4. Perdas acidentais de pequenas quantidades de urina?	0	1	2	3
5. Ter que levantar durante a noite para urinar?	0	1	2	3
6. Acordar durante a noite porque você teve que urinar?	0	1	2	3

7. Uma vontade incontrolável e urgente de urinar?	0	1	2	3
8. Perda de urina associada a uma forte vontade de urinar?	0	1	2	3

**Por favor, some o valor de suas respostas às perguntas acima.**

--	--

Por favor, entregue esta folha ao seu médico na hora da consulta.

Iniciais do/a entrevistado/a: \_\_\_\_\_

Entrevistado/a n° \_\_\_\_\_

ANEXO B - OAB-q

### Questionário sobre Bexiga Hiperativa

Este questionário quer saber o quanto você foi incomodado/a por determinados sintomas da bexiga durante as últimas 4 semanas. Por favor, faça um “X” no quadrado da resposta que melhor descreve o quanto você foi incomodado/a por cada sintoma durante as últimas 4 semanas. Não há respostas certas ou erradas. Por favor, responda a todas as perguntas.

Durante as últimas 4 semanas, o quanto você foi incomodado/a por ...	Incomodou Nem um pouco	Incomodou Quase nada	Incomodou Um pouco	Incomodou Bastante
1. Urinar frequentemente durante o dia?	1	2	3	4
2. Uma vontade urgente e desconfortável de urinar?	1	2	3	4
3. Uma vontade repentina e urgente de urinar com pouco ou nenhum aviso prévio?	1	2	3	4
4. Perdas acidentais de pequenas	1	2	3	4

quantidades de urina?	1	2	3	4
5. Ter que levantar durante a noite para urinar?	1	2	3	4
6. Acordar durante a noite porque você teve que urinar?	1	2	3	4
7. Uma vontade incontrolável e urgente de urinar?	1	2	3	4
8. Perda de urina associada a uma forte vontade de urinar?	1	2	3	4

As perguntas acima são sobre o incômodo causado por certos sintomas de bexiga. Nas próximas perguntas, por favor, pense em seus sintomas de bexiga das últimas 4 semanas e em como estes sintomas afetaram sua vida. Por favor, responda a cada pergunta sobre com que frequência você se sentiu desta forma, da melhor maneira que puder. Por favor, a cada pergunta, faça um “X” no quadrado

*Brazilian Portuguese OAB-q, ver 1.0, 2004* 1 Iniciais do/a entrevistado/a: \_\_\_\_\_

Entrevistado/a n° \_\_\_\_\_

**Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de bexiga...**

	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes
9. Fizeram você planejar cuidadosamente seus trajetos diários?	1	2	3	4
10. Fizeram você se sentir mole ou	1	2	3	4



sonolento/a durante o dia?				
11. Fizeram você ficar no lugar mais próximo do banheiro quando você foi a locais públicos?	1	2	3	4
12. Causaram-lhe sofrimento ou angústia?	1	2	3	4
13. Aborreceram você?	1	2	3	4
14. Fizeram você se sentir como se houvesse alguma coisa errada com você?	1	2	3	4
15. Interferiram em sua capacidade de ter uma boa noite de sono?	1	2	3	4
16. Fizeram você diminuir suas atividades físicas (exercícios, esportes, etc.)?	1	2	3	4
17. Impediram você de se sentir descansado/a ao acordar pela manhã?	1	2	3	4
18. Aborreceram sua família e seus amigos?	1	2	3	4
19. Fizeram você se sentir ansioso/a ou preocupado/a?	1	2	3	4
20. Fizeram você ficar em casa mais do que você gostaria?	1	2	3	4

21. Fizeram você adaptar seus planos de viagem e de seus trajetos diários para estar sempre perto de um banheiro?	1	2	3	4
22. Fizeram você evitar atividades em que não há banheiro por perto (por exemplo: passeios a pé, corridas, longas caminhadas)?	1	2	3	4

As perguntas acima são sobre o incômodo causado por certos sintomas de bexiga. Nas próximas perguntas, por favor, pense em seus sintomas de bexiga das últimas 4 semanas e em como estes sintomas afetaram sua vida. Por favor, responda a cada pergunta sobre com que frequência você se sentiu desta forma, da melhor maneira que puder. Por favor, a cada pergunta, faça um “X” no quadrado *Brazilian Portuguese OAB-q*, ver 1.0, 2004

1 Iniciais do/a entrevistado/a: \_\_\_\_\_ Entrevistado/a n° \_\_\_\_\_

*Brazilian Portuguese OAB-q*, ver 1.0, 2004 2 Iniciais do/a entrevistado/a: \_\_\_\_\_ Entrevistado/a n° \_\_\_\_\_

**Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de bexiga...**

	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes
23. Fizeram você se sentir irritado/a ou aborrecido/a por causa do tempo que você passou no banheiro?	1	2	3	4
24. Acordaram você durante o sono?	1	2	3	4
25. Deixaram você preocupado/a com o cheiro ou a higiene?	1	2	3	4

26. Fizeram você se sentir pouco à vontade ao viajar com outras pessoas, pela necessidade de parar para ir ao banheiro?	1	2	3	4
27. Afetaram seu relacionamento com sua família e seus amigos?	1	2	3	4
28. Fizeram você diminuir suas participações em reuniões sociais como festas ou visitas a sua família ou a amigos?	1	2	3	4
29. Fizeram você se sentir constrangido/a?	1	2	3	4
30. Impediram você de dormir o tanto que você precisava?	1	2	3	4
31. Fizeram você ter problemas com seu/sua parceiro/parceira ou esposo/a?	1	2	3	4
32. Fizeram você planejar suas atividades com mais cuidado?	1	2	3	4
33. Fizeram você localizar o banheiro mais próximo assim que chegava a um lugar onde nunca tinha estado?	1	2	3	4



### Scoring Manual for the OAB-q

To calculate a symptom severity score, create a summed score from the listed items and use the formula below the table to transform the value. This will provide symptom scores where higher score values are indicative of greater symptom severity or bother and lower scores indicate minimal symptom severity.

Scale	Sum Item Values	Lowest and Highest Possible Raw Scores	Possible Raw Score Range
Symptom Severity	1 - 8	8,48	40

Transformation for Symptom Severity raw scores ONLY:

$$\text{Transformed Score} = \frac{(\text{Actual raw score} - \text{lowest possible raw score})}{\text{Possible raw score range}} \times 100$$

For the HRQL subscales (coping, concern, sleep, and social), create summed scores of the listed items for each individual subscale. To calculate the HRQL total score, sum the value of each individual subscale (do not sum all the individual items). Use the formula below the table to transform all values. Higher scores will be indicative of better HRQL.

Scale	Sum Item Values	Lowest and Highest Possible Raw Scores	Possible Raw Score Range
Coping	9+11+16+21+22+26+32+33	8,48	40
Concern	12+13+14+19+23+25+29	7,42	35
Sleep	10+15+17+24+30	5,30	25
Social	18+20+27+28+31	5,30	25
HRQL Total	Sum of HRQL subscales (not individual items)	25, 150	125

Formula for transformation of HRQL raw scores:

$$\text{Transformed Score} = \frac{(\text{Highest possible score} - \text{Actual raw score})}{\text{Possible raw score range}} \times 100$$

#### Missing Items

For the subscale analyses, if < 50% of the scale items are missing, the scale should be retained with the mean scale score of the items present used to impute a score for the missing items. If ≥ 50% of the items are missing, no scale score should be calculated, the subscale score should be considered missing. If a subscale score is missing, the HRQL Total score cannot be calculated

## AVALIAÇÃO DA PRISÃO DE VENTRE DO PACIENTE

Este questionário indaga sobre sua prisão de ventre nas **últimas 2 semanas**. Responda cada pergunta de acordo com seus sintomas, o mais próximo possível da realidade. Não existem respostas certas ou erradas.

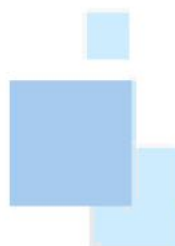
Por favor, **avalie a intensidade** de cada um dos sintomas descritos abaixo nas **últimas 2 semanas**.

Se você não teve este sintoma nas últimas 2 semanas, marque 0. Se o sintoma lhe pareceu fraco, marque 1. Se o sintoma lhe pareceu moderado, marque 2. Se o sintoma lhe pareceu forte, marque 3. Se o sintoma lhe pareceu muito forte, marque 4. Por favor, se certifique de que respondeu a todas as perguntas.

Avalie a intensidade de cada um destes sintomas nas últimas 2 semanas.	A u s e n t e 0	F r a c o 1	M o d e r a d o 2	F o r t e 3	M u i t o f o r t e 4
1. Sensação desagradável em sua barriga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Dor em sua barriga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Barriga inchada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Dor de estômago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Evacuação dolorida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ardência no ânus durante ou após a evacuação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sangramento ou ferimento do ânus durante ou após a evacuação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Evacuação incompleta, como se você não tivesse evacuado tudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Evacuação com fezes muito duras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Evacuação em pedaços de fezes muito pequenos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Necessidade de fazer força ou espremer ao tentar evacuar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Sensação de querer evacuar, mas não conseguir (alarme falso)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**PAC-SYM**  
Patient-Assessment of  
Constipation Symptoms



**Information booklet**

**1<sup>st</sup> Edition**  
**March 2007**

**Mapi Research Trust**



## 5. SCORING INSTRUCTIONS

### 5.1 Domains and Clusters

Domains	Number of Items	Cluster of Items	Item reversion	Direction of Domains
Abdominal symptoms	4	1 to 4	No	Lower score=less symptom severity
Rectal symptoms	3	5 to 7	No	Lower score=less symptom severity
Stool symptoms	5	8 to 12	No	Lower score=less symptom severity

### 5.2 Scoring of domains

<b>Item scaling</b>	5-point Likert Scale: items are scored from 0 (absent) to 4 (very severe)
<b>Weighting of items</b>	All items are given equal weight
<b>Range of scores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subscale scores vary from 0 (absent) to 4 (very severe)</li> <li>- The total score varies from 0 (absent) to 4 (very severe)</li> </ul>
<b>Scoring Procedure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subscale scores: scores for the total number of non-missing items within the subscale are summed and divided by the total number of non-missing items for that subscale</li> <li>- Total score: the scores of non-missing items within the instrument are summed and divided by the total number of non-missing items</li> </ul>
<b>Interpretation and Analysis of missing data</b>	There is no specific procedure for missing data



### 5.3 Interpretation of High and Low scores

Scale	Number of items	Meaning of scores	
		Low	High
Abdominal symptoms	1	0= "Absence of discomfort in my abdomen"	4= "Very severe discomfort in my abdomen"
	2	0= "Absence of pain in my abdomen"	4= "Very severe pain in my abdomen"
	3	0= "Absence of bloating in my abdomen"	4= "Very severe bloating in my abdomen"
	4	0= "Absence of stomach cramps"	4= "Very severe stomach cramps"
Rectal symptoms	5	0= "Absence of painful bowel movements"	4= "Very severe painful bowel movements"
	6	0= "Absence of rectal burning during or after a bowel movement"	4= "Very severe rectal burning during or after a bowel movement"
	7	0= "Absence of rectal bleeding or tearing during or after a bowel movement"	4= "Very severe rectal bleeding or tearing during or after a bowel movement"
Stool symptoms	8	0= "Absence of incomplete bowel movement, like you didn't "finish" "	4= "Very severe incomplete bowel movement, like you didn't "finish" "
	9	0= "Absence of bowel movements that were too hard"	4= "Very severe bowel movements that were too hard"
	10	0= "Absence of bowel movements that were too small"	4= "Very severe bowel movements that were too small"
	11	0= "Absence of straining or squeezing to try to pass bowel movements"	4= "Very severe straining or squeezing to try to pass bowel movements"
	12	0= "Absence of feeling like you had to pass a bowel movement but you couldn't (false alarm)"	4= "Very severe feeling like you had to pass a bowel movement but you couldn't (false alarm)"

## 7. DATA ANALYSIS AND INTERPRETATION

---

### 7.1 Cumulative Distribution Function

N/A

### 7.2 Minimal Clinical Important Difference (MCID)

(Frank L, 1999)

#### **Population**

The MCID was estimated in the same population as the one used to estimate responsiveness of the PAC-SYM (See **Erreur! Source du renvoi introuvable.**Erreur! Source du renvoi introuvable. p. **Erreur! Signet non défini.**)

#### **Method used**

The MCID was calculated using anchor-based method. Only clinically meaningful improvement was estimated.

Patients rated the change in severity of their constipation on a 7-point scale (very much improved to very much worsened) at the final follow-up (week 6). The change in PAC-SYM score was calculated between baseline and final follow-up.

#### **Results**

For the 61 subjects who rated themselves as "very much improved", the mean score change was 1.27. The 85 subjects rating themselves as "much improved" had a mean score change of 0.91 whereas the 34 subjects rating themselves as "minimally improved" had a mean change of 0.45.

These results indicate that score changes of approximately half a point (10% of the score range) correspond to minimal clinical improvement, and changes of about 1 point correspond to moderate clinical improvement.



## PAC-QOL ©

## AVALIAÇÃO DA PRISÃO DE VENTRE DO PACIENTE

As perguntas abaixo têm por objetivo medir o impacto que a prisão de ventre teve em seu dia a dia **durante as últimas 2 semanas**. Por favor, para cada pergunta faça um **X** no quadradinho da resposta adequada.

As perguntas abaixo indagam sobre a <u>intensidade</u> de seus sintomas. Até que ponto, nas últimas 2 semanas...	N e m u m p o u c o 0	U m p o u c o 1	M o d e r a d a m e n t e 2	B a s t a n t e 3	E x t r e m a m e n t e 4
1. você se sentiu inchado(a) a ponto de pensar que iria explodir?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. você se sentiu pesado(a) devido à sua prisão de ventre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

As próximas perguntas indagam sobre o efeito da prisão de ventre em seu <u>dia a dia</u> . O quanto, nas últimas 2 semanas...	E m n e n h u m m o m e n t o	P o u c a s v e z e s 1	A l g u m a s v e z e s 2	N a m a i o r p a r t e d o t	O t e m p o t o d o 4
---	---	--	---	---	---

	<b>0</b>			<b>e m p o 3</b>	
3. você não se sentiu muito bem fisicamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. você sentiu necessidade de evacuar, mas não conseguiu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. você tem se sentido pouco à vontade ao estar com outras pessoas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. você tem comido cada vez menos pelo fato de não conseguir evacuar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

As próximas perguntas indagam sobre o efeito da prisão de ventre em seu <u>dia a dia</u> . Até que ponto, nas últimas 2 semanas...	N e m u m p o u c o 0	U m p o u c o 1	M o d e r a d a m e n t e 2	B a s t a n t e 3	E x t r e m a - m e n t e 4
7. você precisou ter cuidados com relação ao que você come?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. seu apetite diminuiu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. você tem estado preocupado(a) por não ter podido escolher o que comer (por exemplo, em casa de amigos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. você tem se sentido sem graça por ficar muito tempo no banheiro quando está fora de casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. você tem se sentido sem graça por ter que ir ao banheiro muitas vezes quando está fora de casa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. você tem estado preocupado(a) por ter que mudar sua rotina diária (por exemplo, ao viajar, ao ficar fora de casa)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

As perguntas abaixo indagam sobre <u>como você se sente</u> . O	E m n	P o u	A l g	N a m	O t e
---	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

quanto, nas últimas 2 semanas...	e n h u m m o m e n t o 0	c a s v e z e s  1	u m a s v e z e s  2	a i o r p a r t e d o t e m p o 3	m p o t o d o  4
13. você se sentiu irritado(a) devido ao seu estado? 14. você se sentiu chateado(a) com o seu estado? 15. você não conseguiu parar de pensar no seu estado? 16. você se sentiu estressado(a) com o seu estado? 17. você tem se sentido sem ânimo devido ao seu estado? 18. você sentiu que sua situação estava sob controle?	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
<b>As perguntas abaixo indagam sobre <u>como</u> você se sente. Até que ponto, nas últimas 2 semanas...</b>	<b>N e m u m p o u c o  0</b>	<b>U m p o u c o  1</b>	<b>M o d e r a d a m e</b>	<b>B a s t a n t e  3</b>	<b>E x t r e m a - m e</b>

	0		n t e 2		n t e 4
19. você tem estado preocupado(a) pelo fato de não saber quando você conseguirá evacuar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. você tem estado preocupado(a) pelo fato de não conseguir evacuar quando você precisa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. você tem estado cada vez mais aborrecido(a) pelo fato de não conseguir evacuar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>As perguntas abaixo indagam sobre <u>sua vida com prisão de ventre</u>. O quanto, nas últimas 2 semanas...</b>	<b>E m n e n h u m m o m e n t o 0</b>	<b>P o u c a s v e z e s 1</b>	<b>A l g u m a s v e z e s 2</b>	<b>N a m a i o r p a r t e d o t e m p o 3</b>	<b>O t e m p o t o d o 4</b>
22. você tem ficado com medo de que seu estado piore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. você sentiu que seu corpo não está funcionando bem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. você tem evacuado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



menos vezes do que você gostaria?					
<b>As perguntas abaixo indagam sobre <u>o quanto</u> você tem estado <u>satisfeito(a)</u>. Até que ponto, nas últimas 2 semanas...</b>	<b>N e m u m p o u c o 0</b>	<b>U m p o u c o 1</b>	<b>M o d e r a d a m e n t e 2</b>	<b>B a s t a n t e 3</b>	<b>E x t r e m a m e n t e 4</b>
25. você tem estado satisfeito(a) com o número de vezes que você evacua?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. você tem estado satisfeito(a) com a regularidade com que você evacua?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. você tem estado satisfeito(a) com o funcionamento do seu intestino?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. você tem estado satisfeito(a) com o seu tratamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**ANEXO G - Manual PAC-QOL**

**PAC-QOL**  
Patient-Assessment of  
Constipation Quality of  
Life questionnaire



**Information booklet**

1<sup>st</sup> Edition  
September 2006

**Mapi Research Trust**

## 5. SCORING INSTRUCTIONS

### 5.1 Domains and Clusters:

Domains	Number of Items	Cluster of Items	Item reversion	Direction of Domains
Physical discomfort	4	1-4	No	Lower score = better QOL
Psychosocial discomfort	8	5-12	No	Lower score = better QOL
Worries and concerns	11	13-23	Item 18	Lower score = better QOL
Satisfaction	5	24-28	Items 25-28	Lower score = better QOL

### 5.2 Scoring of domains

<b>Item scaling</b>	5-point Likert Scale: items are scored from 0 "Not at all"/"None of the time" to 4 "Extremely" / "All of the time"
<b>Weighting of items</b>	All items are given equal weight
<b>Range of scores</b>	Worries and concerns: 0-4 Physical discomfort: 0-4 Psychosocial discomfort: 0-4 Satisfaction: 0-4 Total score: 0-4
<b>Scoring Procedure</b>	Scores of items 18 and 25 to 28 are reversed. Scale scores are then computed as the average item response within the scale. Overall score is computed as the average scale scores.



<b>Interpretation and Analysis of missing data</b>	The half-scale rule is applied for missing data. The subscale score is calculated using the mean of non-missing items; when more than 50% of items are missing, the score is set to missing. If a subscale score is missing, the PAC-QOL total score is set to missing.
--	--

### 5.3 Interpretation of High and Low scores

Scale	N° of items	Meaning of scores	
		Low	High
Physical discomfort	1	0="I have not at all felt bloated to the point of bursting"	4="I have extremely felt bloated to the point of bursting"
	2	0="I have not at all felt heavy because of my constipation"	4="I have extremely felt heavy because of my constipation"
	3	0="I have none of the time felt any physical discomfort"	4="I have all of the time felt physical discomfort"
	4	0="I have none of the time felt the need to have a bowel movement but not been able to"	4="I have all of the time felt the need to have a bowel movement but not been able to"
Psychosocial discomfort	5	0="I have none of the time been embarrassed to be with other people"	4="I have all of the time been embarrassed to be with other people"
	6	0="I have none of the time been eating less and less because of not being able to have bowel movements"	4="I have all of the time been eating less and less because of not being able to have bowel movements"
	7	0="I have not at all had to be careful about what I eat"	4="I have extremely had to be careful about what I eat"
	8	0="I have not at all had a decreased appetite"	4="I have extremely had a decreased appetite"
	9	0="I have not at all been worried about not being able to choose what I eat"	4="I have extremely been worried about not being able to choose what I eat"

Scale	N° of items	Meaning of scores	
		Low	High
	10	0="I have not at all been embarrassed about staying in the bathroom for so long when I was away from home"	4="I have extremely been embarrassed about staying in the bathroom for so long when I was away from home"
	11	0="I have not at all been embarrassed about having to go to the bathroom for so long when I was away from home"	4="I have extremely been embarrassed about having to go to the bathroom for so long when I was away from home"
	12	0="I have not at all been worried about having to change my daily routine"	4="I have extremely been worried about having to change my daily routine"
Worries and concerns	13	0="I have none of the time felt irritable because of my condition"	4="I have all of the time felt irritable because of my condition"
	14	0="I have none of the time been upset because of my condition"	4="I have all of the time been upset because of my condition"
	15	0="I have none of the time felt obsessed because of my condition"	4="I have all of the time felt obsessed because of my condition"
	16	0="I have none of the time felt stressed because of my condition"	4="I have all of the time felt stressed because of my condition"
	17	0="I have none of the time felt less self-confident because of my condition"	4="I have all of the time felt less self-confident because of my condition"
	18	0="I have all of the time felt in control of my situation"	4="I have none of the time felt in control of my situation"
	19	0="I have not at all been worried about knowing when I am going to be able to have a bowel movement"	4="I have extremely been worried about knowing when I am going to be able to have a bowel movement"
	20	0="I have not at all been worried about not being able to have a bowel movement"	4="I have extremely been worried about not being able to have a bowel movement"

Scale	N° of items	Meaning of scores	
		Low	High
	21	0="I have not at all been increasingly bothered by not being able to have a bowel movement"	4="I have extremely been increasingly bothered by not being able to have a bowel movement"
	22	0="I have not at all been worried that my condition will get worse"	4="I have extremely been worried that my condition will get worse"
	23	0="I have not at all felt that my body was not working properly"	4="I have all of the time felt that my body was not working properly"
Satisfaction	24	0="I have all of the time had fewer bowel movements than I would like"	4="I have none of the time had fewer bowel movements than I would like"
	25	0="I have been extremely satisfied with how often I have bowel movement"	4="I have not at all been satisfied with how often I have bowel movement"
	26	0="I have been extremely satisfied with the regularity of my bowel movement"	4="I have not at all been satisfied with the regularity of my bowel movement"
	27	0="I have been extremely satisfied with the time it takes for food to pass through the intestines"	4="I have not at all been satisfied with the time it takes for food to pass through the intestines"
	28	0="I have been extremely satisfied with my treatment"	4="I have not at all been satisfied with my treatment"

## 7. DATA ANALYSIS AND INTERPRETATION

---

### 7.1 Cumulative Distribution Function

No information found.

### 7.2 Minimal Clinical Important Difference (MCID)

**Population:**

The MID was evaluated using the data of responsiveness study.

**Method used:**

The MID was calculated using anchor-based method. Only patients' rating of constipation improvement was taken into account

**Results:**

Patients who rated themselves as minimally improved reported a half-point change (-.55) on the overall score.

On the basis of this effect size estimates a 0.5 point change is recommended as the minimum important difference (improvement) for the overall PAC-QOL score.