



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

GRADUAÇÃO EM MEDICINA

LUIZ ARTHUR ALCÂNTARA TAVARES

**FATORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES COM HAM/TSP EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM SALVADOR- BAHIA. 2002-2022.**

SALVADOR

2024

LUIZ ARTHUR ALCÂNTARA TAVARES

**FATORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES COM HAM/TSP EM UM CENTRO
DE REFERÊNCIA EM SALVADOR- BAHIA. 2002-2022.**

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

Orientadora: Dra. Adriele Ribeiro Viriato

Salvador

2024

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais Carolina e Marcus pela oportunidade que me deram de seguir essa profissão que decidi por fazer desde a infância e à minha irmã Beatriz. Sem o apoio, incentivo e amor deles, nada seria possível. Além disso, quero agradecer à toda minha família, em especial às minhas avós Célia e Aldis, duas pessoas cujo amor e dedicação foram essenciais para tudo que consegui alcançar na minha vida. Agradeço à minha amiga e dupla nesse trabalho, Laura, que me convidou para participar desse projeto e esteve comigo durante todo o processo. Não posso deixar de agradecer a Carolina, minha grande companheira que, está sempre ao meu lado, seja qual for a situação, me apoiando sempre e me dando as forças que preciso para seguir em frente. Quero agradecer ainda a Dra. Adriele, que fez com que tudo isso pudesse ser possível, ao Dr. Ney que foi um grande facilitador do processo, cuja minha gratidão é enorme, e ao Dr. Juarez, que esteve próximo a mim, especialmente na parte inicial do processo.

RESUMO

Introdução: O vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus oncogênico humano a ser identificado, em 1981. A maioria dos portadores do HTLV-1 permanecem assintomáticos durante toda a vida. Entretanto, aproximadamente 1% desenvolve a mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). A progressão da HAM/TSP varia, de modo que é possível classificar os portadores da doença como, rápidos, lentos e não progressores. Os fatores que influenciam na progressão dessa doença não são bem definidos. Entretanto, é sabido que a idade de início dos sintomas, bem como o sintoma inicial, concentração de marcadores inflamatórios, lesão medular, escalas de IPEC e Osame e tempo para início do tratamento tem relação com o prognóstico do paciente. **Objetivos:** Caracterizar a progressão da disfunção motora em pacientes portadores de HAM/TSP. **Métodos:** Trata-se de um estudo analítico longitudinal com braço único de indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HTLV-1, a partir de dados do prontuário eletrônico no sistema SMART de pacientes acompanhados no CHTLV da EBMSP com HAM/TSP definida. **Resultados:** Tem-se um predomínio de mulheres, alcançando 78,7% dos indivíduos. Em média, a idade do diagnóstico foi de 49,6 anos (DP de 12,5), variando de 15 a 70 anos, com mediana de 52 anos. O tempo médio entre o início dos sintomas apresentados pelos pacientes e o diagnóstico de HAM/TSP foi de 5,3 anos (DP de 5,0 anos). Dentre os 48 sintomas pesquisados nos prontuários, os mais frequentes foram: hiperreflexia em MMII (93,6%); sinal de Babinski (89,4%) e ainda a dificuldade de deambular (85,1%). A presença de sintomas urinários também foi significativa com destaque para urgência miccional (55,3%) e incontinência urinária (51,1%). Dos 47 avaliados, apenas 2 pacientes entram na classificação de rápidos progressores, pois em apenas um ano de diagnóstico evoluíram para a cadeira de rodas (perda da capacidade de deambular). **Conclusão:** O estudo concluiu que os indivíduos portadores de HAM/TSP são em sua maioria mulheres negras, sendo os sintomas mais prevalentes aqueles de liberação piramidal, esfinterianos e sensitivos dos MMII. Existe ainda um grande atraso no diagnóstico desses pacientes. Entretanto, o estudo apresenta algumas limitações. A principal delas diz respeito a perda de dados e a falta de um fluxo regular de atendimentos e registro de consultas, o que impediu a avaliação da maioria dos casos quanto a presença do status da progressão da mielopatia. Além disso, o diminuto número de casos classificados como rápido progressores impediu a realização de qualquer análise complementar.

Palavras-Chave: HAM/TSP; mielopatia associada ao HTLV-1; progressão.

ABSTRACT

Introduction: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) was the first human oncogenic retrovirus to be identified, in 1981. Most HTLV-1 carriers remain asymptomatic throughout their lives. However, approximately 1% develop HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). The progression of HAM/TSP varies, so that carriers of the disease can be classified as rapid, slow, and non-progressors. The factors that influence the progression of this disease are not well defined. However, it is known that the age of symptom onset, as well as the initial symptom, concentration of inflammatory markers, spinal cord injury, IPEC and Osame scales, and time to treatment initiation are related to the patient's prognosis. **Objectives:** To characterize the progression of motor dysfunction in patients with HAM/TSP. **Methods:** This is a single-arm longitudinal analytical study of individuals with a diagnosis of HTLV-1 infection, based on electronic medical record data in the SMART system of patients followed up at the EBMSP CHTLV with defined HAM/TSP. **Results:** There is a predominance of women, reaching 78.7% of the individuals. The mean age at diagnosis was 49.6 years (SD 12.5), ranging from 15 to 70 years, with a median of 52 years. The mean time between the onset of symptoms presented by the patients and the diagnosis of HAM/TSP was 5.3 years (SD 5.0 years). Among the 48 symptoms investigated in the medical records, the most frequent were: hyperreflexia in LL (93.6%); Babinski's sign (89.4%); and difficulty walking (85.1%). The presence of urinary symptoms was also significant, with emphasis on urinary urgency (55.3%) and urinary incontinence (51.1%). Of the 47 evaluated, only 2 patients fit the classification of rapid progressors, as they evolved to wheelchairs (loss of the ability to walk) within only one year of diagnosis. **Conclusion:** The study concluded that individuals with HAM/TSP are mostly black women, and the most prevalent symptoms are those of pyramidal release, sphincter and sensory of the LL. There is also a great delay in the diagnosis of these patients. However, the study presents some limitations. The main one is the loss of data and the lack of a regular flow of care and consultation records, which prevented the evaluation of most cases for the presence of the myelopathy progression status. In addition, the small number of cases classified as rapid progressors prevented any further analysis.

Keywords: HAM/TSP; HTLV-1-associated myelopathy; progression.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo Geral	9
2.2	Objetivos Específicos	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
4	METODOLOGIA	14
4.1	Desenho do estudo	14
4.2	Local e período	14
4.3	População do estudo	14
4.3.1	Critérios de inclusão	14
4.3.2	Critérios de exclusão	14
4.5	Operacionalização da pesquisa	15
4.6	Variáveis	15
4.7	Análise dos dados	15
4.8	Considerações éticas	15
5	RESULTADOS	16
6	DISCUSSÃO	22
7	CONCLUSÃO	24
8	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus oncogênico humano a ser identificado, em 1981, a partir de um paciente com leucemia cutânea de células T^{1,2}. Existem poucos estudos sobre a prevalência do HTLV em relação a população mundial, mesmo em áreas endêmicas, como o sul do Japão, Caribe e América do Sul. Entretanto, na população mundial, considera-se que esse número varia entre 10-20 milhões^{1,3}. Existem estudos recentes que estimam que número de portadores varia entre 5-10 milhões.³

A maioria dos portadores de HTLV-1 permanecem assintomáticos durante toda a vida. Entretanto, aproximadamente 5% dos pacientes desenvolvem leucemia de células T do adulto (ATL), e aproximadamente 1% desenvolve a mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)³.

A HAM/TSP é uma doença que, apesar de não levar a morte diretamente, tem um alto potencial incapacitante, visto que promove uma paraparesia progressiva, juntamente com distúrbios urinários e sensitivos¹. O vírus pode ser transmitido através do sangue, por via sexual ou através da amamentação. Acredita-se que a susceptibilidade para desenvolvimento de HAM/TSP esteja relacionada a fatores genéticos do portador e do vírus, bem como o sexo, visto que a HAM/TSP é mais prevalente em mulheres em relação aos homens (3:1)⁴.

A progressão para HAM/TSP varia, de modo que é possível classificar os portadores da doença como, rápidos, lentos e não progressores¹. Os fatores que influenciam na progressão dessa doença não são bem definidos. Entretanto, é sabido que a idade de início dos sintomas, o sintoma inicial, concentração de marcadores inflamatórios como a CXCL10 e a neopterin, lesão medular, escalas de IPEC e Osame e tempo para início do tratamento tem relação com o prognóstico do paciente^{1,3,5,6}.

Tipicamente os sintomas de HAM/TSP começam a aparecer entre os 50-60 anos¹, entretanto existem estudos que sugerem que o surgimento dos sintomas ocorra mais cedo, entre os 40-50 anos⁷. Sendo essa informação de extrema importância prognóstica, visto que pacientes cujos sintomas iniciais aparecem mais velhos tendem a uma rápida progressão, ao contrário dos lentos progressores, nos quais os sintomas aparecem tipicamente mais cedo¹. Infelizmente a predição do prognóstico do paciente é de difícil natureza, considerando a história natural lenta característica da doença, bem como as diferentes vias de infecção, que interferem na velocidade de progressão e no início dos sintomas.

A cidade de Salvador, Brasil é uma região endêmica do vírus HTLV-1, sendo considerada o epicentro de infecção do vírus no país, visto que a prevalência do vírus na cidade é de cerca de 1,8% da população geral. Ademais, é sugestiva a predominância de transmissão da doença pela via sexual, pelo achado de um estudo de caso-controle da relação íntima entre uma história prévia de doença sexualmente transmissível e a infecção com o vírus HTLV-1^{8,9}.

Apesar de ser um problema sério de saúde pública, sobretudo em regiões endêmicas como a cidade de Salvador, é uma doença negligenciada¹⁰, que carece de mais estudos sobre a população acometida em geral. O estudo de fatores de bom e mau prognóstico se mostra importante não apenas com o objetivo de melhor conhecer nossa população, mas também para rever nossos protocolos de atendimento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar a progressão da disfunção motora em pacientes portadores de HAM/TSP em Salvador-Bahia, 2002-2022.

2.2 Objetivos Específicos

Descrever a apresentação clínica desses pacientes;

Descrever os principais fatores prognósticos quanto a velocidade da progressão da disfunção motora em pacientes portadores de HAM/TSP em Salvador-Bahia. 2002-2022.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus oncogênico humano a ser identificado, em 1981, a partir de um paciente com leucemia cutânea de células T^{1,2}. Existem poucos estudos sobre a prevalência do HTLV em relação a população geral, mesmo em áreas endêmicas, como o sul do Japão, Caribe e América do Sul. Entretanto, na população mundial, considera-se que esse número varia entre 10-20 milhões^{1,3}. Existem estudos recentes que estimam que número de portadores varia entre 5-10 milhões.³

A maioria dos portadores de HTLV-1 permanecem assintomáticos durante toda a vida. Entretanto, aproximadamente 5% dos pacientes desenvolvem leucemia de células T do adulto (ATL), e aproximadamente 1% desenvolve a mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)³. Vale ressaltar que esses números variam de acordo com o grupo étnico estudado, visto que no sul do Japão, o risco do paciente desenvolver a HAM/TSP durante toda a vida é de 0,25%, enquanto que no Brasil, a chance de desenvolvê-la em 10 anos pode ser de 5,3%⁵. O início dos sintomas varia de 4 meses a 30 anos após a infecção.¹¹

Considerando que o HAM/TSP é a manifestação neurológica mais significativa do HTLV e é o objeto de trabalho deste estudo, tem-se que os sinais e sintomas da HAM/TSP são causados por lesões inflamatórias focais no sistema nervoso central, onde pode-se encontrar infiltrados de células mononucleares, principalmente linfócitos T, de forma dispersa em toda sua extensão, mas mais comumente na medula torácica alta^{12,13}. Ao passar do tempo, o processo inflamatório leva a mudanças macroscópicas, principalmente a perda de volume medular, evidente na ressonância magnética^{14,15}

A HAM/TSP é uma doença que, apesar de não levar a morte diretamente, tem um alto potencial incapacitante, visto que promove uma paraparesia progressiva, juntamente com distúrbios urinários e sensitivos¹. A paraparesia espástica tropical foi primeiramente descrita clinicamente no Caribe em 1956¹⁶, entretanto foi associada ao vírus HTLV-1 apenas em 1985¹⁷. Um ano depois, em 1986, um grupo japonês nomeou a condição de mielopatia associada ao HTLV-1¹⁸, mas logo foi percebido que esta era a mesma doença que fora descrita em 1956.

O vírus pode ser transmitido através do sangue, por via sexual ou através da amamentação. Entretanto, acredita-se que a susceptibilidade para desenvolvimento de HAM/TSP esteja relacionada a fatores genéticos do portador e do vírus, bem como o sexo, visto que a HAM/TSP é mais prevalente em mulheres em relação aos homens (3:1)⁴.

A infecção dos linfócitos T CD4+ e T CD8+ tem papel relevante na imunopatogênese da HAM⁵, pois induzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o interferon-gama (IFN- γ), a interleucina-beta (IL-1 β), a interleucina-12 (IL-12) e a interleucina-6 (IL-6), que estão envolvidas na mediação da resposta imune inflamatória observada na infecção¹⁹. Quimiocinas inflamatórias, como a CXCL9 e a CXCL10, estão igualmente implicadas na patogênese da HAM²⁰.

O paciente portador de HAM/TSP pode apresentar sinais e sintomas tanto neurológicos, quanto sistêmicos. Dentre os sintomas neurológicos mais comuns, se destacam: fraqueza proximal nos membros inferiores (MMII); hiperreflexia em MMII, presença de clônus, sinal de Babinski; hiperreflexia em membros superiores (MMSS), presença dos sinais de Hoffmann e Tromner; sintomas urinários; constipação; impotência ou redução de libido; lombalgia; perda da sensibilidade vibratória e propriocepção prejudicada. O HTLV-1 ainda é capaz de estar associado a uma série de outras patologias com envolvimento neurológico como: doença do neurônio motor, ataxia cerebelar, neuropatia periférica e polimiosite. Dentre as desordens sistêmicas advindas da infecção pelo HTLV-1 podemos citar: alveolite pulmonar; uveíte; síndrome de Sjörgen; artropatias e a leucemia/ linfoma de células T de adultos^{18,21}.

Em 2006 um grupo de neurologistas sugeriu um critério diagnóstico de HAM/TSP que classifica os pacientes quanto ao diagnóstico da doença em HAM/TSP definida, provável e possível. Para um paciente ser classificado com HAM/TSP definida ele deve apresentar uma paraparesia espástica progressiva não remissiva, com uma marcha suficientemente prejudicada ao ponto de ser percebida pelo paciente. Sinais e sintomas sensitivos e esfíncterianos podem ou não estar presentes. Além disso, é necessária a presença de anticorpos para HTLV-1 no soro e no líquido, confirmados por Western blotting e/ou PCR positivo no sangue e líquido. Além disso se faz necessário excluir diagnósticos diferenciais como tumores medulares, esclerose múltipla, hipovitaminose de B12 ou folato, neurosífilis, paraplegias espásticas familiares, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e mielites autoimunes ou secundárias a infecções por outros vírus¹⁸.

A progressão da HAM/TSP varia, de modo que é possível classificar os portadores da doença como, rápidos, lentos e não progressores¹. Apesar de ser uma divisão conhecida, não há consenso sobre uma definição universal sobre o conceito de rápida e lenta progressão, bem como sobre quais critérios utilizar para classificação dos pacientes, sejam eles clínicos ou laboratoriais. Os fatores que influenciam na progressão dessa doença não são bem definidos. Entretanto, é sabido que a idade de início dos sintomas, bem como o sintoma inicial, concentração de marcadores inflamatórios como a

CXCL10 e a neopterinina, lesão medular, escalas de IPEC e Osame e tempo para início do tratamento tem relação com o prognóstico do paciente^{1,3,5,6}.

Foi proposta em 2018 uma classificação baseada em critérios laboratoriais, como concentração de CXCL10 e neopterinina no líquido, além de critérios clínicos, de modo que pacientes seriam considerados rápidos progressores caso apresetassem uma pontuação maior ou igual a 5 na escala de Osame nos dois primeiros anos do início dos sintomas motores. Já os pacientes seriam considerados progressores muito lentos caso apresentem uma pontuação de 3 ou menos na escala de Osame em 10 anos do início dos sintomas motores. Aqueles que não se encaixam em nenhuma das duas classificações seriam lentos progressores²². Outras classificações já foram usadas em coortes, como a rápida progressão definida pela perda da capacidade de deambular em menos de 2 anos do início dos sintomas¹. Pela definição unicamente clínica da última classificação, esta será adotada no presente estudo.

Tipicamente os sintomas começam a aparecer entre os 50-60 anos¹, entretanto existem estudos que sugerem que o surgimento dos sintomas ocorra mais cedo, entre os 40-50 anos⁷. Essa informação é de extrema importância prognóstica, visto que pacientes cujos sintomas primeiro aparecem quando mais velhos tendem a uma rápida progressão, ao contrário dos lentos progressores, nos quais os sintomas aparecem tipicamente mais cedo¹. Infelizmente a predição do prognóstico do paciente é de difícil natureza, considerando a história natural lenta característica da doença, bem como as diferentes vias de infecção, que interferem na velocidade de progressão e no início dos sintomas.

A definição clínica da velocidade de progressão da doença se faz necessária o mais cedo possível, pois o perfil de evolução motora do paciente tem influência direta sobre a escolha do tratamento. Nesse contexto, a terapia com corticosteroides é amplamente utilizada, apesar de controversa²³. Seu uso ainda está sendo estudado no contexto da HAM, entretanto, um ensaio clínico randomizado recente sugeriu um benefício maior da terapia com metilprednisolona intravenosa seguida de prednisolona oral, especialmente para pacientes classificados como rápidos progressores. Vale ressaltar que, apesar da terapia com corticoides, a maioria dos pacientes ainda apresenta deterioração motora à longo prazo²⁴. A corticoterapia em baixas doses, apesar de recomendada para pacientes lentos progressores, tem baixo nível de evidência científica. Outras terapias vem sendo estudadas como o uso de interferon-alpha (IFN- α), terapia antiretroviral e uso de anticorpos monoclonais CCR4²³.

Apesar do surgimento de novas terapias promissoras para a HAM/TSP, na prática, além da corticoterapia, o tratamento da doença é baseado nos sintomas. Desse modo, é necessário não só o

acesso a medicamentos, mas também a uma equipe multidisciplinar envolvendo a fisioterapia, psicoterapia e outras especialidades médicas que não a neurologia, como a urologia e a infectologia¹⁰.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo analítico longitudinal de indivíduos com diagnóstico de infecção pelo HTLV-1.

4.2 Local e período

O trabalho foi realizado no Centro Integrativo Multidisciplinar de HTLV (CHTLV) pertencente ao Ambulatório Docente-Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (ADAB), localizado na própria EBMS, unidade de Brotas, instituição localizada na cidade de Salvador, Bahia, Brasil.

O estudo foi conduzido entre março de 2002 a abril de 2024, com a coleta de dados ocorrendo entre maio e outubro de 2023.

4.3 População do estudo

Os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HTLV-1 acompanhados no CHTLV e com diagnóstico de mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP).

4.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de HAM/TSP como apresentação da infecção pelo HTLV-1, definido segundo os critérios diagnósticos propostos por Castro-Costa *et. al.* (2006): Pacientes que apresentam os sintomas de paraparesia espástica progressiva de forma não remissiva e incapacitante e em tal estágio que já sejam percebidos pelo próprio paciente, podendo ou não ter sintomas sensitivos ou sinais ou sintomas esfinterianos. Necessariamente o paciente tem de apresentar anticorpos anti-HTLV-1 no soro e líquido, sendo esse dado confirmado por exame de western blot e/ou por PCR positivo para HTLV-1 nestas amostras¹⁸. Além disso, necessariamente o paciente precisa de um seguimento de no mínimo duas consultas no CHTLV entre 2002 e 2022.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise pacientes portadores de HIV ou de outras patologias que possam ser causa de mielopatia (tumores medulares, esclerose múltipla, hipovitaminose de B12 ou folato, neurosífilis, paraplegias espásticas familiares, esclerose lateral amiotrófica ou ainda mielites autoimunes ou secundárias a infecções por outros vírus). Foram excluídos ainda pacientes cujos prontuários apresentassem dados incompletos, de modo que impossibilitasse a análise adequada das

informações, ou não pudessem ser acessados ou cujo diagnóstico de HAM/TSP definido não foi verificado com os dados constantes no prontuário, mesmo que referido como tal.

4.4 Seleção e Cálculo Amostral

Os participantes foram selecionados segundo uma amostra de conveniência, sem cálculo amostral. Todos os prontuários de pacientes que receberam diagnóstico possível/ provável/ definitivo de mielopatia por HTLV no período de 2002 a 2022 foram avaliados.

4.5 Operacionalização da pesquisa

Foram revisados os prontuários existentes na base de dados do CHTLV desde janeiro de 2002 até dezembro de 2022. Os dados foram coletados no sistema SMART e transcritos para uma planilha eletrônica do Google forms.

4.6 Variáveis

As variáveis demográficas e clínicas consideradas incluíram: sexo (masculino, feminino), raça/cor da pele (branco, pardo, preto, amarelo, indígena), idade no início do acompanhamento, idade do início dos sintomas, idade do diagnóstico do HAM/TSP definitivo, diagnóstico clínico de mielopatia segundo os critérios da Asia Impairment Scale (completa ou incompleta)²⁵ e sintoma inicial (sintomas motores em membros inferiores, sintomas sensitivos em membros inferiores, sintomas motores em membros superiores, sintomas sensitivos em membros superiores e sintomas urinários). Dentre estas variáveis analisadas consideramos como marcadoras de prognóstico: sexo, idade de início dos sintomas.

4.7 Análise dos dados

As variáveis quantitativas foram expressas em valores absolutos e em medidas de tendência central e dispersão, conforme os pressupostos de normalidade. E as variáveis qualitativas em valores absolutos e percentuais. Os cálculos foram realizados utilizando o software STATA versão 17.0 e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

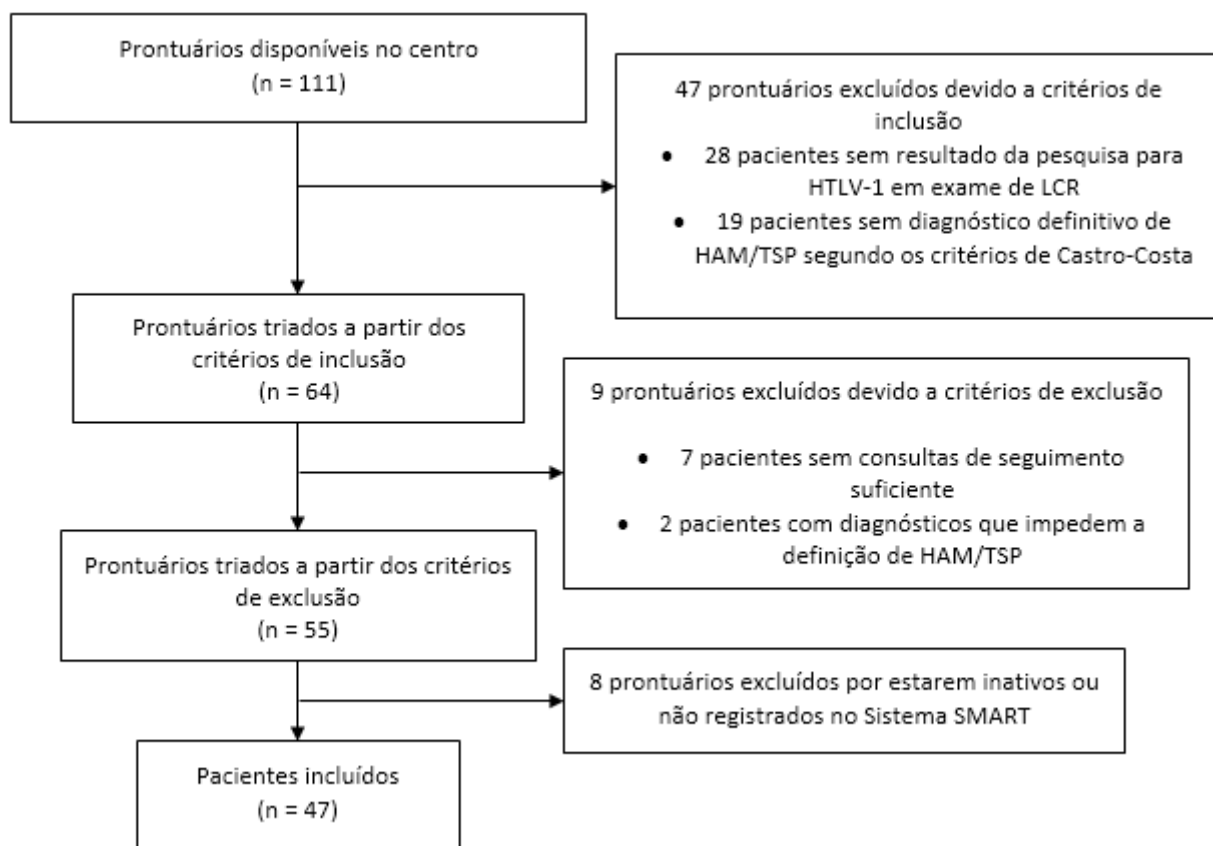
4.8 Considerações éticas

O presente projeto é um braço do projeto “Incidência de HAM/TSP em pacientes portadores do vírus HTLV-1 no ambulatório docente-assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública”, aprovado pelo Parecer 6.312.112/2023.

5 RESULTADOS

Foram localizados 111 prontuários registrados no sistema SMART de pacientes acompanhados no CHTLV da EBMSp com descrição de mielopatia. Destes, 28 não foram elegíveis por não preencherem o critério de inclusão que exigia a presença, nos registros, de um resultado de pesquisa do vírus no LCR dos pacientes. Ainda, outros 9 prontuários foram retirados da amostra por conterem critérios de exclusão detalhados na metodologia da pesquisa, sendo 7 destes pacientes por não terem consultas de seguimento suficiente e 2 por possuírem outros diagnósticos que, de acordo com os critérios de Castro-Costa *et. al.*, impediam a confirmação do diagnóstico do paciente como HAM/TSP definido: um foi excluído pela co-infecção por HIV e 1 por ter o diagnóstico de ELA. Por fim, 8 outros pacientes também precisaram ser excluídos por terem seus registros em status inativos no SMART, e 19 por não terem critérios de classificação compatíveis com HAM/TSP definida. Ao final da triagem, foram selecionados 47 participantes (**Figura 1**).

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



Os principais dados demográficos acerca destes pacientes, como raça, sexo e idade no início do acompanhamento estão descritos na **Tabela 1**. Quanto ao sexo, a maioria foi de pacientes mulheres, que corresponderam a 78,7% da amostra total. Já quanto à raça/cor, verificou-se ser uma informação muitas vezes não registrada nos prontuários, com 68,1% dos pacientes avaliados não tendo essa variável informada. Daqueles cujos prontuários constavam essa informação, notou-se que 19,1% se autodeclararam pretos, 8,5% pardos e 4,3% se autodeclararam brancos. Não havia prontuários com pacientes identificados como amarelos ou indígenas. A idade dos pacientes, no momento em que eles começaram seu acompanhamento no centro, foi, em média (DP), de 48,2 (12,0) anos, variando de 19 a 67 anos, com mediana (p25 – p75) de 53 (40-57) anos.

Tabela 1 – Perfil demográfico dos 47 pacientes com diagnóstico de HAM/TSP definido, Centro Integrativo Multidisciplinar de HTLV (CHTLV) pertencente ao Ambulatório Docente-Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (ADAB).

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

Fonte: prontuários

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

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

Tabela 2 – Diagnóstico dos 47 pacientes no início do acompanhamento no centro, Centro Integrativo Multidisciplinar de HTLV (CHTLV) pertencente ao Ambulatório Docente-Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (ADAB).

	Frequência	%
Mielopatia completa	17	36,17
Mielopatia incompleta	4	8,51
HAM/TSP definido	17	36,17
HAM/TSP provável	1	2,13
HAM/TSP possível	8	17,02

Fonte: prontuários

Já a idade do diagnóstico de HAM/TSP definido entre os indivíduos estudados foi obtida em 45 dos 47 indivíduos que tiveram realmente a conclusão do diagnóstico de mielopatia definida (**Tabela 3**). Em média, a idade do diagnóstico foi de 49,6 anos (DP de 12,5), variando de 15 a 70 anos, com mediana de 52 anos.

Tabela 3 – Idade dos 47 pacientes no diagnóstico de HAM/TSP definido, Centro Integrativo Multidisciplinar de HTLV (CHTLV) pertencente ao Ambulatório Docente-Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (ADAB).

Idade no diagnóstico	Número de pacientes	%
< 18 anos	1	2,1
19 a 29 anos	3	6,4
30 a 39 anos	4	8,5
40 a 49 anos	5	10,6
50 a 59 anos	19	40,4
60 a 69 anos	5	10,6
Não consta	10	21,3

Fonte: Prontuários

Foi possível identificar, ainda, a idade do início dos sintomas nesses pacientes em 31 dos registros (**Tabela 4**). Com essas informações, foi possível calcular o tempo médio entre o início dos sintomas apresentados pelos pacientes e o diagnóstico de HAM/TSP, sendo a média deste período de 5,3 anos (DP de 5,0 anos). A mediana foi de três anos, e o paciente com diagnóstico mais precoce foi realizado em menos de um ano. O paciente que passou mais tempo sintomático antes de ter diagnóstico definido como HAM/TSP levou 17 anos para definir seu status.

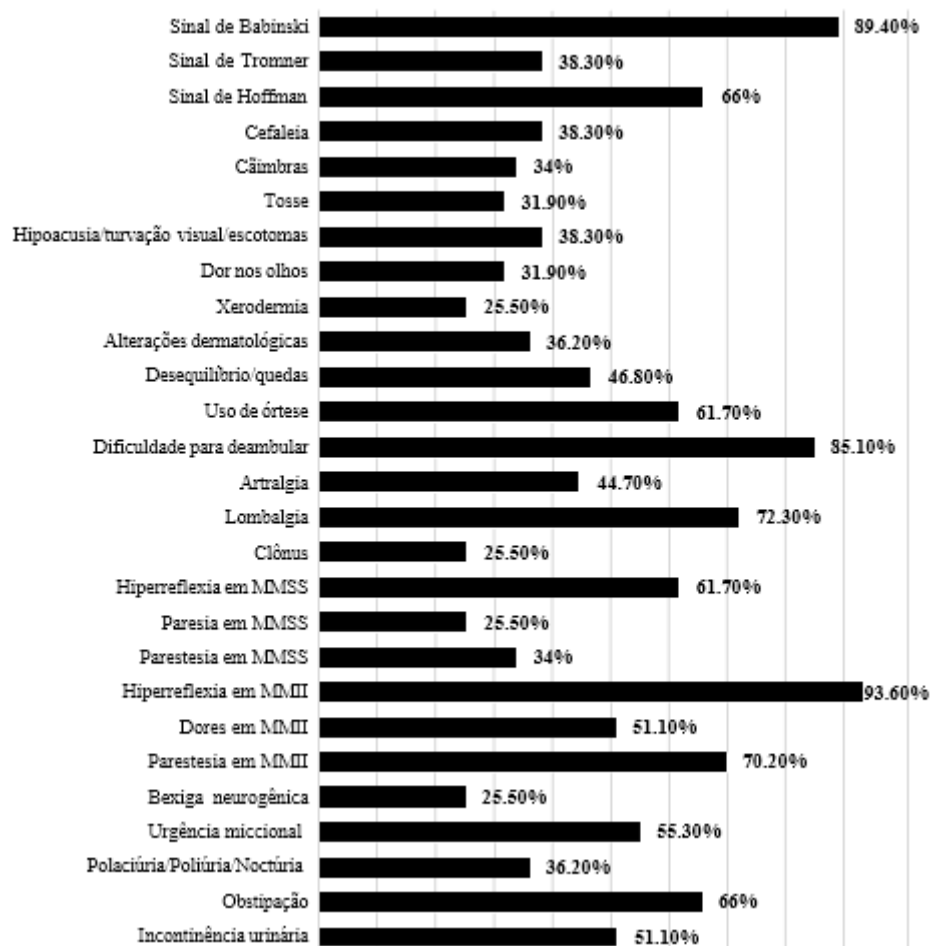
Tabela 4 – Idade dos pacientes com HAM/TSP definido nos primeiros sintomas.

Idade no início dos sintomas	Número de pacientes	%
< 18 anos	3	6,4
19 a 29 anos	3	6,4
30 a 39 anos	10	21,3
40 a 49 anos	11	23,4
Não consta	4	8,5

Fonte: Prontuários

Por fim, foram avaliados possíveis sintomas apresentados pelos pacientes com HAM/TSP definido, associados ou não diretamente com os possíveis quadros clínicos secundários à infecção pelo vírus HTLV-1 e pelo seu conseqüente acometimento medular. Dentre os 48 sintomas pesquisados nos prontuários, os mais frequentes foram: hiperreflexia em MMII, presente em 93,6% dos pacientes; sinal de Babinski (hiperextensão do hálux), presente em 89,4% dos pacientes e ainda a dificuldade de deambular, presente em 85,1% dos pacientes. Todos estes sinais estão relacionados à paraparesia espástica característica da HAM. Outros sinais de lesão do primeiro neurônio motor também foram encontrados, mas em menor frequência, como sinal de Tromner (38,3%) e Hoffman (66%), o que corresponde ao achado menos repetido, ainda que bastante alto, de hiperreflexia em MMSS (61,7%). Sintomas esfinterianos também foram significativamente prevalentes na amostra, como obstipação (66%); urgência miccional (55,3%); e incontinência urinária (51,1%); lombalgia (72,3%); parestesia em MMII (70,2%); dores em MMII (51,1%) e artralgia (4,7%) foram outros dos sintomas também mais mencionados nos prontuários avaliados. Ainda, dos pacientes analisados, 61,7% necessitavam do uso de órteses. Na **Figura 5** foi registrado a frequência dos achados que apareceram em pelo menos 10 dos pacientes.

Figura 5 – Principais achados apresentados pelos pacientes com HAM/TSP definido ao longo do acompanhamento.



Fonte: Prontuários

Dos 47 avaliados, apenas 2 pacientes entram na classificação de rápidos progressores, pois em apenas um ano de diagnóstico evoluíram para a cadeira de rodas (perda da capacidade de deambular). Dado esse número ser muito reduzido, não foi possível fazer qualquer tipo de análise sobre possíveis fatores associados a rápida progressão.

Quanto aos marcadores prognósticos avaliados no presente estudo notamos uma prevalência aumentada de pacientes de sexo feminino (78,7%), quanto a idade do início dos sintomas verificamos que 44,7% dos indivíduos iniciaram sintomas de HAM/TSP entre 30 e 49 anos. Não houve na nossa amostra indivíduos que iniciaram sintomas de HAM/TSP após os 50 anos de idade.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se predomínio de sinais clínicos de liberação piramidal, com dificuldade de deambulação, bem como mais da metade dos pacientes apresentaram sintomas de envolvimento do aparelho urinário. Adicionalmente, destaca-se um tempo médio de diagnóstico ligeiramente superior a 5 anos, entre os primeiros sinais e sintomas da doença e a confirmação diagnóstica de HAM/TSP definido, além de um número reduzido de rápidos progressores.

No que diz respeito às características demográficas da amostra estudada, assim como na literatura, tem-se um predomínio de mulheres, alcançando quase 80% dos indivíduos, o que está de acordo não apenas com a maior eficiência de transmissão do homem para a mulher, bem como da predominância da transmissão pela via sexual nesse contexto, reforçado pelo achado de apenas 1 paciente com HAM/TSP definido com menos de 18 anos de idade^{4,8,9}.

Adicionalmente, observou-se o baixo registro da variável raça/cor, entre os prontuários estudados. Embora o estado da Bahia, segundo o IBGE, seja predominantemente de pessoas autorreferidas como pardas, esse achado não se reproduz na amostra estudada, o que provavelmente reflete o fato de que quase 70% dos indivíduos não tinham esse dado descrito no prontuário.

A idade típica de início dos sintomas descrita na literatura está na faixa de 40-60 anos^{1,7}. Na nossa população a idade de início dos sintomas foi mais precoce com 44,7% dos pacientes iniciando o quadro ente 30 e 49 anos. Nesse estudo, foi possível observar que a idade média de início de acompanhamento no centro foi de 48,2 (desvio padrão de 12,0) anos, enquanto a idade do diagnóstico foi, em média, de 49,6 (desvio padrão de 12,5) anos. A partir desses dados, o presente estudo constatou que o tempo médio entre o início do acompanhamento no serviço e o diagnóstico de HAM/TSP foi pouco acima de 5 anos. Esse achado evidencia a dificuldade de diagnóstico dessa patologia, não só pelos achados inespecíficos que intrinsecamente dificultam o diagnóstico, mas também pela falta de suporte de exames complementares para confirmação do diagnóstico. Tais obstáculos diagnósticos levam, em última análise, ao atraso no diagnóstico e no tratamento, especialmente nas fases iniciais da doença, o que é discutido na literatura como um possível fator de mau prognóstico²².

Diferente do relatado na coorte japonesa, na qual foi descrita uma incidência de 26% de rápidos progressores num grupo de portadores de HAM/TSP¹, no presente estudo somente 4,3% dos indivíduos foram classificados como rápidos progressores. Algumas hipóteses podem ser discutidas em relação a esse achado. Primeiramente, o número reduzido de pacientes rápidos progressores no nosso estudo pode ser explicado pelo pequeno número amostral final, bem como pela ausência de pacientes que iniciaram sintomas após os 50 anos, dado que elevaria o risco para evolução como rápido progressor¹.

Em segundo lugar, há a possibilidade de um viés de seleção dado que uma parte dos indivíduos com mielopatia não preenchiam os critérios de HAM/TSP definida por falta de exame de líquido, necessário para o diagnóstico de acordo com os critérios de Castro-Costa, bem como uma acentuada perda de seguimento entre os avaliados. De fato, apesar do número médio de consultas ter sido elevado, o intervalo entre as mesmas não foi constante, raramente com mais de uma consulta em 2 anos, como requer o critério para definir um paciente como rápido progressor. Além disso, fica clara a dificuldade desses pacientes buscarem esse atendimento, não apenas pela limitação física imposta pela doença, associada a concentração de centros de referência na capital do estado. Em terceiro lugar, embora menos provável, é possível que haja diferenças genéticas nos indivíduos e no vírus entre Brasil e Japão que possam justificar a discrepância encontrada.

O estudo apresenta algumas limitações. A principal delas diz respeito a perda de dados e a falta de um fluxo regular de atendimentos e registro de consultas, como já dito previamente, o que impediu a avaliação da maioria dos casos quanto a presença do status da progressão da mielopatia. Além disso, o diminuto número de casos classificados como rápido progressores impediu a realização de qualquer análise complementar. Apesar dessas lacunas, que por si só já são um resultado que indica uma oportunidade de melhoria no seguimento dos doentes, os achados foram importantes para caracterizar clinicamente os pacientes com mielopatia no Centro de Referência estudado.

7 CONCLUSÃO

O estudo concluiu que os indivíduos portadores de HAM/TSP são em sua maioria mulheres negras, sendo os sintomas mais prevalentes aqueles de liberação piramidal, esfnfcterianos e sensitivos dos MMII. Existe ainda um grande atraso no diagnóstico desses pacientes.

Com o presente trabalho é possível sugerir qual é o principal perfil de pacientes com diagnóstico de HAM/TSP, abarcando tanto critérios epidemiológicos quanto critérios clínicos. Desse modo, este trabalho traz um perfil epidemiológico similar descrito na literatura, com limitações decorrentes de erros de preenchimento, especialmente na variável raça/cor, que não foi trazida na literatura como um fator prognóstico da doença, entretanto deve ser valorizada, devido a fragilidade socioeconômica da população de negros e pardos, especialmente num país subdesenvolvido como é o caso do Brasil, o que leva a um menor acesso aos serviços de saúde por essa população e, portanto, um maior risco de agravamento de doenças, especialmente doenças que exigem o acompanhamento multidisciplinar, como é o caso da HAM/TSP.

No que tange a progressão da HAM, fica claro que urge o estabelecimento de critérios clínicos e laboratoriais definidos e aceitos universalmente para a classificação da progressão da HAM/TSP. A ausência desses critérios leva a falta de um norteamento para profissionais de saúde sobre quais informações da história clínica do paciente são importantes de serem coletadas, além de um atraso no tratamento, que é principalmente danoso naqueles pacientes com rápida progressão da doença, esses que se beneficiam mais de um tratamento precoce em comparação àqueles com formas mais brandas da doença, como sugerido na literatura.

Além disso o diagnóstico em si se apresenta como um grande problema, pois fica evidente que muitos pacientes terminaram seu acompanhamento na classificação do diagnóstico de HAM/TSP possível, apesar de comprometimento completo de funções medulares, o que sugere que muitos pacientes não chegaram a condição de HAM/TSP definida pela incapacidade de acesso aos meios para tal, como a realização de exames que afastam outros diagnósticos, a exemplo de ressonância magnética, dentre outros. Muitos pacientes não têm acesso sequer à realização do estudo do líquido para pesquisa do vírus, exame básico e fundamental para investigação e definição do diagnóstico de HAM/TSP definida, o que torna justo levantar a hipótese de uma subnotificação importante dessa doença.

8 REFERÊNCIAS

1. Matsuura E, Nozuma S, Tashiro Y, Kubota R, Izumo S, Takashima H. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. *J Neurol Sci* [Internet]. 2016;371:112–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.030>
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Discovery of new type C retrovirus (HTLV-1). *Nature*. 1981;294:268–71.
3. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(August).
4. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K, et al. Intrafamilial transmission of adult t cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986;154(5):851–7.
5. Romanelli LCF, Caramelli P, Martins ML, Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, et al. Incidence of human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a long-term prospective cohort study of initially asymptomatic individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(9):1199–202.
6. Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;218:107669. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107669>
7. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2012;168(3):257–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.12.006>
8. Dourado I, Alcantara LCJ, Barreto ML, Teixeira M da G, Galvão-Castro B. HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(5):527–31.
9. Mota A, Nunes C, Melo A, Romeo M, Boasorte N, Dourado I, et al. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil - Associated risk factors and trend towards declining prevalence. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(2):120–6.
10. Puccioni-Sohler M, Grassi MFR, Galvão-Castro B. Increasing awareness of human t-lymphotropic virus type-1 infection: A serious, invisible, and neglected health problem in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52(August):0–2.
11. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OSC, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, et al. *Maloney1998(1).Pdf*.
12. Uchiyama T. Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) and human diseases. *Annu Rev Immunol*. 1997;15(8):15–37.
13. Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2000;100(3):245–52.
14. Alcindor E, Valderrama R, Canavaggio M, Lee H, Katz A, Montesinos C, et al. Imaging of human T-lymphotropic virus type I-associated chronic progressive myeloneuropathies. *Neuroradiology*. 1992;35(1):69–74.
15. Shakudo M, Inoue Y, Tsutada T. HTLV-I-associated myelopathy: Acute progression and atypical MR findings. *Am J Neuroradiol*. 1999;20(8):1417–21.
16. Cruickshank EK. A neuropathic syndrome of uncertain origin: review of 100 cases. *West Indian Med J*. 2008;57(6):627–33.
17. Gessain A, Vernant JC, Maurs L, Barin F, Gout O, Calender A, et al. Antibodies To Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients With Tropical Spastic Paraparesis. *Lancet*. 1985;326(8452):407–10.

18. De Castro-Costa CM, Araújo AQC, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, Da Silva ELM, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I- associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(10):931–5.
19. Montanheiro P, Olah I, Fukumori LMI, Smid J, Oliveira ACP de, Kanzaki LIB, et al. Low DNA HTLV-2 proviral load among women in São Paulo City. *Virus Res*. 2008;135(1):22–5.
20. Guerra AB, Siravenha LQ, Laurentino RV, Feitosa RNM, Azevedo VN, Vallinoto ACR, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV, CMV, HBV and rubella virus infections in pregnant adolescents who received care in the city of Belém, Pará, Northern Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1–7.
21. Champs APS, de Azeredo Passos VM, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JGR. HTLV-1 associated myelopathy: Clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(6):668–72.
22. Sato T, Yagishita N, Tamaki K, Inoue E, Hasegawa D, Nagasaka M, et al. Proposal of classification criteria for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis disease activity. *Front Microbiol*. 2018;9(JUL):1–12.
23. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(1):49–56.
24. Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). *Viruses*. 2022;14(1):1–17.
25. Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications In Brief: American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(5):1499–504.