

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

**POTENCIAL EVOCADO MIOGÊNICO VESTIBULAR (VEMP)
AVALIANDO A EVOLUÇÃO DA
MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1**

Lilian Felipe

Belo Horizonte

2011

LILIAN FELIPE

**POTENCIAL EVOCADO MIOGÊNICO VESTIBULAR (VEMP)
AVALIANDO A EVOLUÇÃO DA
MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Denise Utsch Gonçalves.

Co-orientador: Prof. Dr. José Roberto Lambertucci.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2011

Felipe, Lilian.
F315p Potencial evocado miogênico vestibular (VEMP) na evolução da
mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) [manuscrito]. / Lilian Felipe.
- - Belo Horizonte: 2011.
100f.: il.
Orientadora: Denise Utsch Gonçalves.
Co-Orientador: José Roberto Lambertucci e Herman Kingma.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina.

1. Virus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1. 2. Paraparesia
Espástica Tropical. 3. Potenciais Evocados Miogênicos Vestibulares. 4.
Dissertações Acadêmicas. I. Gonçalves, Denise Utsch. II. Lambertucci,
José Roberto. III. Kingma, Herman. IV. Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WL 400

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof. Clélio Campolina Diniz

VICE-REITORA: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitoria de Pós-graduação

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitoria de Pesquisa

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Renato de Lima dos Santos

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Francisco José Penna

VICE-DIRETOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Centro de Pós-graduação

COORDENADOR: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

SUBCOORDENADOR: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Departamento de Clínica Médica

CHEFE: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical

COORDENADOR: Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

SUBCOORDENADOR: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

COLEGIADO:

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. José Roberto Lambertucci

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa

Stella Sala Soares Lima – Representante Discente



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **LILIAN FELIPE**, nº de registro 2007657281. Às quatorze horas do **dia cinco do mês de agosto de dois mil e onze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: **“POTENCIAL EVOCADO MIOGÊNICO VESTIBULAR (VEMP) NA EVOLUÇÃO DA MIELOPATIA ASSOCIADA AO HLTV-1”**, requisito final para a obtenção do grau de doutora em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Denise Utsch Gonçalves, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Denise Utsch Gonçalves /Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. José Roberto Lambertucci/Coorientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Paulo Fernando Tormin Borges Crosara	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Gilberto Mastrocola Manzano	Instituição: USP	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti	Instituição: Fundação Hemominas	Indicação: <u>aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada: APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 05 de agosto de 2011.

Profa. Denise Utsch/Orientadora Denise Utsch
 Prof. José Roberto Lambertucci/coorientador José Roberto Lambertucci
 Prof. Paulo Fernando Tormin Borges Crosara Paulo Fernando Tormin Borges Crosara
 Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior Vandack Alencar Nobre Júnior
 Prof. Gilberto mastrocola Manzano Gilberto Mastrocola Manzano
 Profa. Anna Bárbara de Freitas carneiro Proietti Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti
 Prof. Vandack Alencar Nobre Junior/Coordenador Vandack Alencar Nobre Júnior

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical Faculdade de Medicina - UFMG

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais que me deram não somente a vida, por todo amor e dedicação e principalmente pela minha educação e condições de estudo. Aos meus irmãos por sempre torcerem por mim.

À minha professora, orientadora e amiga, Profa. Denise Utsch Gonçalves pelo apoio incansável, sempre indicando a direção a ser tomada nos momentos de maior dificuldade; pelo incentivo constante em minha capacidade acadêmica e, principalmente, pela confiança, mais uma vez depositada.

Ao meu co-orientador Prof. José Roberto Lambertucci em compartilhar dos seus conhecimentos e experiência com importantes sugestões.

Ao Prof. Herman Kingma por seu apoio e inspiração no amadurecimento dos meus conhecimentos e pela amizade.

Ao Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha pela confiança.

A todos os membros do GIPH, em especial à Dra. Anna Bárbara Carneiro-Proietti.

Aos funcionários da Fundação Hemominas e do Hospital São Geraldo, pelo auxílio na viabilização dos exames.

A todos os participantes da pesquisa que colaboraram com meu crescimento pessoal e profissional.

À Coordenação de Apoio Pesquisa e Ensino Superior.

A todos que colaboraram indiretamente neste trabalho.

E principalmente a Deus, a causa primária de todas as coisas, por estar ao meu lado em mais uma caminhada.

RESUMO

Introdução: A Mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP) é uma doença desmielinizante crônica progressiva que afeta a medula espinal e a substância branca do cérebro. O Potencial Evocado Miogênico Vestibular - *Vestibular Evoked Myogenic Potential* - (VEMP) é uma resposta neural formada a partir de um arco reflexo de três neurônios que envolvem a orelha interna, o tronco encefálico e a via vestibulo-espinhal. Esse teste foi avaliado em indivíduos infectados pelo HTLV-1 a partir de estudo transversal mostrou-se mais alterado na HAM/TSP quando comparado ao exame do indivíduo assintomático. Por isso, é importante conhecer o valor do VEMP no acompanhamento de pacientes assintomáticos e com sintomas, mas sem os critérios definidos para HAM/TSP, quanto a sua evolução a partir de alterações neurológicas incipientes. **Objetivo:** avaliar, por meio de análise longitudinal do resultado do VEMP, sujeitos com HTLV-1 em diferentes estágios de progressão da doença, variando desde indivíduos assintomáticos até com HAM/TSP estabelecida. **Métodos:** Realizou-se estudo prospectivo, comparativo, de 2006 a 2009. Os participantes do estudo foram submetidos ao VEMP com intervalo de seis meses, totalizando quatro avaliações seriadas. Foram avaliados indivíduos adultos entre 21 e 73 anos de idade, de ambos os gêneros, subdivididos em quatro grupos: grupo-controle, composto de doadores soronegativos saudáveis da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (Hemominas); e outros três grupos de estudo compostos de indivíduos infectados pelo HTLV-1, a saber: sujeitos infectados assintomáticos, possível HAM/TSP e com HAM/TSP definida, selecionados da coorte aberta do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH). Para o registro do VEMP, utilizou-se estímulo tone burst rarefeito, com intensidade de 118 dB Na e filtro passa-banda de 10Hz a 1500Hz, sendo apresentados 200 estímulos na frequência de 1Hz com tempo de registro de 60 ms. Na análise, considerou-se latência e amplitude das ondas P13 e N23. A variação da amplitude foi controlada pelo índice de assimetria. **Resultados:** 90 sujeitos participaram do estudo, sendo que 30 (33,3%) pertenciam ao grupo controle e 60 (66,7%) ao grupo com sorologia positiva para o HTLV-1, subdividido nos subgrupos 18 (30%) assintomáticos, 25 (41,7%) com provável HAM/TSP e 17 com HAM/TSP definido. Verificou-se maior frequência de VEMP ausente nos indivíduos com HAM/TSP e, nenhum exame alterado reverteu para exame normal, ou nenhum VEMP ausente reverteu para exame com aumento de latência. Assim, a resposta alterada no VEMP mudou de prolongamento de latência para ausência de resposta evocada com a evolução do dano neuronal. Na curva de sobrevivência, observou-se que ao longo do seguimento houve maior probabilidade de mudança de resposta do VEMP em todos os grupos, sendo mais acentuado este achado nos sujeitos com HAM/TSP, verificando-se progressão para pior resposta. **Conclusão:** O Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) foi útil para o seguimento de indivíduos infectados pelo HTLV-1 quanto à evolução para HAM/TSP, apesar da evolução neurológica da doença ser progressiva e de curso lento. Possivelmente, indivíduos assintomáticos infectados pelo HTLV-1 com VEMP alterado terão mais chance de evoluir na doença neurológica do que aqueles com VEMP normal.

Palavras-chave: Vírus linfotrópico humano de células T (HTLV). Mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM). Paraparesia espástica tropical (TSP). Potencial, Testes Vestibulares.

ABSTRACT

Introduction: HTLV-1 associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis (HAM / TSP) is a chronic progressive demyelinating disease that affects the spinal cord and the brain's white matter. The Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) is a neural response from three-neuron reflex arc involving the inner ear, the brainstem and vestibular-spinal pathway. This test was evaluated in HTLV-1 infected individuals by cross-sectional study was more change in HAM / TSP compared to examine the asymptomatic individual. It is important to know the VEMP value for the monitoring of asymptomatic patients with symptoms but without the HAM / TSP criteria and the evolution to incipient neurological disorders. **Objective:** Longitudinal evaluation of the results of VEMP in subjects with HTLV-1 in different disease progression stages, ranging from asymptomatic to individuals with established HAM / TSP. **Methods:** Prospective and comparative study, from 2006 to 2009. The participants underwent VEMP with an interval of six months, totaling four serial assessments. Were evaluated adults between 21 and 73 years, of both genders were divided into four groups: control group, consisting of healthy seronegative donors of the Foundation Center of Hematology in Minas Gerais (Hemominas) and three other groups study comprised of HTLV-1 infected individuals, as follows: asymptomatic infected subjects, possible HAM / TSP and with defined HAM / TSP from the open cohort followed by the Group for Interdisciplinary Research in HTLV (GIPH). For the record VEMP, were used tone burst at an intensity of 118 dB and in band-pass filter from 10Hz to 1500Hz, with 200 stimuli presented at a frequency of 1Hz with record time of 60 ms. In the analysis, we considered P13 and N23 latency and amplitude. The amplitude variation was controlled by the asymmetry index. **Results:** 90 subjects, whereas 30 (33,3%) to the control group and 60 (66,7%) of the seropositive group, subdivided into subgroups 18 (30%) asymptomatic patients 25 (41,7%) with probable HAM / TSP and 17 (28,3%) defined HAM / TSP. A higher frequency of VEMP absent in individuals with HAM / TSP and no abnormal test reverted to normal examination or any absent VEMP test reverted to an increase of latency. Thus the altered response in VEMP latency prolongation has changed for the absence of evoked response to the evolution of neuronal damage. In the survival curve, it was observed that during the surveillance was more likely to change in VEMP response in all groups, this finding being more pronounced in subjects with HAM / TSP, and there is a progression to a worse response. **Conclusion:** Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) was useful to monitoring HTLV-1 individuals and HAM / TSP progression, although is a progressive and slow course neurological disease. Possibly, asymptomatic individuals infected with HTLV-1 with altered VEMP will have more chance to develop neurological disease than those with normal VEMP.

Keywords: Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV). HTLV-1 associated myelopathy (HAM). Tropical spastic paraparesis (TSP)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CSCs	Canais Semicirculares
dB Na	decibéis por Nível de Audição
dB NPS	decibéis por nível de pressão sonora
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EDSS	Escala de Incapacidade Funcional Ampliada
ECM	Esternocleidomastóideo
Hemominas	Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
GIPH	Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV-1
Hz	Hertz
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HAM/TSP	Mielopatia Associada ao HTLV-1/ Paraparesia Espástica Tropical
HAU	uveíte associada ao HTLV-1
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HTLV-1	Vírus Linfotrópico Humano de Células T Tipo 1
IA	Índice de Assimetria
LLTA	Leucemia de Células T do Adulto
ms	Milisegundos
OMS	Organização Mundial de Saúde
VEMP	Potencial Evocado Miogênico Vestibular
RM	ressonância magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WB	<i>Western Blot</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

		PÁGINA
FIGURA 1	Conexão dos órgãos responsáveis pelo equilíbrio corporal.	15
FIGURA 2	Órgãos que compõem o sistema vestibular periférico: 1. canal semicircular lateral, 2. canal semicircular posterior, 3. canal semicircular posterior, 4. utrículo, 5. sáculo.	16
FIGURA 3	Trajetória do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP).	20
FIGURA 4	Traçado obtido pelo registro do VEMP: formação do potencial bifásico P13 e N23.	22
FIGURA 5	Respostas obtidas em um mesmo sujeito, por meio de estímulos tipo tone burst e cliques.	24
FIGURA 6	Variação da resposta do VEMP de acordo com frequência do estímulo utilizada em um mesmo sujeito.	25
FIGURA 7	Posicionamento do paciente para realização do VEMP.	26
FIGURA 8	Fluxograma da captação e acompanhamento dos sujeitos de estudo.	38
FIGURA 9	Posicionamento dos eletrodos para realização do VEMP.	40
QUADRO 1	Critérios para os níveis de definição diagnóstica da Mielopatia associada ao HTLV-1 / Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP).	32

LISTA DE TABELAS

	PÁGINA
TABELA 1 Distribuição do grupo controle e dos grupos de estudo em relação à idade. N = 90. Belo Horizonte. 2006-2009	45
TABELA 2 Distribuição comparativa por grupo em relação a variável ao gênero. N = 90. Belo Horizonte. 2006-2009.	46
TABELA 3 Valores de latência para P13 do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) por grupo de estudo. N=90. Belo Horizonte, 2006-2009.	47
TABELA 4 Valores de latência para N23 do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) por grupo de estudo. N=90. Belo Horizonte, 2006-2009	47
TABELA 5 Valores absolutos do Índice de Assimetria (IA) do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) por grupo de estudo. N = 90. Belo Horizonte, 2006-2009.	48
TABELA 6 Distribuição das respostas do VEMP durante o período de 2006 a 2009, nos sujeitos com HTLV-1, divididos em grupos. N = 60. Belo Horizonte, 2006-2009.	52

LISTA DE GRÁFICOS

	PÁGINA
GRÁFICO 1 Distribuição dos 90 sujeitos de pesquisa, por grupo de estudo, classificados em: Grupo Controle N=30; Assintomático N=18; Provável HAM/TSP N=25; HAM/TSP N=17. N= 90. Belo Horizonte, 2006-2009.	44
GRÁFICO 2 Distribuição dos valores de Índice de Assimetria por grupo de estudo, classificados em: Grupo Controle N=30; Assintomático N=18; Provável HAM/TSP N=25; HAM/TSP N=17. N= 90. Belo Horizonte, 2006-2009.	48
GRÁFICO 3 Freqüência seriada das respostas do VEMP em 18 sujeitos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos que foram acompanhados de 2006 a 2009 com exame realizado a cada seis meses. GIPH, Belo Horizonte.	49
GRÁFICO 4 Freqüência seriada das respostas do VEMP em 25 sujeitos infectados pelo HTLV-1 com possível HAM/TSP que foram acompanhados de 2006 a 2009 com exame realizado a cada seis meses. GIPH, Belo Horizonte.	51
GRÁFICO 5 Freqüência seriada das respostas do VEMP em 17 sujeitos infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP que foram acompanhados de 2006 a 2009 com exame realizado a cada seis meses. GIPH, Belo Horizonte.	52
GRÁFICO 6 Curva de sobrevivência estimada para os sujeitos com VEMP normal na primeira avaliação. N = 44. Belo Horizonte, 2006-2009.	53
GRÁFICO 7 Curva de sobrevivência estimada estratificada por grupo para os sujeitos com VEMP normal na primeira avaliação. Assintomático N = 17. Possível HAM/TSP N = 18. HAM/TSP N = 9. N = 44. Belo Horizonte, 2006-2009.	54

SUMÁRIO¹

	PÁGINA
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Equilíbrio Corporal.....	15
2.1.1 Processamento do Equilíbrio Corporal.....	15
2.1.2 Sistema Vestibular.....	16
2.2 Potenciais Evocados.....	18
2.2.1 Conceito.....	18
2.3 Potencial Evocado Mio gênico Vestibular (VEMP).....	19
2.3.1 Histórico.....	19
2.3.2 Conceito.....	20
2.3.3 Metodologia de Aquisição.....	21
2.3.4 Variáveis Analisadas.....	21
2.3.4.1 Morfologia da Onda.....	21
2.3.4.2 Latência.....	22
2.3.4.3 Amplitude.....	22
2.3.5 Padronização da técnica de registro.....	23
2.3.5.1 Tipo de estimulação acústica.....	23
2.3.5.2 Frequência do Estímulo.....	24
2.3.5.3 Posicionamento dos Eletrodos.....	25
2.3.5.4 Posicionamento do paciente.....	26
2.3.5.5 Contração da musculatura cervical.....	26
2.3.5.6 Filtros.....	26
2.3.5.7 Intensidade do Estímulo.....	27
2.3.5.8 Denominação dos traçados.....	27
2.3.6 Aplicabilidade Clínica.....	27
2.3.6.1 Alteração da Resposta no VEMP.....	28
2.4 Vírus Linfotrópico Humano de Células T Tipo 1 (HTLV-1).....	29
2.4.1 Histórico e dados epidemiológicos.....	29
2.4.2 Evolução natural da infecção por HTLV-1.....	30
2.5 Mielopatia associada ao HTLV-1 / Paraparesia Espástica Tropical	

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

(HAM/TSP).....	30
2.5.1 Evolução e patogênese da HAM/TSP.....	30
2.5.2 Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) e Acometimento Medular.....	33
3 OBJETIVOS.....	35
3.1 Geral.....	35
3.2 Específicos.....	35
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	36
4.1 Seleção da Amostra.....	36
4.2 Critérios de Inclusão.....	36
4.3 Critérios de Exclusão.....	37
4.4 Desenho de Estudo.....	38
4.5 Realização do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP): local, procedimento e equipamentos.....	39
4.6 Aspectos Éticos.....	41
4.7 Análise Estatística.....	41
5 RESULTADOS.....	44
5.1 Tamanho da Amostra.....	44
5.2 Dados Epidemiológicos.....	44
5.2.1 Idade.....	45
5.2.2 Gênero.....	45
5.3 Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP).....	46
5.3.1 Latência.....	46
5.3.2 Amplitude e Índice de Assimetria.....	47
5.4 Frequência das respostas do VEMP e grupos.....	48
5.4 Análise de Sobrevivência.....	53
6 DISCUSSÃO.....	55
6.1 Seleção e Tamanho da Amostra.....	55
6.2 Dados Epidemiológicos.....	55
6.2.1 Idade.....	55
6.2.2 Gênero.....	56
6.3 Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP).....	57
6.3.1 Latência.....	57

6.3.2 Amplitude e Índice de Assimetria.....	58
6.4 Frequência das respostas do VEMP e grupos.....	59
6. 5 Curvas de sobrevivência.....	61
7 CONCLUSÕES.....	62
8 PROPOSIÇÃO.....	63
9. REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO A.....	76
ANEXO B.....	78
ANEXO C.....	81
ANEXO D.....	82
ANEXO E.....	83
APÊNDICES - PUBLICAÇÕES.....	89

1. INTRODUÇÃO

A mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) acomete cerca de 4% dos indivíduos infectados pelo Vírus Linfotrófico Humano de Células T Tipo 1 (HTLV-1) e o diagnóstico dessa enfermidade é tardio, realizado por meio de critérios: clínicos, imunológicos e de imagem. O Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) é um exame eletrofisiológico que avalia a resposta do trato vestibulo-espinal, que, anatomicamente, está próximo ao trato motor, alvo de lesão na HAM/TSP.

Por meio de estímulo auditivo (cliques ou *tone burst*), o núcleo vestibular no tronco cerebral é estimulado e a resposta evocada captada pela musculatura envolvida no controle do equilíbrio corporal relacionada ao trato vestibulo-espinal. A relevância desse exame reside no fato de ser um potencial evocado cuja resposta depende da integridade da membrana e dos sistemas moleculares responsáveis pelo transporte axonal e pelas transmissões sinápticas. Logo, a medula é avaliada funcionalmente de modo que as anormalidades detectadas precedem as alterações encontradas pelos exames de imagem.

Recentemente, Felipe e colaboradores (2008) demonstraram que o VEMP, utilizando-se de estímulo auditivo e com a captação da resposta no músculo esternocleidomastóideo (ECM), mostrou-se mais alterado na HAM/TSP quando comparado ao exame do indivíduo infectado pelo HTLV-1 assintomático. Resta saber o valor do VEMP no acompanhamento de pacientes assintomáticos e com sintomas, mas sem os critérios definidos para HAM/TSP, quanto a sua evolução a partir de alterações neurológicas incipientes. Essa questão pode ser respondida a partir de análise longitudinal do resultado do VEMP em pacientes com HTLV-1 em diferentes estágios de progressão da doença, variando desde indivíduos assintomáticos até com HAM/TSP estabelecida.

A coorte longitudinal aberta do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV-1 (GIPH), vinculado à Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (Hemominas), acompanha desde 1997 ex-doadores de sangue infectados pelo HTLV-1. A coorte conta hoje com 570 participantes soropositivos para HTLV-1 e 166 controles soronegativos. No presente estudo, 90 participantes da coorte do GIPH foram submetidos ao VEMP semestralmente por um período de 18 meses com o propósito de estabelecer a importância do VEMP na avaliação da evolução do comprometimento da medula cervical em indivíduos com HTLV-1. Possivelmente, esse potencial evocado, ao avaliar funcionalmente o trato vestibulo-espinal, estará evidenciando alterações incipientes e poderá ter valor como ferramenta auxiliar no diagnóstico precoce da mielopatia associada ao HTLV-1.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Equilíbrio Corporal

2.1.1 Processamento do Equilíbrio Corporal

O controle postural é realizado por um sistema complexo que visa: ajustar a posição dos segmentos do corpo, permitir a realização dos movimentos e atingir os objetivos de suporte, estabilidade e equilíbrio (GUERRAZ; DAY, 2005; HAIN *et al.*, 2002). Este sistema envolve a percepção, a integração dos estímulos sensoriais, o planejamento motor e a execução da postura adequada para o movimento pretendido (KENNEDY *et al.*, 2004).

As funções desenvolvidas pelo sistema vestibular, ou seja, relacionadas ao equilíbrio corporal, aos movimentos coordenados dos olhos e da cabeça e à manutenção da postura; necessitam de uma integração complexa entre as eferências dos cinco pares de receptores vestibulares presentes na orelha interna (canais semicirculares, sáculo e utrículo) e a atividade dos sistemas reflexos da visão e da propriocepção (FIG 1). Os receptores vestibulares enviam informações ao Sistema Nervoso Central (SNC) sobre os movimentos e a posição da cabeça no espaço, em virtude de sua sensibilidade às acelerações angulares, lineares e orientação quanto à gravidade (BALOH; HORUNBIA, 1990).

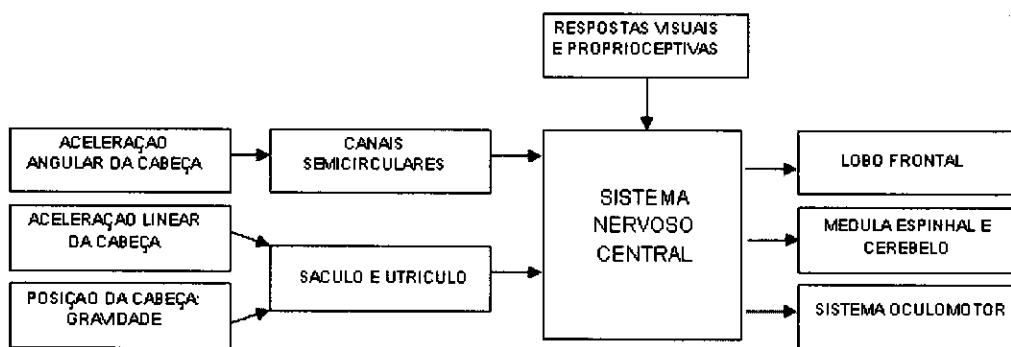


FIGURA 1 – Conexão dos órgãos responsáveis pelo equilíbrio corporal.

2.1.2 Sistema Vestibular

O labirinto ósseo é uma cavidade localizada no osso temporal, onde se encontram cinco órgãos receptores delimitados por uma membrana, constituindo o labirinto membranoso. Estes órgãos receptores podem ser divididos em duas unidades anatômicas e funcionais: os canais semicirculares (CSCs) e os órgãos otolíticos (utrículo e sáculo), e seus receptores que são as células ciliadas (COLLARD, 1994) (FIG 2).

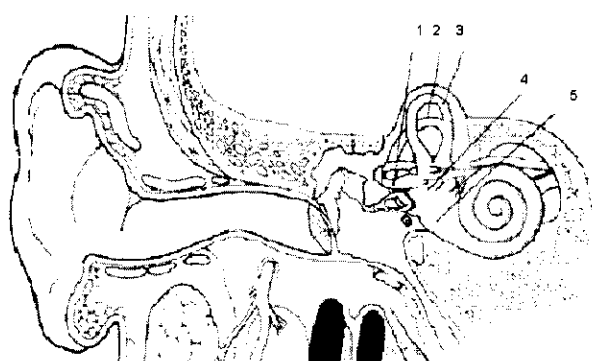


FIGURA 2 – Órgãos que compõem o sistema vestibular periférico: 1. canal semicircular lateral, 2. canal semicircular posterior, 3. canal semicircular anterior, 4. utrículo, 5. sáculo.

Fonte: DICKMAN, 2006¹.

Os CSCs são três estruturas com formato de uma letra “C” com diâmetro aproximado de oito milímetros, dispostas ortogonalmente entre si, como se fossem três lados adjacentes de um cubo. Os CSCs respondem a aceleração angular, isto é, a movimentos de rotação da cabeça (DAY; FITZPATRICK, 2005; GUERRAZ; DAY, 2005).

Os órgãos otolíticos, que correspondem ao utrículo e sáculo, são assim denominados devido às partículas de carbonato de cálcio, os otólitos, aderidos à sua mácula. Enquanto a mácula do utrículo está na posição horizontal tornando-o particularmente sensível a movimentos no plano horizontal e a inclinações da cabeça, a mácula do sáculo está em uma posição vertical, tornando-o sensível a aceleração vertical (GUERRAZ; DAY, 2005).

¹ <http://www.vestibular.wustl.edu/vestibular6.html>

Os corpos celulares das fibras aferentes que inervam o aparelho vestibular localizam-se no gânglio de Scarpa. Os prolongamentos centrais desses neurônios bipolares, cujos prolongamentos periféricos inervam as estruturas vestibulares do labirinto, juntam-se aos axônios que se originam no gânglio espiral da cóclea, constituindo o nervo vestibulo-coclear, ou também denominado VIII par craniano. A porção vestibular do VIII par projeta-se aos núcleos vestibulares, que ocupam uma extensa porção do tronco cerebral. Esse conjunto de núcleos é composto pelos núcleos vestibulares lateral, inferior, medial e superior. Esses núcleos diferem quanto à sua estrutura citoarquitetônica e também quanto às relações hodológicas que mantêm com outras regiões do sistema nervoso, particularmente a medula espinhal, os núcleos oculomotores e o cerebelo (BARMACK, 2003; ZEMLIN, 2000).

Os núcleos vestibulares medial e superior recebem aferências principalmente dos CSCs, projetando-se, por intermédio do fascículo longitudinal medial, aos núcleos oculomotores, cujos motoneurônios inervam os músculos extrínsecos oculares. Dentre os reflexos que se destinam a manter essa estabilidade destaca-se o reflexo vestibulo-ocular. Este é desencadeado por movimentos da cabeça que tenderiam a deslocar a imagem projetada na retina. Movimentos oculares compensatórios são assim deflagrados a partir da informação vestibular, sendo que os olhos tendem a se mover de tal forma a anular o deslocamento da imagem que seria provocado pelo movimento da cabeça (BARMACK, 2003; BONALDI, 2004).

O núcleo medial envia também projeções bilaterais ao nível cervical da medula espinhal por intermédio do trato vestibulo-espinhal medial. Essas projeções influenciam os motoneurônios medulares que inervam músculos cervicais, participando de reflexos que controlam movimentos do pescoço de maneira correlacionada e sinérgica aos movimentos oculares (BONALDI, 2004).

A porção ventral do núcleo vestibular lateral recebe aferências do utrículo e dos canais semicirculares, contribuindo também para os circuitos vestibulo-oculares. A porção dorsal desse núcleo, recebendo aferências do cerebelo e da medula espinhal, envia projeções ipsilaterais ao corno anterior da medula espinhal, por intermédio do trato vestibulo-espinhal lateral. Essas projeções sobre motoneurônios alfa e gama que inervam os músculos dos membros, exercem excitação tônica sobre músculos extensores dos membros inferiores contribuindo na manutenção da postura (BONALDI, 2004; GUERRAZ; DAY, 2005).

O núcleo vestibular inferior recebe aferências tanto dos CSCs quanto do sáculo e utrículo, além de projeções cerebelares. Suas projeções incluem circuitos vestibulo-espinhais,

integrando aferências vestibulares e cerebelares (BONALDI, 2004; MUROFUSHI *et al.*, 1996).

Os reflexos vestibulo-espinhais têm a função de estabilizar a cabeça no espaço e em relação ao tronco, assim como manter a postura ereta. Estímulos labirínticos levam a diferentes padrões de ativação na musculatura cervical e dos membros, com o objetivo de prevenir quedas (COLLARD, 1994).

Reflexos fásicos de curta latência são mediados pelos CSCs por meio do trato vestibulo-espinhal medial (vestibulo-cólico). Estes têm a função de ativar músculos cervicais específicos, com conseqüente estabilização da cabeça no espaço, a partir de estímulos dos CSCs (BONALDI, 2004; COLLARD, 1994).

Reflexos otolíticos tônicos por sua vez, respondem a variações de aceleração linear, principalmente por meio do trato vestibulo-espinhal lateral, o que produz uma excitação dos neurônios para musculatura extensora ipsilateral com inibição recíproca dos flexores (BONALDI, 2004; DIDIER *et al.*, 1987; MUROFUSHI *et al.*, 1996).

O trato retículo-espinhal tem sua origem na formação reticular bulbar, sendo que a maioria dos neurônios retículo-espinhais ponto bulbares recebe aferências dos órgãos otolíticos e CSCs e se projetam principalmente para neurônios medulares lombares e em menor número para neurônios cervicais (BALOH; HONRUBIA, 1990; BONALDI, 2004).

2.2 Potenciais Evocados

2.2.1 Conceito

Os potenciais evocados são sinais elétricos característicos, desencadeados por estímulos específicos em determinado indivíduo. Estes podem ser auditivos, visuais e/ou sensoriais, os quais determinam diferentes tipos de potenciais (SILVA; BATISTA; CARVALHO, 1998; SCHWANKE, 2000; ROCHA *et al.*, 2006).

A avaliação dos potenciais evocados tem como principal objetivo analisar o funcionamento e o grau de integridade dos caminhos neurofisiológicos percorridos pelas correntes

eletroquímicas, ao longo dos diversos nervos, até o SNC (SILVA; BATISTA; CARVALHO, 1998).

2.3 Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP)

2.3.1 Histórico

Na década de 50, pesquisadores desenvolveram o método de tratamento de dados por média de registros, conhecido como promediação. Esta técnica ampliou o campo de aquisição de ondas em todas as linhas de registro elétrico do corpo humano. A partir de 1958, iniciaram-se os primeiros estudos de respostas evocadas rápidas (DAWSON, 1954; GEISLER *et al.*, 1958).

As primeiras descrições das respostas pós-auriculares ocorreram na década de 60, onde pesquisa constatou que respostas evocadas por meio de cliques com eletrodo ativo na área pós-auricular seriam de origem miogênica (BICKFORD *et al.*, 1964).

No final da década de 60, surgiram estudos para esse reflexo vestibular, identificando-o como P13, N23, P33, N43, com possibilidade de origem tríplice do reflexo: cócleo-miogênico, vestibulo-miogênico e cócleo-neurogênico. Com isso, constataram-se evidências da origem vestibular do reflexo, além da lateralidade de análise independente do sistema vestibular esquerdo em relação ao direito (YOSHIE; OKUDAIRE, 1969).

Descobertas anatômicas do sáculo comprovaram a sensibilidade desse órgão aos sons, sendo esta descrita e confirmada por vários autores em peixes (POPPER; FAY, 1973; SAIDEL; POPPER, 1983), em anfíbios (LEWIS *et al.*, 1982; MOFFAT; CAPRANICA, 1976) em aves (BLEEKER *et al.*, 1980) e em mamíferos (CAZALS *et al.*, 1980; DIDIER; CAZALS, 1989; MCCUE; GUINAN, 1994; MIKAELIAN, 1964; MUROFUSHI *et al.*, 1995; YOUNG *et al.*, 1977), justificando a utilização de estímulo sonoro para a ativação e estudo do sistema vestibular no homem.

Na década de 90, foi proposta a utilização de estimulação sonora de órgãos vestibulares para obtenção de potenciais evocados. No início dessa década, as pesquisas enfatizaram as possíveis aplicações clínicas do VEMP (COLEBATCH; HALMAGYI, 1992).

O reflexo se origina no sáculo, é transmitido para os neurônios do Gânglio de Scarpa, caminha pelo nervo vestibular inferior, núcleo vestibular e trato vestibulo-espinhal e chega aos neurônios motores do músculo (FIG 3) (COLEBATCH; ROTHWELL, 1993; HALMAGYI *et al.*, 1994; MUROFUSHI *et al.*, 2001).

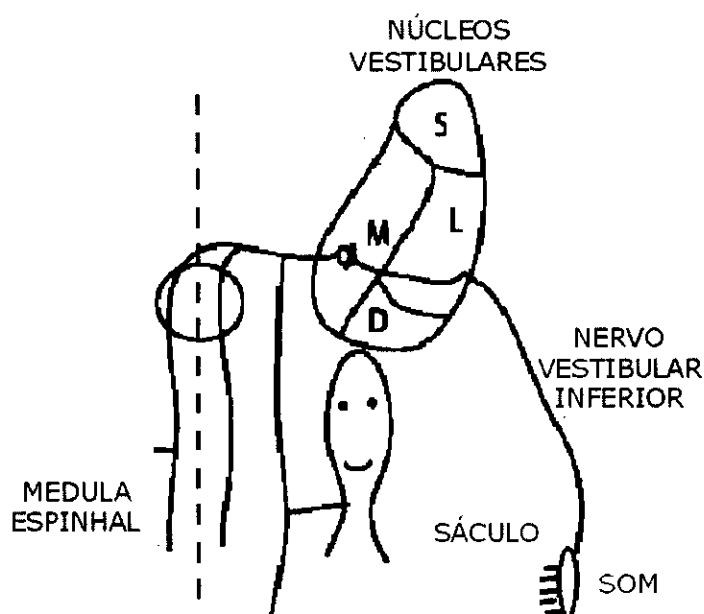


FIGURA 3 – Trajetória do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP).

Fonte: DICKMAN, 2006².

2.3.2 Conceito

O Potencial Evocado Miogênico Vestibular - *Vestibular Evoked Myogenic Potential* - (VEMP) é uma resposta neural formada a partir de um arco reflexo de três neurônios que envolvem a orelha interna, o tronco encefálico e a via vestibulo-espinhal. É um teste promissor para a avaliação do sistema vestibulo-cólico descendente (COLEBATCH; HALMAGYI, 1992; MUROFUSHI *et al.*, 1996).

² <http://www.vestibular.wustl.edu/vestibular6.html>

O exame registra a sobreposição de respostas neurais a um potencial muscular desencadeado pelo reflexo vestibulo-espinhal. Este reflexo depende da integridade da mácula sacular, do nervo vestibular inferior, dos núcleos vestibulares, das vias vestibulo-espinhais e do músculo efetor (COLEBATCH *et al.*, 1994). Assim, enfermidades que interfiram na condução neural desde a orelha interna, passando pelo tronco encefálico, pelo trato vestibulo-espinhal e pelo segundo neurônio motor, podem interferir na resposta (HALMAGYI *et al.*, 2002; WELGAMPOLA, 2008).

2.3.3 Metodologia de Aquisição

Na realização do exame, peculiaridades relacionadas à semiotécnica devem ser bem conhecidas a fim de evitar erros na interpretação do resultado (HALMAGYI *et al.*, 2002; KINGMA, 2006).

O VEMP pode ser obtido a partir de um aparelho de potenciais evocados auditivos. Podem ser eliciados por estímulos acústicos, elétricos ou mecânicos. A estimulação auditiva com sons de elevada intensidade é a técnica mais utilizada (ROSEGREN, 2010).

O exame avalia o reflexo final; portanto, não se presta ao diagnóstico topográfico, mas confirma ou afasta o comprometimento da via envolvida (FELIPE *et al.*, 2008).

2.3.4 Variáveis Analisadas

2.3.4.1. Morfologia da Onda

O traçado obtido é constituído por dois complexos de ondas bifásicas. O primeiro potencial bifásico apresenta pico positivo (P) com latência média de 13 milissegundos (ms), seguido de pico negativo (N) com latência média de 23 ms, e é denominado P13-N23 ou P14-N21 ou P1-N2 (FIG 4) (MUROFUSHI *et al.*, 1998; WAELE *et al.*, 1999; WU; MUROFUSHI, 1999).

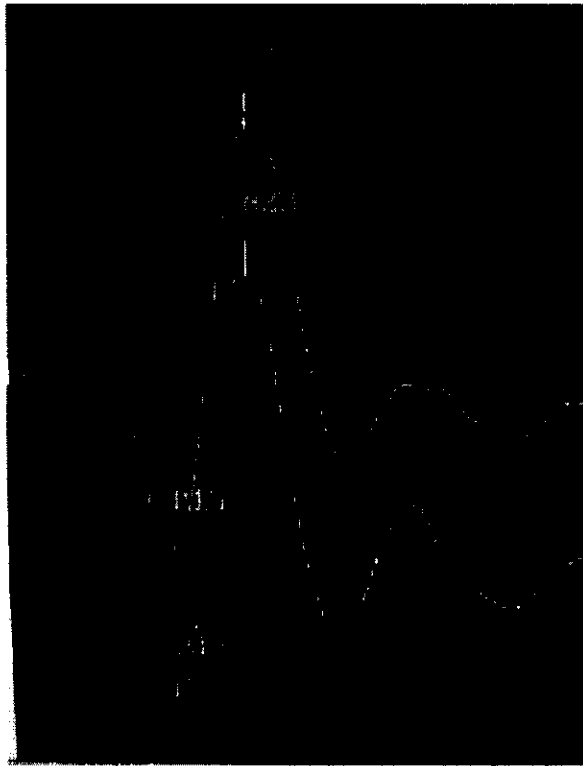


FIGURA 4 – Traçado obtido pelo registro do VEMP: formação do potencial bifásico P13 e N23.

Fonte: FELIPE, 2008³.

2.3.4.2 Latência

Como princípio básico da avaliação de qualquer potencial evocado, mede-se o tempo entre o estímulo e a resposta, classificando-o como normal ou alterado a partir do tempo que transcorre entre a estimulação até o aparecimento das ondas (ROSENGREN, 2010; MISULIS, 2003).

O aumento da latência dos picos, no VEMP, está associado à alteração da velocidade de condução neuronal, este achado pode ser comum em doenças neurológicas (ALMEIDA, 1999; SARTUCCI; LOGI, 2002; RAUCH, 2006).

³ <http://www.vestibular.wustl.edu/vestibular6.html>

2.3.4.3 Amplitude

A amplitude do VEMP reflete a magnitude do reflexo muscular; no entanto, como existe grande variação interpessoal da magnitude dessa resposta, decorrente da variação interpessoal de massa e tônus da musculatura estudada, utiliza-se o cálculo do Índice de Assimetria (IA) da resposta. Dessa forma, é possível comparar a interferência do tônus muscular de um lado em relação ao outro. Esse índice é calculado pela diferença interaural da amplitude da resposta, ponderada pela média da resposta de cada paciente (WELGAMPOLA, 2008; RAUCH, 2006). A fórmula está apresentada abaixo:

$$IA = \frac{(Ad - Ae)}{(Ad + Ae)} \times 100$$

Assim, o IA é utilizado na comparação interpessoal das amplitudes direita e esquerda durante a contração muscular. Esse índice é variável em estudos e é considerado como não significativo quando as diferenças entre as contrações musculares, após cálculo da equação, forem até 26,6% a 47,4%, de acordo com o protocolo utilizado. (COLEBATCH; ROTHWELL, 1993; LIM *et al.*, 1995; SHEEAN *et al.*, 1993).

2.3.4.4 Replicabilidade

Replicabilidade é a medida pela qual um experimento produz sempre a mesma resposta, seja qual for a circunstância de tempo e lugar em que se conduza o experimento. Pesquisar a replicabilidade do potencial evocado é importante para eliminar a subjetividade e variabilidade das interpretações (MISULIS, 2000).

2.3.5 Padronização da técnica de registro

Para a aplicação clínica do VEMP é preciso parâmetros uniformizados. Por ser um teste relativamente recente na literatura, foram encontradas escolhas distintas em relação à padronização das variáveis nos diversos protocolos utilizados.

2.3.5.1 Tipo de estimulação acústica

Em relação ao tipo de estimulação acústica, são utilizados cliques (rarefeitos ou alternados) ou *tone burst*. Segundo a literatura, os potenciais evocados por *tone burst* necessitam de menor limiar de estimulação que os cliques, sendo mais confortável sua aplicação para o sujeito avaliado (AKIN *et al.*, 2003; CHENG *et al.*, 2003). Pode-se observar maior amplitude da resposta com *tone burst*, quando comparado ao clique (FIG 5), pois a variável amplitude, possui relação linear com a intensidade do estímulo (KARINO *et al.*, 2005; NODE *et al.*, 2005; PATKO *et al.*, 2003; RAUCH *et al.*, 2004; SHEYKHOLESLAMI *et al.*, 2000; TIMMER, 2006; TOOD *et al.*, 2000; WANG; YOUNG, 2004; WELGAMPOLA; COLEBATCH, 2001; WELGAMPOLA; COLEBATCH, 2005; WU *et al.*, 1999).

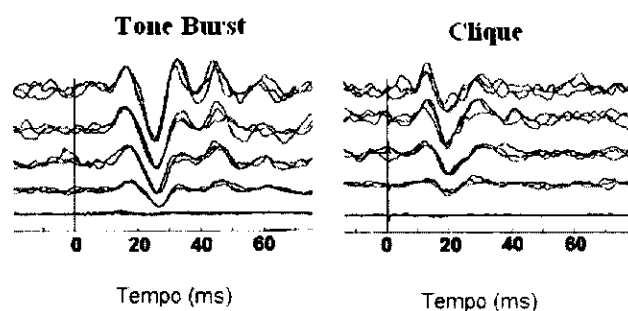


FIGURA 5 – Respostas do Potencial Evocado Miogênico Vestibular, obtidas em um mesmo sujeito, por meio de estímulos tipo *tone burst* e cliques.

Fonte: DICKMAN, 2006⁴.

⁴ <http://www.vestibular.wustl.edu/vestibular6.html>

2.3.5.2 Frequência do Estímulo

A frequência do estímulo foi descrita também com extrema variedade. Verificou-se uma maior incidência nas frequências menores ou iguais a 500 Hertz (Hz), observando-se que, quanto menor a frequência, mais homogênea e constante era a resposta (AKIN; MURANANE, 2001; ALMEIDA, 1999; CHENG-WEI *et al.*, 2000; COLEBATCH *et al.*, 1994; FERBER-VIART *et al.*, 1997; MUROFUSHI *et al.*, 1996) (FIG 6).

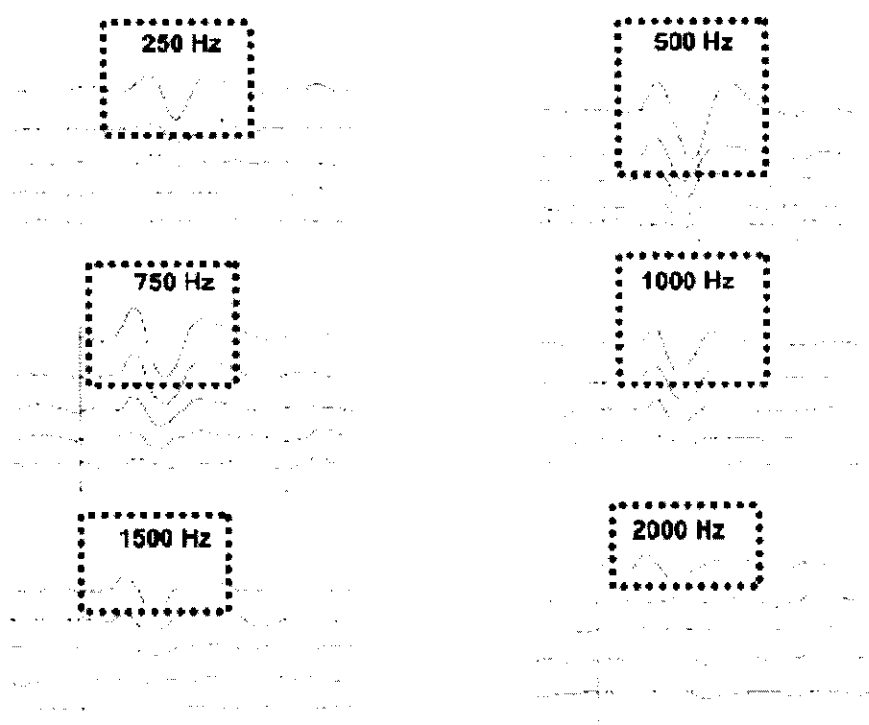


FIGURA 6 – Variação da resposta do VEMP de acordo com frequência do estímulo utilizada em um mesmo sujeito (250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1000 Hz, 1500 Hz, 2000 Hz).

Fonte: DICKMAN, 2006⁵.

⁵ <http://www.vestibular.wustl.edu/vestibular6.html>

2.3.5.3 Posicionamento dos Eletrodos

Embora existam grandes divergências no posicionamento dos eletrodos nos exames do VEMP tem-se observado, pela literatura, que o eletrodo de superfície é posicionado, geralmente, no músculo esternocleidomastóideo (ECM), (ALMEIDA, 1999; COLEBATCH; HALMAGYI, 1992) isso porque as respostas são mais consistentes e homogêneas. Além disso, o modo de aplicação do exame é muito mais prático e confortável para o sujeito.

Em relação ao efeito do local na colocação do eletrodo no ECM para realização do VEMP, pesquisa sugere que a parte média desse músculo é o melhor local para o registro da resposta (SHEYKHOLESLAMI *et al.*, 2000).

2.3.5.4 Posicionamento do paciente

Para ativação do ECM, durante a realização do exame, alguns autores recomendam que o indivíduo permaneça sentado, fazendo pressão com a testa sobre uma barra posicionada à frente da cabeça, enquanto outros prescrevem que ele deve permanecer em decúbito dorsal horizontal, elevando a cabeça. Nas duas situações, obtém-se ativação simultânea de ambos os músculos. Todavia, avaliou-se que a posição que promove a melhor ativação muscular é a rotação lateral máxima da cabeça, com o indivíduo sentado (FIG 7) (MATSUZAKI *et al.*, 1999, MUROFUSHI *et al.*, 1998, MUROFUSHI *et al.*, 1999; WU; MUROFUSHI, 1999).

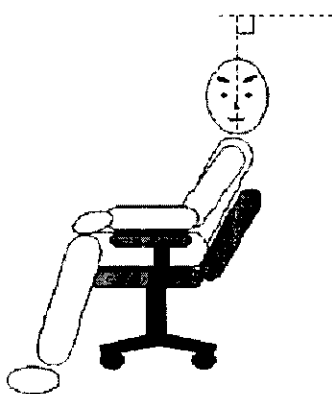


FIGURA 7 – Posicionamento do paciente para realização do VEMP, rotação lateral da cabeça.

2.3.5.5 Contração da musculatura cervical

A influência da contração da musculatura cervical sobre a amplitude e a latência da resposta no registro do VEMP foi estudada, e constatou-se relação linear entre o grau de contratura muscular e a amplitude das respostas, mas não se observou variação na variável latência (COLEBATCH; ROTHWELL, 1993; LIM *et al.*, 1995; SHEEAN *et al.*, 1993).

2.3.5.6 Filtros

O filtro passa-banda foi o parâmetro com maior variabilidade. Segundo pesquisas, a utilização de filtro passa-banda abaixo de 200 Hz alisaria o traçado e aumentaria a precisão da marcação dos picos dos traçados dos potenciais evocados (BRANDTBERG *et al.*, 1999; CHENG-WEI *et al.*, 2000; KARINO *et al.*, 2005; MUROFUSHI *et al.*, 1996; MUROFUSHI *et al.*, 1998; TSUTSUMI *et al.*, 2000; SHEYKHOLESAMI, 2000; WU; MUROFUSHI, 1999).

2.3.5.7 Intensidade do Estímulo

Demonstrou-se, em estudos experimentais, que o limiar de excitabilidade da mácula sacular por som é elevado em cobaias, sendo em torno de 80 decibéis por nível de pressão sonora (dBNPS) (DIDIER; CAZALS, 1989; McCUE; GUINAN, 1994). O mesmo limiar elevado foi observado em trabalhos clínicos, que avaliaram a influência de diferentes intensidades de estímulo sobre as respostas miogênicas evocadas por estimulação sonora (LIM *et al.*, 1995; TOWNSED; CODY, 1971).

2.3.5.8 Denominação dos traçados

A denominação dos traçados desse potencial varia de acordo com autores, que utilizam ora P13-N23, ora P14-N21, ora I-II. Essas denominações dos picos do potencial não foram ainda discutidas para padronização em estudos (MUROFUSHI *et al.*, 1998; WAELE *et al.*, 1999; WU; MUROFUSHI, 1999; ROBERTSON; IRELAND, 1995; FERBER-VIART, 1997; MATSUZAKI *et al.*, 1999).

2.3.6 Aplicabilidade Clínica

A pesquisa do VEMP apresenta diversas características favoráveis à sua utilização: é um exame objetivo, não invasivo, de fácil execução, de baixo custo, rápido e não traz desconforto ao paciente (COLEBATCH, 2001; DAVID; COLAFÊMIA, 2002; HALMAGYI *et al.*, 1994).

As pesquisas relacionadas à aplicação clínica do VEMP expandiram-se devido à necessidade de se definir a acuidade desse exame (COLEBATCH *et al.*, 1994; LIM *et al.*, 1995; WU; MUROFUSHI, 1999).

Atualmente, o VEMP vem sendo estudado para determinar a presença de alterações na orelha interna ou na condução neural, desde o nervo vestibular inferior até a resposta motora muscular (DAVID; COLAFÊMIA, 2002; MUROFUSHI, 2006).

2.3.6.1 Alteração da Resposta no VEMP

O prolongamento da latência do VEMP, segundo pesquisas, poderia estar relacionado à desmielinização do axônio aferente primário do trato vestibulo-espinhal e de acometimento do núcleo vestibular. Esse prolongamento orientaria quanto às alterações que podem estar ocorrendo na via vestibulo-espinhal (SHIMIZU *et al.*, 2000; MUROFUSHI *et al.*, 2001).

A ausência de resposta no VEMP explicar-se-ia, diretamente, como uma desordem da via vestibulo-espinal, cuja localização da injúria é desconhecida (OCHI *et al.*, 2001; COLEBATCH *et al.*, 1994). Isso porque a anatomia vestibular da via vestibulo-espinal é esclarecida, contudo, não é possível definir a extensão e localização da lesão no trato vestibulo-espinal.

A mensuração do VEMP pode ser um teste clínico útil para avaliar a função do trato vestibulo-espinal e para detectar lesões subclínicas vestibulo-espinais (SHIMIZU *et al.*, 2000).

O VEMP pode auxiliar no diagnóstico e monitoramento de doenças centrais juntamente com outros exames. Porém, é importante salientar que, assim como qualquer outro potencial evocado, não há correlação específica entre alteração e doença, pois muitas anormalidades encontradas nesse exame são semelhantes em diversas enfermidades (MUROFUSHI *et al.*, 2001).

2.4 Vírus Linfotrópico Humano de Células T Tipo 1 (HTLV-1)

2.4.1 Histórico e dados epidemiológicos

O Vírus Linfotrópico Humano de Células T do Tipo 1 (HTLV-1) pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus* (KRONN e CARNEIRO-PROIETTI, 2006; POIEZ *et al.*, 1980).

O HTLV-1, isolado em 1980, está associado, principalmente, à leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002; YOSHIDA *et al.*, 1984), a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP) (CASTRO-COSTA, 1989; GESSAIN *et al.*, 1985), a uveíte associada ao HTLV e anormalidades dermatológicas e imunológicas (GONÇALVES *et al.*, 1999).

A transmissão do HTLV-1 se dá por via vertical (transplacentária, durante o parto e pela amamentação), horizontal (relação sexual) e parenteral (transusão de sangue e hemoderivados contaminados e uso de drogas injetáveis) (SANTOS; LIMA, 2005).

O HTLV-1 é endêmico no Japão, no Caribe, na África, na América do Sul e nas ilhas da Melanésia. Estima-se que, no mundo, 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 (DE THÉ; KAZANJI, 1996). No Brasil, ele está presente em todos os estados onde foi pesquisado, com prevalências variadas (FIG 8).

Estimativas baseadas nas prevalências conhecidas apontam para, aproximadamente, 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-1, o que torna o Brasil o país com o maior número absoluto de casos (CORTES *et al.*, 1989; GABBAI *et al.*, 1993; GONÇALVES *et al.*, 1999).

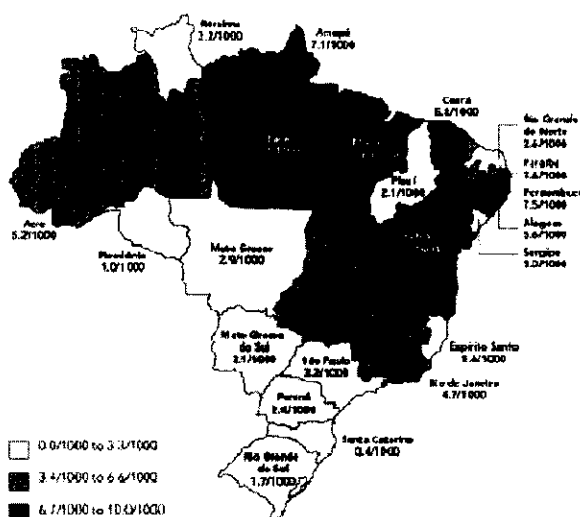


FIGURA 8 – Distribuição geográfica das taxa de prevalência do HTLV – 1/2 no Brasil.

Fonte: CATALAN-SOARES, 2005⁶.

A prevalência da infecção pelo HTLV-1 aumenta com a idade; e é maior em mulheres do que em homens. Naquelas, o aumento continua após os 40 anos, enquanto, nos homens, atinge um platô após os 40 anos (MANNIS *et al.*, 1991). A explicação mais provável para essa diferença é a transmissão por via sexual, mais eficiente do homem para a mulher (KAPLAN *et al.*, 1996). A inclinação da curva e a taxa máxima de prevalência alcançada dependerão da região e da população estudadas, mas o tipo de curva descrita acima parece reproduzir-se em todos os locais.

⁶ <http://www.vestibular.wustl.edu/vestibular6.html>

A maioria dos estudos de prevalência tem considerado grupos específicos (doadores, gestantes, pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, co-infectados); ainda não há indicadores de prevalência para a população geral (FERREIRA *et al.*, 1997; MUELLER, 1991; MANNIS *et al.*, 1999).

No Brasil a soroprevalência média encontrada entre doadores aptos à doação é cerca de 20 a 100 vezes mais alta do que a relatada para os Estados Unidos e Europa. Sem dúvida, tem-se na infecção pelo HTLV-1 um problema de saúde pública (PROIETTI *et al.*, 2006).

O diagnóstico da infecção pelo vírus HTLV-I é feito em duas etapas: triagem e confirmação (CONSTANTINE, 1993). Para a etapa de triagem são utilizados os testes sorológicos, que detectam indiretamente estes agentes, isto é, testam a presença de anticorpos contra o vírus (ELISA ou aglutinação). Na confirmação, utilizamos geralmente um teste sorológico, o *Western Blot* (WB). Além de confirmar a infecção, é necessário discriminar se a mesma está sendo causada pelo HTLV-1 ou HTLV-2. Como os vírus possuem grande homologia entre si, é necessário enriquecer os testes com antígenos recombinantes específicos de cada vírus.

Utilizam-se nestes casos os testes moleculares (CONSTANTINE, 1993), que detectam a presença de ácidos nucléicos ou ribonucleicos do vírus, através da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). Uma importante diferenciação deste teste em relação aos testes sorológicos é não depender da produção de anticorpos contra o vírus, uma vez que detecta diretamente o material genético do mesmo (DNA proviral). Por sua alta sensibilidade e especificidade, a PCR é um método capaz de esclarecer estados sorológicos indeterminados, além de ser utilizado na distinção entre uma infecção pelo Tipo 1 ou pelo Tipo 2 do HTLV, ou definição dos subtipos virais.

2.4.2 Evolução natural da infecção por HTLV-1

A história natural da infecção pelo HTLV-1 não está completamente elucidada, principalmente porque o tempo decorrido entre a exposição/infecção e o início de sintomatologia é muito longo (BORDUCCHI *et al.* 1999).

Aproximadamente 98% dos indivíduos infectados permanecem assintomáticos (SANTOS; LIMA, 2005).

Sabe-se que diferentes fatores estão envolvidos na interação vírus/hospedeiro e o modo como essa interação se desenvolve determinará o estado do portador como indivíduo assintomático, paciente sofrendo de doença hematológica (LLTA) ou inflamatória (HAM/TSP, uveíte, artrite, reumatismo, entre outras) (PROIETTI *et al.*, 2006).

Acredita-se que fatores próprios do hospedeiro, incluindo o sistema HLA (Antígeno Leucocitário Humano), devem ser importantes para determinar as manifestações da infecção (JEFFERY *et al.*, 1999).

Observou-se que indivíduos que desenvolvem LLTA apresentam baixo nível de resposta imune, enquanto os com HAM/TSP demonstram resposta intensa aos antígenos do HTLV-1 (MANNIS *et al.*, 1999).

2.5 Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)

2.5.1 Evolução e patogênese da HAM/TSP

O acometimento da medula espinhal pelo vírus HTLV-1 determina o aparecimento de síndrome clínica grave em decorrência das limitações motoras que acometem os membros inferiores, somadas à disfunção autonômica associada. Esta enfermidade, conhecida universalmente por HAM/TSP ou paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 inicia-se e evolui de modo insidioso, sendo, muitas vezes, impossível estabelecer quando surgiram os primeiros sintomas. A neuropatia é duas vezes mais freqüente em mulheres do que em homens, e a doença incide, predominantemente, na quarta e quinta décadas de vida. É observada, com elevada freqüência, em negros, mulatos e amarelos, embora não seja infreqüente nos caucasianos (BHIGJEE *et al.*, 1991).

Os primeiros casos de HAM/TSP, no Brasil, foram descritos em 1989, no Ceará e em São Paulo (CASTRO-COSTA, 1989; MARTINS-CASTRO; 1989). Atualmente, a HAM/TSP tem sido relatada de forma disseminada por quase todo o país, com variações regionais de prevalência, em consonância com a distribuição de soropositivos para HTLV-1 (ARAÚJO, 1993; CASTRO-COSTA, 1991; CAVALCANTI, 1993; LESSA, 1993; MOREIRA, 1993).

Os distúrbios da marcha, a fraqueza, o enrijecimento dos membros inferiores e o comprometimento do equilíbrio dinâmico constituem os principais sinais e sintomas de apresentação da doença. Todos os grupos musculares podem ser acometidos, de modo a tornar a marcha espástica, a produzir diminuição da velocidade e a resultar em grande dispêndio energético (PROIETTI, 2000; RIBAS; MELO, 2002). As alterações sensoriais nem sempre acompanham o quadro motor, mas há, com frequência, relato de disestesias e parestesias (dormência, formigamentos) ao longo dos membros inferiores e predominantemente distais (RIBAS; MELO, 2002; MANNS *et al.*, 1999). A disfunção vesical é comum em pacientes com HAM/TSP e representa importante causa de morbidade. A época de início dos sintomas é variável, mas normalmente ocorrem paralelamente às alterações motoras ou mais tardiamente. Frequentemente, pacientes apresentam como primeiro sintoma da doença disfunção sexual e do trato urinário (VERDONCK, 2007).

Embora o envolvimento da medula cervical não seja habitual, é possível encontrar hiperreflexia tendinosa em membros superiores, associada ao sinal de Hoffmann; porém, raramente, há alteração da força motora. Fortes evidências sugerem que o tecido nervoso seja lesado de forma indireta pelo HTLV-1 (ELLISONET *et al.*, 1998).

O sítio de maior acometimento é a medula torácica baixa, embora todo o neuro-eixo possa estar envolvido. Linfócitos infectados, que apresentam maior capacidade de migração para o interior do sistema nervoso central, liberariam citocinas e outros fatores neurotóxicos que seriam lesivos às células do parênquima. Porém ainda não se conhecem com exatidão os mecanismos pelos quais um portador assintomático do vírus evolui para doença, ou seja, não se conhecem os determinantes da história natural da infecção. Sabe-se que alguns pacientes com doença neurológica exibem uma carga proviral maior do que os portadores assintomáticos e do que pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto. Determinantes genéticos estariam associados à transição de assintomático para doente (JOHNSON, 1998).

O risco de os infectados desenvolverem HAM/TSP durante a vida ainda não é bem conhecido, já que a maioria das publicações são estudos de prevalência ou relato de casos. A prevalência varia de 0,06% a 2,4% (GOUBAU *et al.*, 1990; MURPHY *et al.*, 1996; MURPHY *et al.*, 1997; OSAME *et al.*, 1990) para a mielopatia entre portadores do HTLV-1.

Em uma avaliação de HAM/TSP no Brasil, os autores apresentaram as taxas de prevalência de 14,7% a 57% (ARAÚJO; ANDRADA-SERPA, 1996) para o HTLV-1, entre pacientes com a mielopatia. A enfermidade predomina entre mulheres, e os fatores de risco mais

importantes foram promiscuidade sexual e transfusão prévia de sangue (ARAÚJO e ANDRADA-SERPA, 1996).

2.3.4 Diagnóstico

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais para a mielopatia associada ao HTLV-1, apresentadas no Quadro 1.

QUADRO 1 - Critérios de diagnóstico para Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM/TSP). Organização Mundial de Saúde, 1989.

Idade e Sexo:

Mais freqüentemente esporádica e em adultos, mas às vezes familiar, ocasionalmente visto em crianças; predomínio nas mulheres.

Instalação:

Geralmente insidiosa, mas pode ser súbita.

Principais manifestações neurológicas:

Paraparesia espástica crônica que progride geralmente de forma lenta, às vezes permanece inalterada após progressão inicial. Fraqueza dos membros inferiores, de predomínio proximal. Distúrbio vesical é uma característica precoce; constipação intestinal ocorre mais tardiamente; impotência e diminuição da libido são freqüentes.

Sintomas sensitivos como formigamento, agulhadas e queimação, são mais proeminentes do que sinais físicos objetivos. Dor lombar baixa com irradiação para membros inferiores é comum. Sensibilidade vibratória é mais freqüente comprometida que a proprioceptiva. Hiperreflexia dos membros inferiores, freqüentemente com clônus e sinal de Babinski. Hiperreflexia dos membros superiores e os sinais de Hoffmann e Trömner são freqüentes; a fraqueza pode estar ausente. Reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes.

Achados neurológicos menos freqüentes:

Sinais cerebelares; atrofia óptica; surdez; nistagmo; déficit de outros nervos cranianos; tremor nas mãos; ausência ou diminuição do reflexo aquiliano. Crises convulsivas, déficit cognitivo, demência ou comprometimento da consciência são raros.

Outras manifestações neurológicas:

Atrofia muscular; fasciculação (rara); polimiosite; neuropatia periférica; polirradiculopatia; neuropatia de nervos cranianos; meningite; encefalopatia.

Manifestações não sistêmicas não neurológicas que podem estar associadas com HAM/TSP:

Alveolite pulmonar; uveíte; síndrome de Sjögren; artropatia; vasculite; ictiose; crioglobulinemia; gamopatia monoclonal; leucemia/linfoma de células T do adulto.

Diagnóstico laboratorial:

Presença de anticorpos anti-HTLV-1 ou de antígenos no sangue e no líquido céfalo-raquidiano (LCR). LCR pode apresentar pleocitose linfocitária moderada. Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou no LCR. Pode ocorrer hiperproteínoorraquia leve a moderada. Isolamento viral quando possível no sangue e/ou no LCR.

Fonte: Organização Mundial de Saúde, 1989.

Os assintomáticos ou pouco sintomáticos constituem o grupo problema. Como a doença geralmente manifesta-se, clinicamente, a partir da quarta década de vida, outras doenças degenerativas dificultam o diagnóstico da mielopatia do HTLV-1 ao se apresentarem com sinais e sintomas semelhantes.

Os estudos de neurofisiologia alteram-se de acordo com o estágio evolutivo da doença. Em relação ao potencial evocado motor diagnosticou-se danos no trato córtico-espinhal, indicando a região medular mais acometida. Pesquisas do potencial evocado

somatosensitivo revelaram o comprometimento do funículo posterior. A eletroneuromiografia avaliou o envolvimento do sistema nervoso periférico, identificando os padrões axonal e/ou desmielinizante (CRUZ *et al.*, 1998; LEON-SARMIENTO *et al.*, 2009).

A evolução neurológica não é uniforme ao longo do tempo, ocorrendo predominantemente durante o primeiro e segundo anos da doença, tornando-se relativamente estável nos anos subseqüentes (MATSUZAKI; MUROFUSHI, 2001; PROIETTI *et al.*, 2006).

Em 2006, foi elaborada proposta de um modelo modificado para o diagnóstico e classificação da HAM/TSP baseado em uma revisão da literatura sobre o assunto e nos critérios propostos pela OMS (CASTRO-COSTA *et al.*, 2006). Os resultados deste estudo encontram-se resumidos no Quadro 2.

QUADRO 2 - Critérios para os níveis de definição diagnóstica da Mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). 2006

<p>Definido:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paraparesia espástica progressiva, não remissiva associada à 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; 2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e líquido céfalo-raquidiano (LCR), confirmados por Western Blot (WB) e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR; 3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.
<p>Provável:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia dos membros inferiores ou sinal de Babinski com ou sem sinais sensitivos sutis ou bexiga neurogênica isolada confirmada por testes urodinâmicos; 2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e LCR, confirmados por WB e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR; 3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.
<p>Possível:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apresentação clínica completa ou incompleta; 2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e LCR, confirmados por WB e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR; 3. Não exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

Fonte: Castro-Costa, 2006.

Na HAM/TSP, verifica-se predominância em indivíduos do sexo feminino de aproximadamente três vezes mais do que no sexo masculino, na faixa etária de 40 a 50 anos (LEVIN; JACOBSON, 1997; SOUZA *et al.*, 2006).

Os primeiros relatos de paraparesia espástica tropical no Brasil foram feitos na década de 90 (CASTRO-COSTA *et al.*, 1989).

Apenas 5% dos pacientes portadores do HTLV-1 tornar-se-ão sintomáticos após anos ou décadas. Essa constatação estimulou a busca dos fatores causais envolvidos. Diversas teorias a cerca da patogênese da doença foram arroladas e as expectativas e esperanças concentram-se no campo da imunologia/biologia molecular (SUEYOSHI *et al.*, 1994). O HTLV-1 é linfocitotrópico e interfere no funcionamento da imunidade celular. As teorias inflamatória e imunológica apóiam-se no achado de anticorpos séricos e liquorícos contra o HTLV e no encontro ao exame histológico de infiltrado inflamatório perivascular de linfócitos T na medula espinal e estruturas cerebrais superiores. Não há propriamente vasculite ou necrose da parede vascular. A teoria desmielinizante e citotóxica vírus induzida é atualmente a mais aceita. Os linfócitos são ativados na paraparesia espástica tropical, atravessam a barreira hematoencefálica, iniciando assim o processo inflamatório no SNC que resulta em lesão celular (CARTIER *et al.*, 1997; IWASAKI, 1990).

A citometria de fluxo dos leucócitos periféricos permite avaliar o estado imunológico do paciente portador do HTLV em seus diversos estágios. As células TCD4+ surgem precocemente. Nas fases mais tardias da mielopatia, evidenciam-se níveis elevados de células CD18 circulantes e células expressando TCD8+. Os pacientes desenvolvem resposta específica contra peptídeos virais a partir de linfócitos CD8+. As células T citotóxicas são capazes de lesar tanto a bainha de mielina quanto o axônio; o resultado é a desmielinização e degeneração axonal. Os tratos córtico-espinais (vias piramidais) são os mais acometidos; originam-se no córtex cerebral e conduzem impulsos nervosos aos neurônios motores da coluna anterior da medula espinal, constituindo-se nos principais feixes de fibras responsáveis pela motricidade voluntária no homem (OSAME, 2002).

Há também acometimento dos tratos espino-cerebelar (responsável pela propriocepção inconsciente) e espino-talâmico (dor e sensação térmica). O envolvimento das colunas posteriores, principalmente do trato grácil - neurônios sensitivos oriundos dos gânglios espinais - resultam em alterações da propriocepção consciente da perna. A mediação das citocinas: fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1-b e gama interferon (INF-g) ajudam-nos a entender as lesões crônico-degenerativas da medula (OSAME *et al.*, 1994; MOORE *et al.*, 1989; JACOBSON *et al.*, 1988).

O diagnóstico para a HAM/TSP envolve a pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 que deve fazer parte de toda investigação clínica das mielopatias não traumáticas. Recomenda-se a mesma atitude na propedêutica das disfunções vesicais de ambos os sexos. Os pacientes

com disestesias e parestesias de membros inferiores também devem submeter-se ao exame sorológico. Aconselha-se, naturalmente, a pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 no pré-natal (RIBAS *et al.*, 2002).

Outros métodos considerados úteis no auxílio diagnóstico para a HAM/TSP são os estudos neurofisiológicos e os métodos de imagem.

Os estudos de neurofisiologia alteram-se de acordo com o estágio evolutivo da doença. O potencial evocado motor diagnostica danos ao trato córtico-espinhal, indicando a região medular mais acometida. O potencial evocado somato-sensitivo revela o comprometimento do funículo posterior. A eletroneuromiografia avalia o envolvimento do sistema nervoso periférico, identificando os padrões axonal e/ou desmielinizante (KIRA, 1991; UMEHARA *et al.*, 2004; ANDRADE, 2005).

Entre os métodos de imagem, a ressonância magnética (RM) destaca-se na investigação de lesões cerebrais e medulares. Os achados, entretanto, não são específicos. A atrofia medular constitui a lesão mais freqüente. Este método também facilita o diagnóstico diferencial com outras patologias (fraturas, hérnia de disco, neoplasias, mielorradiculopatia da esquistossomose) (KIRA, 1991; FERRAZ, 1997; CERVILLA *et al.*, 2006; FELIPE *et al.*, 2009).

2.5.2 Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) e Acometimento Medular

É uma doença inflamatória, crônica, desmielinizante que afeta por predominância a medula espinhal torácica embora todo o neuro-eixo possa estar envolvido. Os estudos histopatológicos têm demonstrado lesões simétricas na via motora córtico-espinhal dos segmentos lombar, dorsal e às em menor frequência, cervical (AKIZUKI, 1987, UMEHARA *et al.*, 2004).

Pesquisas demonstraram lesão na via proprioceptiva dos membros inferiores e dos segmentos cervicais (UMEHARA *et al.*, 2004, KOBAYASHI *et al.*, 1989). A degeneração das fibras motoras ascendentes e das fibras sensitivas descendentes define um comprometimento primário e distal dos axônios, sendo denominada de “degeneração axomielítica” (UMEHARA *et al.*, 2004; BHIGJEE *et al.*, 1991). Por outro lado, as lesões de parênquima não estão limitadas à medula espinhal, mas também se tem observado

alterações na substância branca subcortical em estudos histopatológicos (OGATA *et al.*, 1993) e em exames de imagem sugerindo que a doença agrega várias estruturas específicas do SNC (FERRAZ, 1997; KIRA, 1991).

As alterações sensoriais nem sempre acompanham o quadro motor. Apesar disso, o relato de disestesias e parestesias em membros inferiores mostra-se freqüente (RIBAS; MELO, 2002).

O envolvimento da medula cervical não é habitual, porém é possível encontrar hiperreflexia tendinosa em membros superiores, sem alteração da força motora (BHIGJEE *et al.*, 1991).

Estudos verificaram, por meio de técnicas de imagem, que os sujeitos com atrofia de medula cervical apresentavam paraparesia de larga evolução quando comparados com aqueles sem alteração desta região da medula. Com esta informação, pode-se definir uma relação inversa entre o tempo e a evolução de HAM/TSP e o diâmetro da medula (CERVILLA *et al.*, 2006). Os sujeitos com atrofia grave ou moderada da medula espinhal são aqueles estavam aqueles com maior comprometimento funcional. Nos sujeitos com atrofia da medula cervical em específico, modificações na mobilidade ou eficiência do movimento das extremidades superiores não foram observadas (CERVILLA *et al.*, 2006).

O uso dos testes neurofisiológicos (ANDRADE, 2005; FELIPE *et al.*, 2008) e de exames de imagem (KIRA, 1991) auxiliam na verificação do grau de comprometimento medular. Nos estágios iniciais da HAM/TSP, exames de imagem não definem a presença da mielopatia, embora os pacientes tenham sinais e sintomas da doença do neurônio motor superior (MORGAN *et al.*, 2007). Nesta fase, anormalidades funcionais da medula espinhal podem ser demonstradas por meio de testes neurofisiológicos (FELIPE *et al.*, 2008).

Na HAM/TSP, os estudos de neurofisiologia apresentam alterações de acordo com o estágio evolutivo da doença (ANDRADE, 2005). Em relação ao potencial evocado motor diagnosticou-se danos ao trato córtico-espinhal, indicando a região medular mais acometida (LEON-SARMIENTO *et al.*, 2009). Pesquisas do potencial evocado somatosensitivo revelaram o comprometimento do funículo posterior (CRUZ *et al.*, 1998).

Estudo transversal verificou VEMP alterado em mais da metade dos pacientes com HTLV-1, que possuíam queixa de dificuldade para caminhar com ou sem diagnóstico definido para HAM/TSP. Dessa forma, alteração na condução neural da região superior da medula espinhal parece ocorrer nesses indivíduos, um dado inusitado considerando a fisiopatologia da HAM/TSP (FELIPE *et al.*, 2008).

No estado de Minas Gerais, a Fundação Hemominas coordena o Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), uma coorte aberta iniciada em Março de 1997 e hoje é composta por 570 doadores (classificados entre indivíduos com sorologia positiva para o HTLV-1 e HTLV-2 (n=333, 58,4%), com sorologia indeterminada (n=237, 41,6%); além de familiares com sorologia positiva ou indeterminada (n=97) e um grupo-controle constituído por doadores soronegativos (n=166) (ALLAIN *et al.*, 2009). O estudo do GIPH é, atualmente, referência mundial dentre as coortes que avaliam a história natural da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2.

O estudo atual pretende definir o valor do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) no seguimento da mielopatia associada ao HTLV-1, o que é inédito na literatura mundial.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Definir o valor do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) na evolução da Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP).

3.1.2 Objetivos Específicos

- Acompanhar o comportamento da resposta do VEMP em infectados pelo HTLV-1;
- Correlacionar as respostas do VEMP com a classificação de evolução na HAM/TSP;
- Estabelecer, caso ocorra, o tempo para mudança da resposta normal ao VEMP para prolongamento de latência ou ausência de resposta.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção da Amostra

Realizou-se estudo prospectivo, comparativo, no período de junho de 2006 a agosto de 2009, no qual foram avaliados indivíduos adultos entre 21 e 73 anos de idade, de ambos os gêneros, subdivididos em quatro grupos: grupo-controle, composto de doadores soronegativos saudáveis da Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (Hemominas); e outros três grupos de estudo compostos de indivíduos infectados pelo HTLV-1, a saber: sujeitos infectados assintomáticos, possível HAM/TSP e com HAM/TSP, selecionados da coorte aberta do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH).

4.2 Critérios de Inclusão

Para o grupo controle, realizou-se seleção aleatória dos indivíduos da coorte do GIPH. Estes deveriam preencher as seguintes características: doadores soronegativos saudáveis (conforme critérios do Hemominas, ou seja, que não possuem diagnóstico positivo de hepatite B e C, que não estão expostos às doenças transmissíveis pelo sangue, como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), hepatite, sífilis e doença de Chagas, não-usuários de drogas, sem história de infecção nos últimos 12 meses e sem uso de corticoesteróides); ausência de queixas otoneurológicas e possibilidade de rotação cervical.

O grupo de estudo foi composto por indivíduos cadastrados na coorte do GIPH com número de inscrição, classificados em três grupos:

Grupo 1: assintomáticos;

Grupo 2: possível HAM/TSP;

Grupo 3: pacientes com diagnóstico definido de HAM/TSP.

Grupo 1: Assintomáticos

- Sorologia positiva para o HTLV-1 tanto no teste de *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) quanto *Western Blot* (WB);
- Ausência de sintomas clínicos de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) adaptado por Castro-Costa *et al.* (2006), classificados conforme Escala de Incapacidade Funcional Ampliada (EDSS) e OSAME *et al.*, (1997); apresentando classificação - 0 em ambas as escalas (ANEXO A).

Grupo 2: Possível HAM/TSP

- Sorologia positiva para o HTLV-1 tanto no teste de ELISA quanto WB;
- Manifestar sintomas que permitam classificá-lo nos critérios propostos pela OMS definido como possível, adaptado por Castro-Costa *et al.* (2006), classificados conforme escalas de incapacidades EDSS e OSAME apresentando classificação de 1 a 2 em pelo menos uma das escalas.

Grupo 3: Diagnóstico definido de HAM/TSP

- Sorologia positiva para o HTLV-1 tanto no teste de ELISA quanto WB;
- HAM/TSP de acordo com os critérios propostos pela OMS adaptado por Castro-Costa *et al.* (2006) e classificados conforme escala de incapacidade EDSS e OSAME apresentando classificação a partir de 2 em ambas as escalas.

4.3 Critérios de Exclusão

- História clínica de quadros infecciosos/inflamatórios prévios e/ou atuais de orelha externa e média;
- Co-infecção com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);
- Co-infecção com HTLV-2;
- Qualquer alteração na orelha média, deformidades no conduto auditivo externo ou membrana timpânica;
- Qualquer queixa otoneurológica;
- Impossibilidade de rotação cervical.

4.4 Delineamento do Estudo

Selecionaram-se para participar do estudo 90 indivíduos da coorte do GIPH, selecionados aleatoriamente, a saber:

Grupo Controle: 30 indivíduos;

Grupo de Estudo: 60 indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Todos foram contatados por meio de telefonema e tiveram suas consultas agendadas pelo pesquisador responsável.

Como análise prospectiva, tipo coorte não concorrente, de 2006 a 2009, todos os participantes do estudo foram submetidos ao VEMP com intervalo de seis meses, totalizando quatro avaliações seriadas (FIG 8). O exame não foi cego, pois as alterações clínicas relacionadas ao HTLV-1 mostravam ao examinador a qual grupo o indivíduo pertencia. A análise dos resultados foi, por outro lado, cega. Considerando como grupo de "expostos" aqueles infectados pelo HTLV-1 e "não expostos" o grupo de doadores não infectados.

Avaliou-se como evento de interesse a alteração do exame de normal para prolongamento de latência ou para resposta ausente.

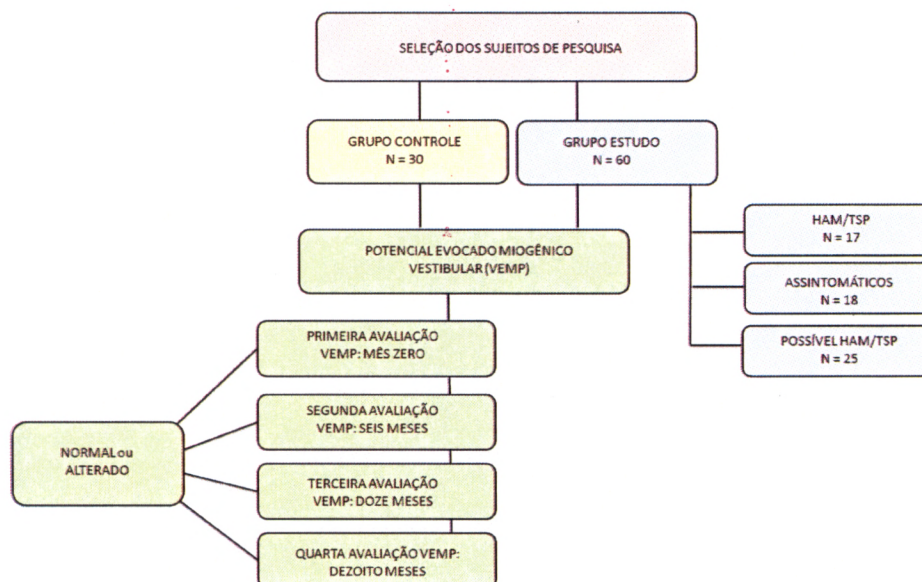


FIGURA 9 – Fluxograma da captação e acompanhamento dos sujeitos de estudo.

4.5 Realização do Potencial Evocado Mioelétrico Vestibular (VEMP): local, procedimento e equipamentos

Os sujeitos foram submetidos à avaliação médica prévia, e após verificação dos critérios de inclusão, foram submetidos ao VEMP no Setor de Audiologia do Hospital São Geraldo. O exame foi realizado em ambiente confortável e silencioso.

No momento do exame, o sujeito foi orientado a sentar-se à cadeira e manter rotação da cabeça para o lado oposto ao da orelha estimulada, provocando a contração do músculo ECM (MATSUZAKI *et al.*, 1999, MUROFUSHI *et al.*, 1998, MUROFUSHI *et al.*, 1999; WU; MUROFUSHI, 1999).

A contração da musculatura cervical foi mantida, porém a cooperação do paciente em se manter na mesma posição foi importante durante o teste. O sujeito permaneceu sentado durante o teste e ativou o músculo durante o período de promediação, mantendo a cabeça girada. O tempo gasto para a realização do exame de potencial evocado foi, em média, de 20 minutos.

Em cada avaliação, os sujeitos foram informados sobre os resultados do exame e encaminhados, para a avaliação otorrinolaringológica e realização de exames complementares, quando necessário.

Para realizar o VEMP, foi utilizado o aparelho da marca *BIO-LOGIC*. Os estímulos foram enviados por meio de fones de ouvido da marca *AUDIOPHONES*. Após fricção da pele com material adequado, os eletrodos de superfície foram colocados nas seguintes posições: o ativo, na parte superior do músculo ECM, o de referência, no esterno, e o terra, na fronte (FIG 10) (COLEBATCH *et al.*, 1994; COLEBATCH; HALMAGYI, 1992; LIM *et al.*, 1995; SHEYKHOLESLAMI *et al.*, 2000; WU; MUROFUSHI, 1999). Uma pequena quantidade de material eletrolítico foi aplicada na superfície do eletrodo para facilitar o registro eletromiográfico, sendo posteriormente fixado na pele com fita adesiva.

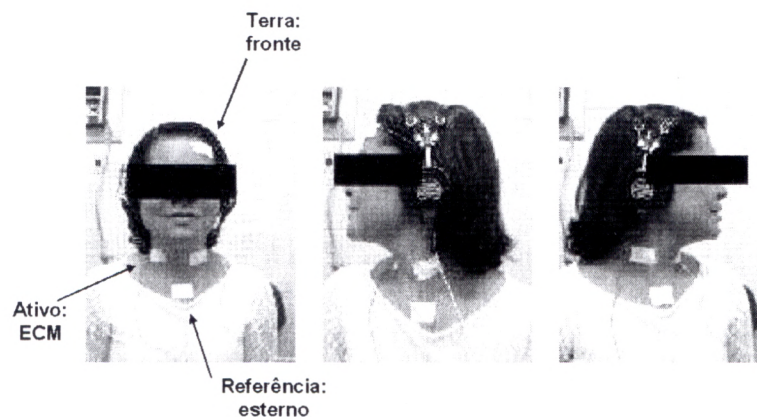


FIGURA 10 – Posicionamento dos eletrodos para realização do VEMP.

Para ser possível identificar uma resposta anormal e comparar os resultados, devido às controvérsias na literatura a respeito da sistematização clínica do método, avaliou-se o comportamento dessa resposta em um grupo controle, para, posteriormente, serem comparadas às obtidas nos grupos em estudo.

Foram utilizados como estímulo *tone burst* rarefeito (AKIN *et al.*, 2003; CHENG *et al.*, 2003; KARINO *et al.*, 2005; NODE *et al.*, 2005; PATKO *et al.*, 2003; RAUCH *et al.*, 2004; SHEYKHOLESLAMI *et al.*, 2000; TIMMER, 2006; TODD *et al.*, 2000; WANG; YOUNG, 2004; WELGAMPOLA; COLEBATCH, 2001; WELGAMPOLA; COLEBATCH, 2005; WU *et al.*, 1999) com intensidade de 118 dB Na (decibéis por Nível de Audição), uma vez que o limiar de excitabilidade da mácula sacular por som é elevado, sendo em torno de 80 dB NPS, cerca de 60 dB NA (CAZALS *et al.*, 1980; DIDIER; CAZALS, 1989; LIM *et al.*, 1995;

McCUE; GUINAN, 1994; MIKAELIAN, 1964; MUROFUSHI *et al.*, 1995, TOWNSED, CODY, 1971; YOUNG *et al.*, 1977). Em relação ao filtro, Kavanagh *et al.* (1984), relatam que filtros passa-banda abaixo de 200 Hz melhorariam o traçado e aumentariam a precisão da marcação dos picos dos traçados dos potenciais evocados. Nesse estudo foi utilizado filtro passa-banda de 10 Hz a 1500 Hz (SATURCCI; LOGI, 2002). Para a obtenção de cada traçado, foram apresentados 200 estímulos com frequência de 1000 Hz (AKIN; MURANANE, 2001, ALMEIDA, 1999; CHENG-WEI *et al.*, 2000; COLEBATCH *et al.*, 1994; FERBER-VIART *et al.*, 1997; MUROFUSHI *et al.*, 1996; MUROFUSHI *et al.*, 1998; RAUCH, 2004; ROBERTSON; IRELAND, 1995; SHEYKHOESLAMI *et al.*, 2000; TSUTSUMI *et al.*, 2000; WU *et al.*, 1999; WU; MUROFUSHI, 1999). Os valores de impedância foram verificados antes de cada registro, devendo situar-se abaixo de 05 K Ω ms. Cada indivíduo foi submetido a, pelo menos, duas estimulações de cada lado, para verificar a replicação do potencial. Tratando-se de um potencial de latência média, a janela do tempo de registro foi de 60 ms (ALMEIDA, 1999).

4.6 Aspectos éticos

De acordo com a resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, os objetivos, metodologia simplificada, riscos e benefícios da participação foram explicados aos pacientes, quando foi solicitado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1) por escrito para a participação. No caso de sujeitos analfabetos, o consentimento foi lido na presença de uma testemunha, que assinou juntamente com o sujeito, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nesse caso, o sujeito analfabeto assinou utilizando sua impressão digital.

Neste momento, o sujeito foi informado sobre os riscos e benefícios do estudo e sua liberdade de participar ou não dos procedimentos propostos, sem que isso interferisse no seu tratamento. O pesquisador leu o termo de consentimento e esclareceu possíveis dúvidas e, em seguida, deu-o por escrito aos sujeitos ou a seus responsáveis legais. Eles também foram informados de que poderiam obter informações ou esclarecimentos ao longo da pesquisa e cancelar seu consentimento de participação, abandonando o estudo a qualquer momento. Todos foram informados de que os dados provenientes do estudo seriam apresentados à comunidade científica, entretanto, sem identificação dos sujeitos de pesquisa.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas, sob o n° de registro 131/06 (ANEXO B), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, mediante o Parecer n° 266/05 (ANEXO C).

4.7 Análise Estatística

Em relação ao tamanho da amostra, considerando que não existem estudos que permitam inferir sobre o tamanho da amostra para avaliação do VEMP em indivíduos infectados pelo HTLV-1, o número considerado para controlar o erro do tipo 1 (erro α) foi aquele suficiente para demonstrar diferença entre os grupos para um nível de significância de 5%. No caso do erro do tipo 2 (erro β), não há estudos publicados que nos permitam supor qual será a frequência de alterações nos exames realizados nas populações em estudo para garantir o poder do estudo.

O Software utilizado para a análise de dados foi R versão 2.9.0. Os grupos foram comparados em relação à idade, gênero e variáveis analisadas no VEMP: latência, amplitude das ondas P13 e N23 e índice de assimetria (MUROFUSHI *et al.*, 1998; YOUNG *et al.*, 2002; ALMEIDA, 1999; SEO *et al.*, 2003).

O controle da variabilidade do Índice de Assimetria permitiu controlar a simetria da contração muscular entre os lados de um mesmo indivíduo para a geração do reflexo muscular vestibulo-espinhal (ROBERTSON; IRELAND, 1995; MUROFUSHI *et al.*, 1996; MUROFUSHI *et al.*, 1998). Isto porque a amplitude da onda no VEMP pode variar com a contração muscular (FERBER-VIART *et al.*, 1997; ROBERTSON; IRELAND, 1995; WAELE *et al.*, 1999). Os valores da amplitude do VEMP refletem a magnitude do reflexo muscular; no entanto, como existe grande variação interpessoal da magnitude dessa resposta, decorrente da variação interpessoal de massa e tônus da musculatura estudada, utiliza-se o cálculo do IA da resposta. Dessa forma, é possível comparar a interferência do tônus muscular de um lado em relação ao outro (WELGAMPOLA, 2008; RAUCH, 2006). Foi calculado o IA pela seguinte fórmula:

$$IA = \frac{(AP13D + AN23D) - (AP13E + AN23E)}{(AP13D + AN23D + AP13E + AN23E)} \times 100\%$$

AP13D é a amplitude de P13 do lado direito, AP13E é a amplitude de P13 do lado esquerdo, AN23D é a amplitude de N23 do lado direito e AN23E é a amplitude de N23 do lado esquerdo. Quando $(AP13E + AN23E)$ é maior que $(AP13D + AN23D)$, IA assume valores negativos. Assim, tomou-se o valor absoluto (em módulo) de IA.

Em relação à variável idade, utilizou-se o teste não-paramétrico de *Kruskal-Wallis* para a comparação dos três grupos infectados pelo HTLV-1. A idade dos indivíduos foi calculada como a diferença, em anos completos, entre a data de nascimento e a data de análise dos dados (21/10/2009). Para identificar quais pares de grupos diferiam em relação à variável idade, foi realizado teste de *Mann-Whitney*.

Na análise epidemiológica comparativa, as características dos grupos em estudo foram avaliadas quanto à diferença estatisticamente significativa entre as variáveis analisadas. Na avaliação de possíveis relações de associação, foi considerado o nível de significância de 5% (erro tipo I) e poder do estudo de 80% (erro tipo II). Os testes utilizados para as análises univariadas foram o *t de Student* para as variáveis contínuas (idade, latência, amplitude, índice de assimetria) e *Qui quadrado* para as categóricas (resultado do VEMP, gênero).

Para correlacionar os resultados do VEMP dos grupos de estudo com os do grupo controle, considerou-se cada variável como normal ou alterada em relação aos resultados observados no grupo controle. As curvas de sobrevivência foram construídas por meio do método de *Kaplan-Meier* (1958). Para verificar o nível de significância entre as curvas, utilizou-se o teste de *Log-Rank*, e após realizou-se a Correção de Bonferroni para comparações múltiplas. As censuras (observações parciais dos tempos de sobrevivência) foram consideradas na análise.

5. RESULTADOS

5.1 Tamanho da Amostra

Durante o período do estudo, 90 sujeitos participaram do projeto, sendo que 30 (33,3%) pertenciam ao grupo controle e 60 (66,7%) ao grupo com sorologia positiva para o HTLV-1, subdividido nos subgrupos; sendo, 18 (30%) assintomáticos, 25 (41,7%) com provável HAM/TSP (CASTRO-COSTA *et al.*, 2006), e 17 (28,3%) com diagnóstico definido para HAM/TSP (GRÁF. 1).

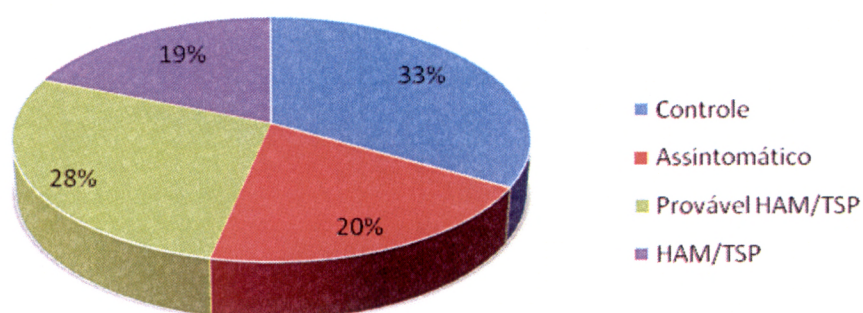


GRÁFICO 1- Distribuição dos 90 sujeitos de pesquisa, por grupo de estudo, classificados em: Grupo Controle N=30; Assintomático N=18; Provável HAM/TSP N=25; HAM/TSP N=17. N= 90. Belo Horizonte, 2006-2009.

5.2 Dados Epidemiológicos

5.2.1 Idade

A TAB 1 refere-se à distribuição da idade em relação a cada grupo avaliado no estudo. A idade dos indivíduos foi calculada como a diferença, em anos completos, entre a data de nascimento e a data de análise dos dados (21/10/2009).

TABELA 1 - Distribuição do grupo controle e dos grupos de estudo em relação à idade. N = 90. Belo Horizonte. 2006-2009.

GRUPO	N	MÍN.	MÁX.	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
CONTROLE	30	26	69	35	38,47	11,48
HTLV-1	60	21	73	53	51,05	12,06
Assintomático	18	30	70	50	50,22	12,15
Possível HAM/TSP	25	21	73	51	48,92	11,99
HAM/TSP	17	36	72	57	55,06	11,78
TOTAL	90	21	73	46	46,73	13,24

Foi observada diferença significativa (valor $p < 0,001$). Ou seja, há pelo menos uma diferença entre grupos. Dessa forma, com a realização de comparações múltiplas, utilizamos a correção de *Bonferroni* para manter o nível geral de significância a 5%. Controle versus Assintomático $p = 0,001$; Controle versus Possível HAM/TSP $p = 0,003$; Controle versus HAM/TSP $p < 0,001$; Assintomático versus Possível HAM/TSP $p = 0,751$; Assintomático versus HAM/TSP $p = 0,276$; Possível HAM/TSP versus HAM/TSP $p = 0,109$. Assim, o grupo controle difere de todos os outros, e os demais grupos não diferem entre si.

5.2.2 Gênero

A distribuição dos grupos em relação à variável gênero está apresentada na TAB .2

TABELA 2 - Distribuição comparativa por grupo em relação a variável ao gênero. N = 90. Belo Horizonte. 2006-2009.

GÊNERO	GRUPOS							
	CONTROLE		ASSINTOMÁTICO		POSSÍVEL HAM/TSP		HAM/TSP	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Feminino	17	56,67	14	77,78	18	72,00	16	94,12
Masculino	13	43,33	4	22,22	7	28,00	1	5,88

Realizou-se o teste *Qui quadrado* de comparação de proporções. A estatística de teste foi 7,9584 graus de liberdade igual a 3, e o valor de p foi 0,04688. Ao nível de significância de 5%, concluiu-se que as quatro populações (controle, assintomático, possível HAM/TSP e HAM/TSP) diferem significativamente em relação à proporção de mulheres.

5.3 Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP)

5.3.1 Latência

Foram selecionados apenas indivíduos do grupo controle para determinar os valores de referência em cada variável do exame e, a partir desses valores, classificar o resultado do exame como alterado ou normal.

Foram apresentados os valores de latência de P13-N23, e Índice de Assimetria por grupo. Os valores de latência e amplitude do potencial de cada sujeito ao longo dos 18 (dezoito) meses podem ser consultados em Apêndice 2.

A TAB 3 apresenta os valores encontrados para a latência de P13 nos grupos.

TABELA 3 – Valores de latência para P13 do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) por grupo de estudo. N=90. Belo Horizonte, 2006-2009.

GRUPO	N	MÍN.	MÁX.	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
CONTROLE	30	13,10	14,98	13,57	13,66	0,42
HTLV-1	60	0,00	30,19	13,71	12,89	4,88
Assintomático	18	13,30	19,30	13,71	14,01	1,35
Possível HAM/TSP	25	0,00	17,79	13,77	13,05	3,59
HAM/TSP	17	0,00	30,19	13,59	11,45	7,93
TOTAL	90	0,00	30,19	13,69	13,15	4,00

A TAB 4 apresenta os valores encontrados para a latência de N23 nos grupos.

TABELA 4 – Valores de latência para N23 do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) por grupo de estudo. N=90. Belo Horizonte, 2006-2009.

GRUPO	N	MÍN.	MÁX.	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
CONTROLE	30	20,36	24,45	23,29	23,23	0,91
HTLV-1	60	0,00	38,25	23,37	21,56	7,51
Assintomático	18	22,49	30,07	23,34	23,70	1,67
Possível HAM/TSP	25	0,00	29,03	23,34	22,07	5,93
HAM/TSP	17	0,00	38,25	23,40	18,53	11,70
TOTAL	90	0,00	38,25	23,32	22,12	6,19

5.3.2 Amplitude e Índice de Assimetria

A TAB 5 referem-se aos valores do Índice de Assimetria por grupo estudado.

TABELA 5 - Valores absolutos do Índice de Assimetria (IA) do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) por grupo de estudo. N = 90. Belo Horizonte, 2006-2009.

GRUPO	N	MÍN.	MÁX.	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
CONTROLE	30	0,18	26,20	8,62	9,03	6,92
HTLV-1	55	0,45	36,59	6,45	8,29	7,96
Assintomático	18	0,51	31,40	9,25	10,32	9,30
Possível HAM/TSP	22	0,77	36,59	6,18	8,05	8,26
HAM/TSP	12	0,45	1,98	6,40	5,66	3,99
TOTAL	82	0,18	36,59	6,75	8,56	7,56

O GRAF 2 apresenta a distribuição dos valores de IA absoluto por grupo.

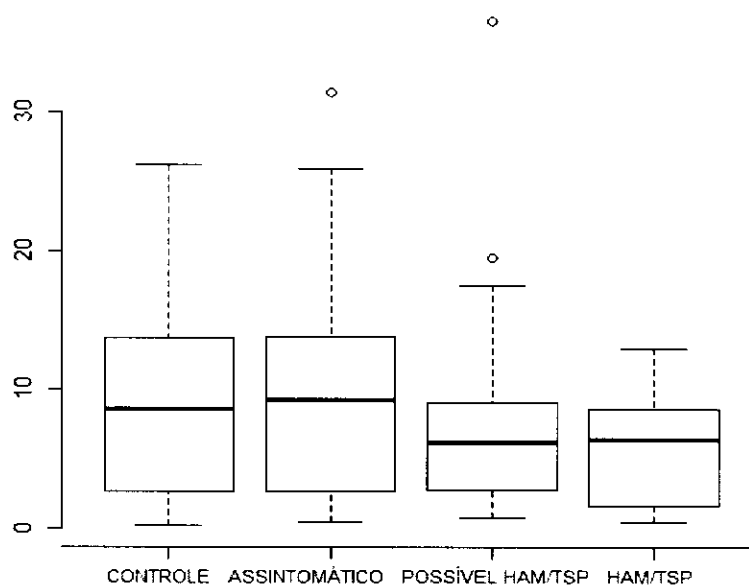


GRÁFICO 2 - Distribuição dos valores de Índice de Assimetria por grupo de estudo, classificados em: Grupo Controle N=30; Assintomático N=18; Provável HAM/TSP N=25; HAM/TSP N=17. N= 90. Belo Horizonte, 2006-2009.

5.4 Frequência das Respostas do VEMP e grupos

Nos gráficos abaixo foram apresentadas as respostas do Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) e seu comportamento ao longo do tempo, de acordo com os grupos de estudo classificados em: assintomáticos, possível HAM/TSP e HAM/TSP. As respostas do

VEMP variaram de: 1) VEMP normal, 2) prolongamento da latência do VEMP e 3) VEMP ausente.

As respostas são apresentadas nas FIG 11, 12 e 13 e representam a frequência das respostas do VEMP por grupos.

A FIG 11 representa a resposta dos indivíduos do grupo com HTLV-1 assintomáticos. Na primeira avaliação realizada, um dos sujeitos já apresentava resposta alterada para o VEMP. Apenas um paciente mudou de resposta ao longo do período de acompanhamento, de VEMP normal para prolongamento de latência do VEMP. Verifica-se perda de uma avaliação no mês 12 e duas no mês 18. O sujeito não foi localizado para participar das demais etapas da pesquisa, realizando apenas duas avaliações. Constatou-se que apenas um sujeito apresentou o evento de interesse, modificando o status do VEMP de exame normal para prolongamento de latência, na última avaliação. Os demais 16 indivíduos avaliados mantiveram o mesmo padrão de resposta durante as quatro avaliações.

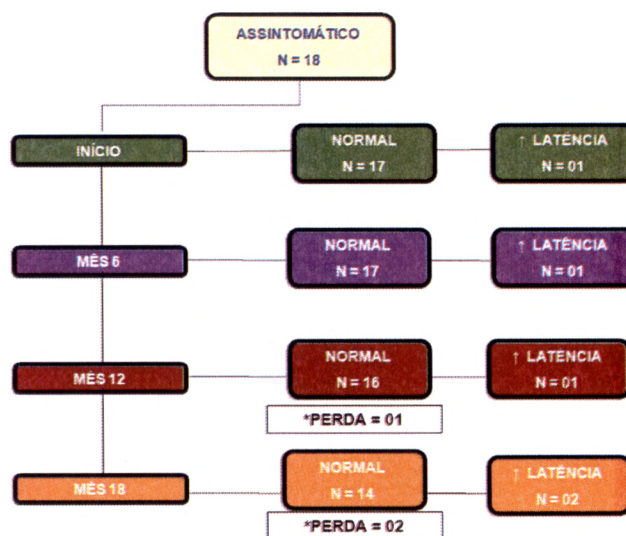


FIGURA 11 – Respostas seriada do VEMP em 18 sujeitos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos que foram acompanhados de 2006 a 2009 com exame realizado a cada seis meses. GIPH, Belo Horizonte.

A FIG 12 representa as respostas encontradas no período de 2006 a 2009 no grupo dos sujeitos com possível HAM/TSP. Nesta amostra, quatro sujeitos apresentavam prolongamento de latência do VEMP e três com respostas ausentes já na primeira avaliação.

Houve perda de um acompanhamento no mês 6, 12 e 18. Esta perda refere-se ao mesmo indivíduo avaliado, o mesmo não foi localizado durante o processo de pesquisa para as demais avaliações, realizando a pesquisa apenas do primeiro potencial.

Constataram-se algumas mudanças do padrão de resposta do VEMP durante todo o período avaliado. Na segunda avaliação, observa-se uma mudança de uma resposta normal para prolongamento de latência. Na terceira avaliação este sujeito apresentou resposta ausente ao VEMP e se manteve assim ao final do período. Além disso, um sujeito com resposta normal apresentou ausência de resposta. Na quarta avaliação um indivíduo com VEMP normal modifica seu padrão para prolongamento de resposta.

Dessa forma, dos sujeitos com VEMP normal na primeira avaliação, verificou-se que três mudaram de resposta ao potencial ao longo do período avaliado.

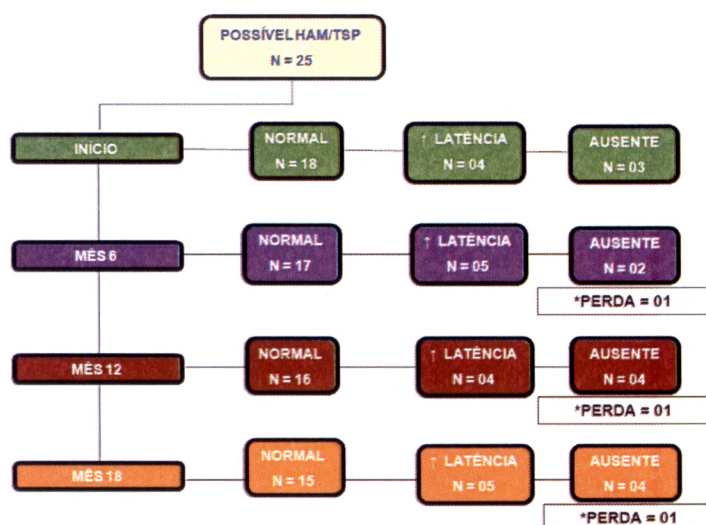


FIGURA 12 – Resposta seriada do VEMP em 25 sujeitos infectados pelo HTLV-1 com possível HAM/TSP que foram acompanhados de 2006 a 2009 com exame realizado a cada seis meses. GIPH, Belo Horizonte.

Na FIG 13, dos sujeitos com HAM/TSP, verifica-se maior variação de respostas para os eventos de interesse. Dos nove sujeitos com VEMP normal, apenas cinco apresentaram a mesma resposta ao final do período de avaliação. Não houve perda de sujeitos neste grupo.

No primeiro exame, sete indivíduos já apresentavam respostas alteradas. Da primeira para a segunda avaliação houve mudança de resposta de um indivíduo normal para resposta

ausente e de dois sujeitos com prolongamento de resposta para ausência de VEMP. Na terceira avaliação, nota-se que um sujeito altera a resposta de VEMP normal para prolongamento de resposta. Na quarta, observa-se que um sujeito com resposta normal apresenta prolongamento de latência e o outro com resposta normal modificou para resposta ausente.

Dessa forma, verifica-se padrão de mudança de resposta em seis sujeitos ao longo do período de acompanhamento; e ocorrência do evento de interesse em quatro indivíduos.

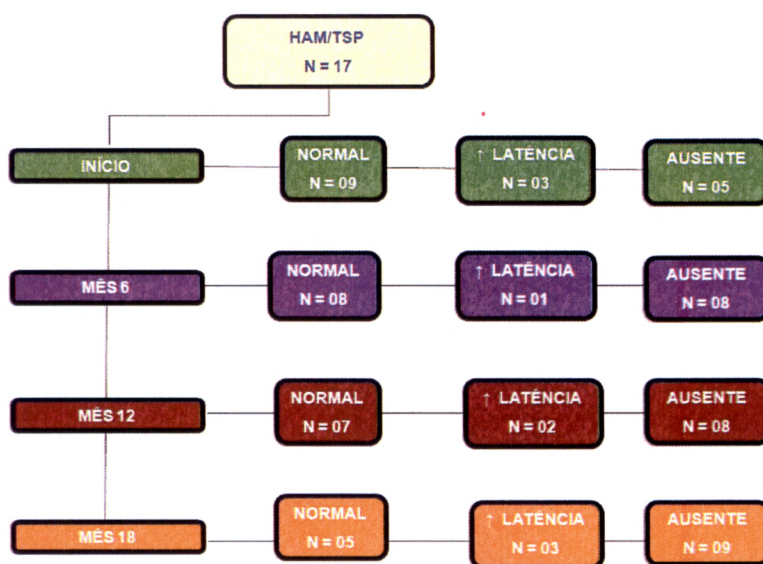


FIGURA 13 – Resposta seriada do VEMP em 17 sujeitos infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP que foram acompanhados de 2006 a 2009 com exame realizado a cada seis meses. GIPH, Belo Horizonte.

A TAB 6 apresenta os valores em porcentagem das respostas do VEMP nos sujeitos com HTLV-1 ao longo do período avaliado. O grupo controle não foi apresentado por não haver variação de resposta durante o tempo, ou seja, todos os indivíduos do grupo controle apresentaram respostas normais em todas as avaliações.

TABELA 6 – Distribuição das respostas alteradas do VEMP durante o período de 2006 a 2009 nos sujeitos com HTLV-1, divididos em grupos, em diferentes momentos do teste. N = 60. Belo Horizonte, 2006-2009.

Subgrupos HTLV-1	Alterados na 1ª Avaliação do VEMP N (%)	Alterados na 1ª Avaliação do VEMP e que apresentaram mudança de resposta ao longo do tempo N(%)	Total de VEMPs Alterados ao Final da Pesquisa N(%)
Assintomáticos N=18	01 (5,55)	0 (0,00)	02 (11,11)
Possível HAM/TSP N=25	07 (28,00)	01 (3,57)	09 (36,00)
HAM/TSP N=17	08 (47,05)	02 (11,76)	11 (70,58)

5.5 Análise de Sobrevida

O GRAF 3 corresponde a curva empírica de sobrevivência para sujeitos com VEMP normal e que modificaram de resposta ao longo do tempo. O evento de interesse avaliado foi a mudança de resposta de VEMP normal para VEMP com prolongamento de resposta ou VEMP ausente. Os sujeitos que não participaram de todas as avaliações foram censurados, ou seja, parcialmente observados, devido à perda de acompanhamento dos mesmos.

O GRAF 3 demonstra que a probabilidade de a resposta do VEMP ser normal, considerando todos os sujeitos com HTLV-1, diminui com o passar do tempo. É importante frisar que foram analisados apenas os indivíduos com exame normal na primeira avaliação, sendo excluídos desta análise aqueles que já apresentavam alteração da resposta do VEMP na primeira avaliação.

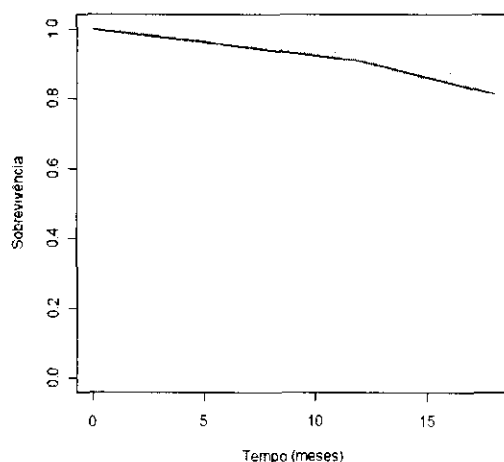


GRÁFICO 3 – Curva de sobrevivência estimada para os sujeitos com VEMP normal na primeira avaliação. N = 44. Belo Horizonte, 2006-2009.

No GRAF 4 a análise da curva de sobrevivência foi estratificada por grupo. Dessa forma, verifica-se que a maior sobrevida do grupo assintomático. A probabilidade de ter resposta normal no VEMP tende a diminuir com o tempo nos demais grupos, principalmente no grupo com HAM/TSP. Novamente, o evento de interesse avaliado foi a mudança de resposta de VEMP normal para VEMP com prolongamento de resposta ou VEMP ausente.

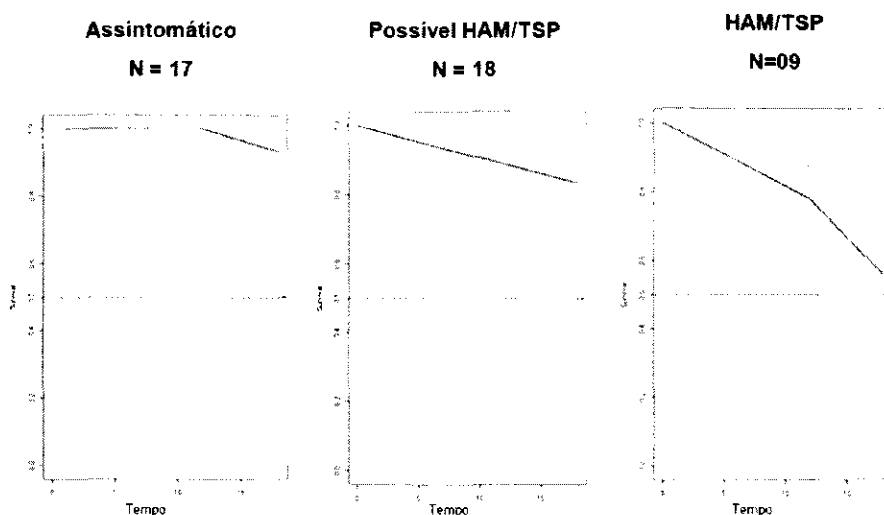


GRÁFICO 4 - Curva de sobrevivência estimada estratificada por grupo para os sujeitos com VEMP normal na primeira avaliação. Assintomático N = 17. Possível HAM/TSP N = 18. HAM/TSP N = 9. Total N = 44. Belo Horizonte, 2006-2009.

Dos 17 sujeitos do grupo assintomático com VEMP normal, apenas um mudou o padrão de resposta, para prolongamento de latência.

Naqueles com possível HAM/TSP, dos 25 sujeitos avaliados, 18 apresentaram VEMP normal na primeira avaliação. Destes, 15 continuaram normais, ocorrendo o evento de interesse em três sujeitos.

No grupo com HAM/TSP, a normalidade do VEMP foi encontrada em nove indivíduos, sendo que o evento de interesse ocorreu em quatro sujeitos, ao final da coleta.

Na análise dos eventos de interesse em relação ao período de avaliação, verificou-se que o tempo mediano para que ocorram os eventos foram superiores a 18 meses.

TABELA 7 – Distribuição de indivíduos censurados e da ocorrência do evento de interesse durante o período de 2006 a 2009 nos sujeitos com HTLV-1, divididos em grupos. N = 44. Belo Horizonte, 2006-2009.

Subgrupos HTLV-1 com VEMP normal na 1ª avaliação N(%)	Indivíduos Censurados N (%)	Ocorrência do Evento de Interesse N(%)
Assintomáticos 17 (94,5%)	02 (11,76)	01 (5,88)
Possível HAM/TSP 18 (72%)	01 (5,55)	03 (16,67)
HAM/TSP 09 (53%)	0 (0,00)	04 (44,40)

Segundo o teste de *Log-rank* existe pelo menos uma diferença entre as curvas ($p = 0,022$). Constada a presença de diferenças entre os grupos, existe, então, a necessidade de identificar quais curvas diferem entre si (comparações múltiplas). De forma a encontrar as diferenças entre os grupos, uma possibilidade é fazer comparações dos grupos, dois a dois, controlando a probabilidade do erro tipo I pelo método de *Bonferroni*. O método de *Bonferroni* utiliza um nível de significância de $0,05/3 = 0,017$ (3, pois são três grupos, o que resulta em três testes dois a dois), de forma a garantir uma conclusão geral, a um nível de

no máximo 0,05. A TAB 8 a seguir mostra os resultados dos testes *Log-rank* realizados para as comparações dos grupos dois a dois.

TABELA 8 - Resultados do teste de *Log-rank* para comparação do nível de significância entre as curvas de sobrevivência. Belo Horizonte.

Grupos comparados nas curvas de sobrevivência	Valor de <i>p</i>
Assintomático x Possível HAM/TSP	0,343
Possível HAM/TSP x HAM/TSP	0,140
Assintomático x HAM/TSP	0,022

O teste geral demonstra que pelo menos uma das curvas é diferente. Quando as curvas são comparadas duas a duas, os testes não apontam diferença entre as curvas (valor $p > 0,017$ para os três testes). No entanto, há evidências (valor $p = 0,022$) que as curvas dos grupos Assintomático e HAM diferem.

6. DISCUSSÃO

6.1 Seleção e Tamanho da amostra

Os participantes deste estudo vêm sendo acompanhados em uma coorte longitudinal aberta pelo Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV-1 (GIPH) desde 1997. O GIPH é formado por pesquisadores e profissionais da área de saúde, entre médicos de diversas especialidades, bioquímicos e biólogos, em 14 linhas científicas. Coordenado pela Fundação Hemominas, o GIPH, desde 1997, desenvolve pesquisas em colaboração com a Faculdade de Medicina e Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Hospital Sarah Kubitschek e o Centro de Pesquisas René Rachou (Fiocruz). O Grupo tem por objetivo geral estabelecer uma coorte aberta prevalente para acompanhamento de indivíduos com sorologia positiva ou indeterminada para HTLV-1 e 2, buscando avaliar aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dessa população e de seus familiares.

Neste estudo, participaram 90 sujeitos no total, sendo 60 infectados pelo HTLV-1 (estudo) e 30 não infectados (controle).

6.2 Dados epidemiológicos

6.2.1 Idade

Para a variável idade, observou-se diferença estatisticamente significativa na comparação do grupo controle com o grupo de estudo, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de HTLV-1. O que importa nesse contexto é se a diferença na faixa etária entre os grupos foi grande o suficiente para trazer alterações relacionadas aos valores de referência do exame em função da idade, atuando, pois, como fator de confusão.

Estudos indicam que a infecção pelo HTLV-1 aumenta com a idade, com maior incidência na quarta década de vida (CARNEIRO-PROIETTI, 2002; MANNS *et al.*, 1991). Verificou-se no grupo de estudo a média de idade de 51,05 anos. Na HAM/TSP, o acometimento incide, predominantemente, na quarta e quinta décadas, confirmando achados desse estudo, em que a média de idade dos pacientes com HAM/TSP foi de 55,06 anos (BHIGJEE *et al.*, 1991).

Indivíduos soronegativos são, em geral, mais jovens que aqueles soropositivos. Essa inclinação ascendente em relação à idade decorre do longo período que transcorre entre a infecção e as manifestações de doença (POMBO, 2001). Isso justifica a distribuição de indivíduos infectados em faixa etária maior que comparada ao grupo controle, com indivíduos soronegativos.

Quanto ao aumento da soropositividade em relação à idade há algumas explicações potenciais para esse comportamento: a) exposição precoce seria acompanhada de status soronegativo, sendo que essa infecção latente poderia sofrer reativação ao longo da vida; b) aumento progressivo no título de anticorpos em pessoas infectadas há mais tempo; c) efeito coorte onde grupos mais velhos refletem a prevalência mais alta da infecção que adquiriram no passado; a infecção pelo HTLV-1 estaria em declínio (CATALAN-SOARES *et al.*, 2005).

Essas diferenças em relação à idade não são significativas em relação à latência do VEMP, porém podem ser em relação à amplitude desse potencial, devido a mudanças em relação ao tônus muscular (OCHI *et al.*, 2001; OCHI *et al.*, 2003). Em vista disso, a variável de maior valor no VEMP é a latência das ondas, o que foi aqui considerado. A importância do controle da amplitude está no controle da técnica do exame, pois reflete a magnitude do reflexo muscular. Dessa forma, a amplitude absoluta das latências não deve ser utilizada para comparação interpessoal do reflexo muscular vestibulo-espinhal, decorrente da variação entre pessoas de massa e tônus da musculatura estudada (FERBER-VIART *et al.*, 1997; ROBERTSON; IRELAND, 1995; WAELE *et al.*, 1999).

6.2.2 Gênero

Nos sujeitos infectados pelo HTLV-1, estudos comprovam que a prevalência da infecção é maior em mulheres do que em homens, verificando-se neste estudo que 71% dos infectados eram do sexo feminino (FERREIRA *et al.*, 1997; KAPLAN *et al.*, 1996; MUELLER, 1991;

MANNS *et al.*, 1999). Na HAM/TSP, a enfermidade também predomina entre mulheres, confirmando os achados desse estudo em que todos os participantes infectados pelo HTLV-1 com HAM/TSP eram do sexo feminino (ARAÚJO; ANDRADA-SERPA, 1996).

Uma tendência para maior positividade nas mulheres tem sido observada mundialmente. Uma possível explicação da diferença de taxas entre os sexos é a maior eficácia da transmissão sexual homem-mulher do que o inverso. (ANDRADE-FILHO *et al.*, 1996).

Num estudo no Japão, o risco da transmissão do HTLV-1 pareceu ser maior quando a mulher se encontrava em período pós-menopausa e mais velha. Essa observação sugere que os fatores hormonais possam desempenhar um papel na susceptibilidade a infecções em mulheres (KAJIYAMA *et al.*, 1986).

No grupo controle a diferença na proporção entre gêneros não foi significativa. Este grupo foi importante, pois permitiu a validação interna do teste foi garantida pela seleção de sujeitos de ambos os sexos e da mesma área geográfica dos sujeitos dos grupos de estudo. Além disso, alguns autores não observaram haver diferença na resposta do VEMP entre gêneros (FELIPE *et al.*, 2009; CARNAÚBA *et al.*, 2011)

6.3 Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP)

6.3.1 Latência

Os valores de referência para interpretação das respostas nos grupos foram realizados a partir da avaliação de sujeitos normais, que compunham o grupo controle deste estudo e comparados com o VEMP auditivo de indivíduos normais de dados já publicados (COLEBATCH *et al.*, 1994; LIM *et al.*, 1995; WU; MUROFUSHI, 1999, FELIPE *et al.*, 2009).

Como todos os sujeitos do grupo controle apresentaram respostas ao VEMP, isso indicou integridade da mácula sacular, do nervo vestibular inferior, dos núcleos vestibulares, das vias vestibulo-espinhais e do músculo efetor (COLEBATCH; ROTHWELL, 1993; HALMAGYI *et al.*, 1994; MUROFUSHI *et al.*, 2001). Assim sendo, os traçados obtidos nesse estudo foram analisados em relação ao primeiro potencial bifásico composto por P13 e N23, que

corresponde ao reflexo evocado pela estimulação sonora da mácula sacular (FEBER-VIART *et al.*, 1999; HALMAGYI *et al.*, 1994).

A validação interna do teste foi garantida pela seleção de pacientes na faixa etária de 26 a 69 anos, de ambos os sexos e da mesma área geográfica dos pacientes dos grupos de estudo. A validação externa dos valores de referência analisados foi garantida pela comparação com parâmetros já estabelecidos em outros estudos nacionais e internacionais (ALMEIDA, 1999; COLEBATCH *et al.*, 1994; LIM *et al.*, 1995; WU; MUROFUSHI, 1999).

Nos achados da literatura sobre a latência de P13 e N23, observou-se proximidade dos valores encontrados no presente estudo com dados já publicados (AIDAR *et al.*, 2005; COLEBATCH *et al.*, 1994; HALMAGYI *et al.*, 1994; ITOH, 2001; MAGLIULO *et al.*, 2004; OCHI *et al.*, 2001; RIBEIRO *et al.*, 2005; SHIMIZU *et al.*, 2000; YOKOTA, 2000).

Nos achados da literatura sobre a latência de P13 e N23 observou-se proximidade dos valores encontrados (AIDAR *et al.*, 2005; COLEBATCH *et al.*, 1994; HALMAGYI *et al.*, 1994; ITOH, 2001; MAGLIULO *et al.*, 2004; OCHI *et al.*, 2001; RIBEIRO *et al.*, 2005; SHIMIZU *et al.*, 2000; YOKOTA, 2000). A média de cada onda, comparando a orelha direita e esquerda, foi P13 = 13,66 ms e N23 = 23,23 ms, como valores de referência em relação à latência desse potencial no grupo controle.

6.3.2 Amplitude e Índice de Assimetria

Autores concordam que existem diferenças entre a magnitude da amplitude das respostas evocadas, havendo grande variação interpessoal (COLEBATCH *et al.*, 1994; LIM *et al.*, 1995; FERBER-VIART *et al.*, 1997; WU *et al.*, 1999). Esta variação provavelmente é devida às diferenças no grau de contratura, tônus e massa do músculo estudado em pessoas com diferentes biótipos, observadas mesmo com a padronização da postura do paciente durante a realização do exame (COLEBATCH; ROTHWELL, 1993; LIM *et al.*, 1995; SHEEAN *et al.*, 1993). Dessa forma, o valor de amplitude absoluta não deve ser utilizado para comparação interpessoal do reflexo muscular vestibulo-espinhal.

Diversos estudos relatam que a variável amplitude é proporcional à tensão muscular. Portanto, as discrepâncias em relação à amplitude devem ser devidas à menor contratura

muscular decorrente da variabilidade de doenças avaliadas (AKIN *et al.*, 2004; FERBER-VIART *et al.*, 1997; ROBERTSON; IRELAND, 1995; WAELE *et al.*, 1999).

Como foi notada grande variação interpessoal de amplitude de resposta, adotou-se o índice de assimetria para a análise das amplitudes. A grande variação das respostas, decorrente de diferentes graus de contratura muscular obtidos por cada indivíduo em determinado posicionamento durante a realização do exame, fez com que diferentes autores utilizassem esse índice para comparação interpessoal da simetria do reflexo muscular vestibulo-espinal (ROBERTSON; IRELAND, 1995; MUROFUSHI *et al.*, 1996; MUROFUSHI *et al.*, 1998).

O Índice de Assimetria (IA) é utilizado na comparação interpessoal das amplitudes direita e esquerda durante a contração muscular. Esse índice é variável em estudos e é considerado como não significativo quando a diferença entre as contrações musculares, após cálculo da equação, forem inferiores a 34,00% (MUROFUSHI *et al.*, 1998), 36,00% (YOUNG *et al.*, 2002), 44,40% (ALMEIDA, 1999) ou 47,40% (SEO *et al.*, 2003). Portanto os valores em relação ao índice de assimetria deste estudo encontram-se dentro dos padrões de normalidade, de acordo com literatura consultada. A partir desses dados, os resultados obtidos são confiáveis, sendo confirmados em outras pesquisas já realizadas (COLEBATCH; ROTHWELL, 1993; LIM *et al.*, 1995; SHEEAN *et al.*, 1993).

6.4 Frequência das respostas do VEMP e grupos

O parâmetro mais significativo do VEMP para determinar alterações no exame em cada doença estudada foi a latência das ondas (COLEBATCH; HAMALGYI, 1992; ITOH *et al.*, 2001; SHIMUZI *et al.*, 2001).

O prolongamento da latência do VEMP pode estar relacionado à desmielinização do axônio aferente primário do trato vestibulo-espinal e do acometimento do núcleo vestibular. Esse prolongamento orientaria quanto às alterações que podem estar ocorrendo na via vestibulo-espinal (SHIMIZU *et al.*, 2000; MUROFUSHI *et al.*, 2001).

No grupo de indivíduos assintomáticos, na primeira avaliação (1º mês de seguimento), um sujeito apresentou prolongamento de latência do VEMP. Na última avaliação (18º mês de seguimento), este número sobe para duas observações em que houve prolongamento de

latência. Os demais sujeitos apresentaram respostas normais nas quatro avaliações realizadas. Em nenhuma dessas observações houve mudança de VEMP com prolongamento de latência para VEMP ausente.

No grupo com possível HAM/TSP, as repostas evocadas foram proporcionalmente piores quando comparadas a do grupo de indivíduos assintomáticos. Na primeira avaliação, sete indivíduos apresentaram anormalidade, sendo encontrado prolongamento de latência do VEMP em quatro observações e ausência em três. Na última avaliação (18º mês de seguimento), o número de exames alterados aumentou para nove observações. Regressão de resultados alterados foi observada em nenhum exame.

O grupo de sujeitos HTLV-1 com diagnóstico de HAM/TSP apresentou na primeira avaliação o pior resultado, como era de se esperar. Oito respostas anormais foram observadas, predominando a ausência de VEMP bilateralmente (cinco casos). Na última avaliação (18º mês de seguimento), nove respostas ausentes e três prolongamentos de latência foram observados. A ausência de resposta no VEMP explicar-se-ia, diretamente, como uma desordem da via vestibulo-espinhal, cuja localização da injúria é desconhecida (OCHI *et al.*, 2001; COLEBATCH *et al.*, 1994).

Ao dividir-se o grupo HTLV-1 em subgrupos, ainda numa análise descritiva, verificou-se maior frequência de VEMP ausente nos indivíduos com HAM/TSP e, nenhum exame alterado reverteu para exame normal, ou nenhum VEMP ausente reverteu para exame com aumento de latência. Assim, esses dois anos de seguimento permitiram demonstrar que a resposta alterada no VEMP muda de prolongamento de latência para ausência de resposta evocada na medida em que a evolução do dano neuronal se instala. Este é o princípio para qualquer exame eletrofisiológico. Contudo, essa evolução não havia ainda sido demonstrada na avaliação do trato vestibulo-espinhal. Mudanças no padrão do VEMP de resultados normais para alterado, ou de prolongamento de latência para ausência de resposta sugerem piora do quadro neurológico do paciente.

Esses dados reforçam a hipótese de que, embora não observado por métodos de imagem, a medula espinhal dos pacientes com HAM/TSP apresenta alterações que não se restringe ao trato motor, conforme vinha sendo considerado (AKIZUKI, 1987; RIBAS *et al.*, 2002; UMEHARA *et al.*, 2004). O trato vestibulo-espinhal é também alvo de lesão. O fato de os indivíduos com HAM/TSP apresentarem mais queixa de tontura quando comparado ao portador assintomático é a demonstração clínica da anormalidade do trato vestibulo-espinhal (LABANCA *et al.*, 2010).

6.5 Curvas de Sobrevivência

Nas curvas de sobrevivência observou-se padrão decrescente, mostrando que ao longo do tempo ocorreu maior probabilidade de mudança de resposta do VEMP em todos os grupos, sendo mais acentuado este achado nos sujeitos com HAM/TSP, verificando assim uma progressão e piora da resposta do VEMP. Para os casos onde ocorreu o evento de interesse o tempo mediano está em um intervalo maior que 18 meses. Este dado confirma a evolução lenta e progressiva da doença (RIBAS *et al.*, 2002; CATALAN-SOARES *et al.*, 2005; GONÇALVES *et al.*, 2008). Porém, é importante ressaltar que a curva de sobrevivência no grupo com HAM/TSP está bastante próxima à sobrevida mediana, de modo que é possível inferir que o tempo para a ocorrência de evento neste grupo é bem próximo de 18 meses.

As técnicas de imagem fazem uma avaliação anatômica. Já as técnicas neurofisiológicas, ou potenciais evocados, permitem uma avaliação do funcionamento dos tratos nervosos. Em se tratando do VEMP, o trato vestibulo-espinhal foi avaliado. Logo a imagem e a avaliação neurofisiológica são complementares.

Os potenciais evocados têm sido utilizados como exame rotineiro ambulatorial, por ser prático, de curta duração, que não necessita de preparos prévios, não é invasivo e, portanto, não acarreta riscos aos pacientes.

Dessa forma, os indivíduos assintomáticos, mas com VEMP alterado, talvez precisem ter um seguimento mais cuidadoso, pois potencialmente têm maior risco de desenvolver dano neurológico relacionado ao HTLV-1. Este aspecto chama a atenção sobre a importância da utilização de mais um método para avaliação desses pacientes, sugerindo que o VEMP seja mais sensível para detecção de pacientes com estágios mais precoces de doença.

A detecção precoce de anormalidades neurológicas, bem como a classificação do grau de lesão, é fundamental para o acompanhamento e a intervenção clínica adequada.

7. CONCLUSÕES

O Potencial Evocado Miogênico Vestibular (VEMP) foi útil, como ferramenta complementar, para o seguimento de indivíduos infectados pelo HTLV-1 quanto à evolução para Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP), apesar da evolução neurológica da doença ser progressiva e de curso lento.

A piora da resposta no VEMP evoluiu de aumento de latência para VEMP ausente de acordo com a piora no quadro neurológico.

Os sujeitos com possível HAM/TSP e HAM/TSP apresentaram número superior de alterações no VEMP quando comparado com os indivíduos assintomáticos.

O intervalo de tempo estimado para mudança de VEMP normal para alterado foi estimado como sendo superior a 18 meses para todos os grupos, sendo próximo de 18 meses para o grupo com HAM/TSP.

8. PROPOSIÇÃO

Acompanhar os sujeitos assintomáticos e com possível HAM/TSP para verificar o valor de predição do VEMP na evolução desta mielopatia.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIDAR, R. C.; SUZUKI, F. A. Potencial evocado miogênico vestibular: novas perspectivas diagnósticas em esclerose múltipla. *Rev Bras Otorrinolaringol.* v. 71, n. 1, p. 48-54, Jan./Fev. 2005.

AKIN, F. W.; MURNANE, O. D. Vestibular evoked myogenic potentials: preliminary report. *Journal of the American Academy of Audiology.* v. 12, n. 9, p. 445-52, Oct. 2001.

AKIN, F. W.; MURNANE, O. D.; PROFFITT, T. M. The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *Journal of the American Academy of Audiology.*, Canada, v.14, n. 9, p. 500–509, Nov. 2003.

AKIZUKI S.; *et al.* Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet.* v.17, n. 1, p. 156-157, Jan. 1987

ALLAIN JP.; *et al.* Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals. Review.* v.37, n.2, p.71-77, Feb. 2009.

ALMEIDA, R. R. *Potenciais evocados miogênicos vestibulares: estudo em indivíduos normais.* 1999. Tese - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

ANDRADE DO. Somatosensitive and motor evoked potentials in HTLV-I associated myelopathy *Arq Neuropsiquiatr.* v.63, n.3A, p.652-655, Sep. 2005.

ANDRADE-FILHO AS, *et al.* HTLV-I/II as a common etiology of myelopathies in Bahia, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* v.29, n.6, p. 757-761, Jun. 1996

ARAÚJO, A. D. Q.; ANDRADA-SERPA, M. J. Tropical Spastic Paraparesis/ HTLV-I. associated myelopathy in Brazil. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome Human Retrovirology* 13:S33-37, 1996.

ARAÚJO, A. Q. C. *et al.* Clinical and demographic features of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Neurol Scand.* v. 88, n. 1, p. 59-62. Jul. 1993.

BALOH, R. W.; HONRUBIA, V. *Clinical Neurophysiology of the vestibular system*. F.A. Davis, Philadelphia, 1990. 139-141.

BARMACK, N. H. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res Bull.* v.15, n. 5, p. 511-541, Jun. 2003.

BHIGJEE, A. I. et al. HTLV-I-associated myelopathy: clinicopathologic correlation with localization of provirus to spinal cord. *Neurology.* v 41, n. 12. p. 1990-1992. Dec. 1991.

BICKFORD, R. G.; JACOBSON, J. L.; CODY, D. T. R. Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 8. n. 112, p. 204-23, Maio. 1964.

BLEEKER, J. D.; WIT, H. P.; SEGENHOUT, J. H. Evidence for sound perception with the labyrinth. *Acta Otolaryngol.* v. 89, n. 1-2, p. 76-84, Jan.1980.

BONALDI, L. V. *Bases Anatômicas da audição e do equilíbrio*. Santos Livraria. São Paulo, 2004. p. 60.

BORDUCCHI, D.M.; KERBAUY J.; DE OLIVEIRA JS. Lymphoma/leukemia of T cells in adults. *Rev Assoc Med Bras.* v.45, n.1, p. 63-67, Mar. 1999.

BRANTBERG, K.; BERGENIUS, J.; TRIBUKAIT, A. Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with dehiscence of the superior semicircular canal. *Acta Otolaryngol.* v. 119, n. 6, p. 633-640. 1999.

CARNAÚBA A.T.; FARIAS V.V.; SANTOS N.; OLIVEIRA A.C.; RODRIGUES R.G.; MENEZES, P.D.E.L. Influence of gender on the vestibular evoked myogenic potential. *Braz J Otorhinolaryngol.* v.77, n.2, p. 245-248, Apr. 2011

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de célula T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* v. 35, n. 5, p. 499-508. Set/Out. 2002.

CARTIER, L. M.; CEA, J. G.; VERGARA C.; ARAYA F.; BORN P. Clinical and neuropathological study of six patients with spastic paraparesis associated with HTLV-I: an axomyelinic degeneration of the central nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* v. 56, p. 403-413. 1997.

CASTRO-COSTA C. M., *et al.* Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. v.22, n.10, p.931-935, Oct. 2006.

CASTRO-COSTA, C. M.; SALGUEIRO, M. R.; CALRTON, H.; VALE, O. C.; DE ARRUDA, A. M. Tropical spastic paraparesis in the Northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* v. 47, p. 134-138. 1989

CASTRO-COSTA, C. M. *et al.* HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (northeastern - Brazil). *J Trop Geogr Neurol*. v. 1, p. 45-48. 1991.

CATALAN-SOARES, B. *et al.* Distribuição geográfica heterogênea dos vírus linfotrópicos humanos de célula T tipos I e II (HTLV-I/II): prevalência na triagem sorológica de doadores de sangue de grandes áreas urbanas no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. v. 21, n. 3, p. 926-931, Maio/Jun. 2005 .

CAVALCANTI, M. *et al.* HTLV-I associated neurologic manifestation in four generations of Brazilian family. *J Acq Immune Defic Syndr*. v. 6, n. 2, p. 213-217, Feb. 1993.

CAZALS, Y. *et al.* Acoustic responses after total destruction of the cochlear receptor: brainstem and auditory cortex. *Science*. v. 3, n. 210, p. 83-86, Oct. 1980.

CERVILLA, J.; CARTIER, L.; GARCÍA, L. Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus. *Rev Med Chil*. v.134, n.8, p. 1010-108, Nov. 2006.

CHENG, P. W.; HUANG, T. W.; YOUNG, Y. H. The influence of clicks versus short tone bursts on the vestibular evoked myogenic potentials. *Ear Hear*. v. 24, n. 3, p. 195-197, Jun. 2003.

CHENG-WEI, C.; YI-HO, Y.; CHIH-HSIU, W. Vestibular neuritis: three-dimensional videonystagmography and vestibular evoked myogenic potential results. *Acta Otolaryngol*; v. 120, n. 7, p. 845-848, Oct. 2000

COLEBATCH, J. G. Vestibular evoked potentials. *Curr Opin Neurol*. v.14, n.1, p. 21-26. Review, Feb. 2001.

COLEBATCH, J. G.; *et al.* Click-evoked vestibular activation in the Tullio phenomenon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 57, n. 12, p. 1538-1540, Dec. 1994.

COLEBATCH, J. G.; HALMAGYI, G. M. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. v. 42, n. 8, p.1635-1636, Aug. 1992.

COLEBATCH, J. G.; ROTHWELL, J. C. Vestibular-evoked EMG responses in human neck muscles. *J. Physiol*. v. 473, p. 18. 1993.

COLLARD, M. The vestibular system: from structure to function. *Rev Prat* 1. v. 44, n. 3, p. 295-258, Feb. 1994.

CONSTANTINE, N. Serological tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS*. v. 7, p.1-13. 1993.

CORTES, E. *et al.* HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high risk groups in Brazil. *New England Journal of Medicine* v. 13, n 320, p. 953-958, Apr. 1989.

CRUZ MW, CORRÊA RB, PUCCIONI-SOHLER M, NOVIS SA. Electroneuromyography and somatosensory evoked potentials in HTLV-I associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr*. v.56, n.4, p. 756-762, Dec. 1998.

DAVID, R.; COLAFÊMINA, J. F. Potenciais miogênicos evocados vestibulares (VEMP): uma revisão bibliográfica. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. v. 68, n. 1, p. 113-117, Maio. 2002.

DAWSON, G. D. A Summating Technique For the Detection of Small Evoked Potentials. *Eletroenceph. Clin. Neurophysiol*. v. 6, p. 65-84. 1954.

DAY, B. L.; FITZPATRICK, R. C. The vestibular system. *Curr Biol* v. 9, n. 15, p. 583-586, Aug. 2005.

DE THÉ, G.; KAZANJI, M. An HTLV-III vaccine: from animal models to clinical trials? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. v.13, (suppl 1), p. s191-198. 1996.

DIDIER, A.; CAZALS, Y.; AUROUSSOU, C. Brainstem connections of the anterior and posterior parts of the saccule of the guinea pig. *Acta Otolaryngol*. v. 104, n. 5-6, p. 385-391, Nov-Dec. 1987.

FELIPE L. *et al.* Vestibular-evoked myogenic potential (VEMP) in the evaluation of schistosomal myeloradiculopathy. *Am J Trop Med Hyg*. v.81, n.4, p.551-554, Oct. 2009.

FELIPE L., *et al.* Vestibular-evoked myogenic potential (VEMP) to evaluate cervical myelopathy in human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Spine* (Phila Pa 1976). v.15, n.33, p. 1180-1184, May. 2008.

FERBER-VIART, C. *et al.* Myogenic vestibular evoked potentials in normal subjects: comparison between responses obtained on sternomastoid and trapezius muscles. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.), v. 117, n. 4, p. 472-81, Jul. 1997.

FERRAZ A. C., *et al.* Magnetic resonance in HTL-I associated myelopathy. Leukoencephalopathy and spinal cord atrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* v.55, n.4, p.728-736, Dec. 1997.

FERREIRA O. C. JR.; PLANELLES V.; ROSENBLATT J. D. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. *Blood Rev.* v.11, n.2, p. 91-104, Jun. 1997

GABBAI, A. A. *et al.* Selectivity of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. *American Journal of Tropical Medical Hygiene* v. 49, n. 6, p. 664-671, Dec. 1993.

GALLO R. C. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene.* v. 24, n.39, p.5926-5930. Review, Sep. 2005

GEISLER, C.D.; FRISHKOPF, L.S.; ROSENBLITH, W.A. Extracranial Responses to Accoustic Clicks in Man. *Science.* 128:1210-11, 1958.

GONCALVES D. U., *et al.* HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) inflammatory network. *Inflamm Allergy Drug Targets.* v.7, n.2, p. 98-107, Jun. 2008

GONÇALVES, D. U. *et al.* Simultaneous occurrence of HTLV-I associated myelopathy, uveitis and smouldering adult T-cell leukaemia. *International Journal of STD & AIDS.* v.10, n. 5, p. 336-337, May.1999.

GOUBAU, P. *et al.* Human T-cell leukaemia/lymphoma virus seroepidemiology in a central African population with high incidence of tropical spastic paraparesis. *Trans R Soc Trop Hyg* v. 84, n. 4, p. 577-9, Jul-Aug. 1990.

GUERRAZ, M.; DAY, B. L. Expectation and the vestibular control of balance. *J Cogn Neurosci.* v. 17, n. 3, p. 463-9, Mar. 2005.

HAIN, T. C.; RAMASWAMY, T. S.; HILLMAN, M. A. *Anatomia e fisiologia do sistema vestibular normal*. In: HERDMAN, S. J. *Reabilitação Vestibular*. 2 ed. Ed. Manole. 2002.

HALMAGYI, G. M. *et al.* Inferior vestibular neuritis. *Ann N Y Acad Sci*. v. 956, p. 306-313, Apr. 2002

HALMAGYI, G. M.; COLEBATCH, J. G.; CURTHOYS, I. S. New tests of vestibular function. *Baillière's Clinical Neurology*. v. 3, n. 3, p. 485-500, Nov. 1994

ITOH, A. Clinical study of vestibular-evoked myogenic potentials and auditory brainstem responses in patients with brainstem lesions. *Acta Otolaryngol Suppl*. v.545, p.116-9. 2001

IWASAKI, Y. Pathology of chronic myelopathy associated with HTLV-I infection (HAM/TSP). *Journal of the Neurological Sciences* 96: 103-123, 1990.

JACOBSON, S.; *et al.* Immunological findings in neurological diseases associated with antibodies to HTLV-I: activated lymphocytes in tropical spastic paraparesis. *Annals of Neurology* 23 (supl): S196-S200, 1988.

JEFFERY, K.J.; *et al.* HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. v.30, n.7, p. 3848-53, Mar. 1999.

JOHNSON, R. T. *Viral infections of nervous system*. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.

KAJIYAMA W.; *et al.* Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis*. v.154, n.5, p. 851-7, Nov. 1986.

KAPLAN, J. E.; *et al.* Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. v.12, n.2, p.193-201, Jun. 1996.

KARINO, S.; *et al.* Independent effects of simultaneous inputs from the saccule and lateral semicircular canal. Evaluation using VEMPs. *Clin Neurophysiol*. v.116, n.7, p. 1707-15, Jul. 2005.

KAVANAGH, K. T.; HARKER, L. A.; TYLER, R. S. Auditory brainstem and middle latency responses. I. Effects of response filtering and waveform identification. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. v. 93, n. 1, p. 2-12, Jan-Fev. 1984.

KENNEDY, P. M.; *et al.* Vestibulospinal influences on lower limb motoneurons. *Can J Physiol Pharmacol.* v. 82, n. 8-9, p. 675-81, Aug-Sep. 2004.

KINGMA H. Function tests of the otolith or statolith system. *Curr Opin Neurol.* v.19, n.1, p. 21-25. Review, Feb. 2006.

KIRA J.; *et al.* Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: MRI analysis and a two year follow-up study after corticosteroid therapy. *J Neurol Sci.* v.106, n.1, p. 41-49, Nov. 1991.

KOBAYASHI I.; *et al.* Pathological observations in HTLV-I associated myelopathy. *Jpn J Psychiatry Neurol.* v.43, n.4, p.703-711, Dec. 1989.

LABANCA, L.; CARVALHO S.; GONÇALVES, D. U. *Queixas de tontura, zumbido e perda auditiva associadas a infecção pelo Vírus Linfotrópico Humano de Células T do tipo 1 (HTLV-1).* Belo Horizonte, 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Curso de Fonoaudiologia.

LEON-SARMIENTO, F. E.; ELFAKHANI, M.; BOUTROS, N. N. The motor evoked potential in AIDS and HAM/TSP: state of the evidence. *Arq Neuropsiquiatr.* v.67, n.4, p. 1157-1163. Review, Dec. 2009.

LESSA, I. *et al.* HTLV-I and myelopathy in Salvador (northeastern Brazil); a case control study. *Arq Neuropsiquiatr.* v. 51, p. 447-451. 1993.

LEVIN, M. C.; JACOBSON, S. Cellular and humoral immune responses associated with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann N Y Acad Sci.* v.19, n. 835, p.142-152. Review, Dec. 1997.

LEWIS, E. R. *et al.* Inner ear: dye injection reveals peripheral origins of specific sensitivities. *Science.* v. 215, n. 4540, p. 1641-3, Mar. 1982.

LIM, C. L.; *et al.* The influence of voluntary EMG activity and click intensity on the vestibular click evoked myogenic potential. *Muscle Nerve,* v. 18, n. 10 p. 1210-3, Oct.1995.

MAGLIULO G.; *et al.* Vestibular Evoked Myogenic Potentials and Glycerol Testing. *Laryngoscope* 2004;114:338-43

MANNS, A.; *et al.* Quantitative proviral DNA and antibody levels in natural history of HTLV-1 infection. *Journal of Infection Diseases* v. 180, n. 5, p. 1487-1493, Nov. 1999.

MARTINS-CASTRO, L. H. *et al.* HTLV-I associated myelopathy in Brazil; a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatri* v. 47, n. 501-502. 1989;

MATSUZAKI, M.; MUROFUSHI, T. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with idiopathic bilateral vestibulopathy. Report of three cases. *Otorhinolamngol Relat Spec.* v. 63, n. 6, p. 349-52, Nov-Dec. 2001.

MATSUZAKI, M.; MUROFUSHI, T.; MIZUNO, M. Vestibular evoked myogenic potentials in acoustic tumor patients with normal auditory brainstem responses. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* v. 256, n. 1, p. 1-4. 1999.

McCUE, M. P.; GUINAN, J. J. Acoustically responsive fibers in the vestibular nerve of the cat. *J. Neurosci.* v.14, p. 6058-6070. 1994.

MIKAELIAN, D. Vestibular response to sound: sigle unit recording from the vestibular nerve in frenestrated deaf mice. *Acta Otolaryngol.* v. 58, p. 409-22. 1964.

MISULIS, K. E. *Descrição Geral dos potenciais evocados.* In: MISULIS, K. E. *Potencial evocado de Spehlmann: potenciais visual, auditivo e somatossensitivo evocados no diagnóstico clínico.* 2 ed. Revinter, Rio de Janeiro. 2003. p. 5-10.

MOFFAT, A. J. M.; CAPRANICA, R. R. Auditory sensitivity of the saccule in the American toad (*bufo americanus*). *J Comp Physiol.* v.105, n. 1, p.1-8, Jan. 1976.

MOORE, G.R.; TRAUGOTT U.; SCHEINBERG L. C.; RAINE C. S. Tropical spastic paraparesis: a model of virus-induced, cytotoxic T-cell-mediated demyelination? *Annals of Neurology.* v. 26, p. 523-530. 1989.

MOREIRA, J. R. *et al.* Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Northeastern Brazil. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* v. 6, n.8 p. 959-963, Aug. 1993.

MORGAN, D. J.; *et al.* Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. *AIDS Res Hum Retroviruses.* v.23, n.12, p. 1499-1504, Dec. 2007.

MÜLLER, W.E.; SCHRÖDER, H. C. Cell biological aspects of HIV-1 infection: effect of the anti-HIV-1 agent Avarol. *Int J Sports Med.* v.12 Suppl 1:S43, Jun. 1991.

MUROFUSHI, T. *et al.* Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* v. 127, n. 9, p. 1069-72, Sep. 2001.

MUROFUSHI, T. *et al.* Responses of guinea pig primary vestibular neurons to clicks. *Exp Brain Res.* v. 103, n. 1, p. 174-178. 1995.

MUROFUSHI, T.; CURTHOYS, I. S.; GILCHRIST, D. P. Response of guinea pig vestibular nucleus neurons to clicks. *Exp. Brain Res.* v. 111, n.1, p. 149-152, Sep. 1996.

MUROFUSHI, T.; MATSUZAKI, M.; MIZUNO, M. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with acoustic neuromas. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* v. 124, n. 5, p. 509-12, May. 1998.

MUROFUSHI, T.; MATSUZAKI, M.; WU, C.H. Short tone burst-evoked myogenic potentials on the sternocleidomastoid muscle: are these potentials also of vestibular origin? *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v. 125, n. 6, p. 660-4, Jun. 1999.

MURPHY, E. L. *et al.* Health effects of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I), in a Jamaican cohort. *Int J Epidemiol* v. 25, n. 5, p. 1090-7, Oct. 1996.

MURPHY, E. L. *et al.* HTLV-associated myelopathy in a cohort of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II infected blood donors. *Neurology* v. 48, n. 2, p. 315-20, Feb. 1997.

NODE, M. *et al.* Frequency dynamics shift of vestibular evoked myogenic potentials in patients with endolymphatic hydrops. *Otol Neurotol.* v. 26, n. 6, p. 1208-13, Nov. 2005.

OCHI, K.; OHASHI, T.; NISHINO, H. Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. *Laryngoscope.* v. 111, n. 3, p. 522-7, Mar. 2001

OCHI, K.; OHASHI, T.; WATANABE S. Vestibular-evoked myogenic potential in patients with unilateral vestibular neuritis: abnormal VEMP and its recovery. *J Laryngol Otol.* v.117, n.2, p. 104-108, Feb. 2003.

OGATA, A.; *et al.* MRI-pathological correlate of brain lesions in a necropsy case of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* v.56, n.2, p.194-196, Feb. 1993.

OSAME, M.; *et al.* Recent studies on the epidemiology, clinical features and pathogenic mechanisms of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) and other diseases associated to HTLV. *Journal of Neurovirology* v. 3 (supl 1), p.S50-51. 1994.

Osame M. Pathological mechanism of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). *J Neuro Virol.* v.8, p. 350-364. 2002.

OSAME, M. *Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP.* In: BLATTNER, W. (ed) *Human retrovirology: HTLV.* Raven, New York, 1990. p.191-197.

OSAME, M.; *et al.* Recent studies on the epidemiology, clinical features and pathogenic mechanisms of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) and other diseases associated to HTLV. *J Neurovirol.* v.3, Suppl 1, p.50-51, May. 1997.

PATKO, T. *et al.* Vestibular evoked myogenic potentials in patients suffering from an unilateral acoustic neuroma: a study of 170 patients. *Clin Neurophysiol.* v. 114, n. 7, p. 1344-50, Jul. 2003.

POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A. F.; BUNN, P. A.; MINNA, J. D.; GALLO, R. C. Detection and isolation of type-c retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous t-cell lymphoma. *Proceedings of National Academy of Sciences* v. 77, n. 12, p. 7415-9, Dec. 1980.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. *Leuk Lymphoma.* v.42, n. 1; p. 135-44, Jun. 2001.

POPPER, A. N.; FAY, R. R. Sound detection and processing by teleost fishes: a critical review. *J. Acoust. Soc. Am.* v. 53, n.6, p. 1515-29, Jun.1973.

PROIETTI, A. B. F.; RIBAS, J. G. R.; SOARES, B. C. C. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* v.35, p.499-508. 2002.

PROIETTI, F.A.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. HTLV in the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* v.19, n.1, p. 7-8, Jan. 2006.

RAUCH, S. D. *et al.* Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol.* v. 25, n. 3, p. 333-8, May, 2004.

RAUCH, S. D. Vestibular evoked myogenic potentials. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* v. 14, n. 5, p. 299-304, Oct. 2006.

RIBAS, J. G. R.; MELO, G. C. N. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 35, n. 4, p. 377-384, Jul-Ago. 2002.

RIBEIRO, S.; *et al.* Dos potenciais evocados miogênicos vestibulares nas orelhas comprometida e assintomática na Doença de Ménière unilateral. *Rev Bras Otorrinolaringol* v.71, n.1, p.60-65. 2005

ROBERTSON, D. D.; IRELAND, D. J. Vestibular evoked myogenic potentials. *J. Otolaryngol.* v. 24, n. 1, p. 3-8, Feb. 1995.

ROCHA, M.; AZEVEDO, D.; RUSSOMANO, T.; FIGUEIRA, M.; HELEGDA, S. *Mobile remote monitoring of biological signals.* Annual International Conference of the IEEE. Nova York: IEEE. p .2057-2059. 2006.

ROMANELLI, L. C. F.; CARAMELLI, P.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. O vírus linfotrópico de células t Humanos tipo 1 (HTLV-1): quando suspeitar da Infecção? *Rev Assoc Med Bras.* v.56, n.3, p. 340-347. 2010.

ROSENGREN, S. M.; WELGAMPOLA, M. S; COLEBATCH, J. G. Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin Neurophysiol.* v.121, n.5, p. 636-51. Review, May. 2010.

SAIDEL, W. M.; POPPER, A. N. The saccule may be transducer for directional hearing of nonostariophysine teleosts. *Exp Brain Res.* v. 50; p. 149-52. 1983.

SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. M.. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial pelo HTLV-1. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v. 41, n. 2, p. 105-116, abr. 2005

SARTUCCI, F.; LOGI, F. Vestibular-evoked myogenic potentials: a method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis patients. *Brain Res Bull* v. 59, n. 1, p. 59-63, Oct, 2002.

SCHWANKE, D. *Exame de potenciais evocados auditivos utilizando processador digital de sinais – DSPEA.* Instituto de informática Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre, 2000. 102 p.

SEO, T.; NODE, M.; YUKIMASA, A.; SAKAGAMI M. Furosemide loading vestibular evoked myogenic potential for unilateral Ménière's disease. *Otol Neurotol.* v.24, n.2, p. 283-8, Mar. 2003.

SHEEAN, G. L.; LIM, C. L.; YIANNIKAS, C. Some non-pathological variables affecting the vestibular evoked potential. *Aust. N. Z. J. Med.* v. 23, p. 572, 1993.

SHEYKHOESLAMI, K. *et al.* Bone-conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol* v. 120, n.1, p. 731-4, Jan. 2000.

SHIMIZU, K. *et al.* Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* v. 69, n.2, p. 276-7, Aug. 2000.

SILVA, A.; BATISTA, J.; CARVALHO, V. *Potenciais evocados.* Licenciatura em Engenharia Física, Faculdade de Ciências de Lisboa, Lisboa, 1998. 53 p

SOUZA L. A.; *et al.* Molecular characterization of HTLV-1 among patients with tropical paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy in Belem, Para. *Rev Bras Med Trop.* v.39, p.504-506. 2006.

SUEYOSHI, K.; GOTO, M.; JOHNOSONO, M.; SATO, E.; SHIBATA, D. Anatomical distribution of HTLV-I proviral sequence in an autopsy case of 384 HTLV-I associated myelopathy: a polymerase chain reaction study. *Pathology International* v. 44, p. 27-33. 1994.

TAYLOR, G. P; MATSUOKA, M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene.* v.5, n. 39, p. 6047-6057. Review, Sep. 2005.

TAYLOR, G. P.; *et al.* Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology.* v.19, n.3, p.63, Sep. 2006.

TIMMER, F. C.; *et al.* Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with Meniere's disease with drop attacks. *Laryngoscope.* v. 116, n. 5, p. 776-9, May. 2006.

TODD, N. P.; CODY, F. W. J.; BANKS, J. R. A sacular origin of frequency tuning in myogenic vestibular evoked potentials? Implications for human responses to loud sounds. *Hearing Research.* v.141, p.180-188. 2000.

TOWNSEND, G. L.; CODY, D. T. R. The averaged inion response evoked by acoustic stimulation: Its relation to the saccule. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, v. 80, n. 1, p. 121–131, Feb. 1971.

TSUTSUMI, T.; *et al.* Prediction of the nerves of origin of vestibular schwannomas with vestibular evoked myogenic potentials. *Am J Otol.* v.21, p. 712-5. 2000.

UMEHARA, F.; *et al.* Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* v.52, p. 424-430. 1993.

UMEHARA F.; *et al.* Chronic progressive cervical myelopathy with HTLV-I infection: Variant form of HAM/TSP? *Neurology*. v.12, n.7, p. 1276-80, Oct. 2004.

VERDONCK K.; *et al.* Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis.* v.7, n.4, p. 266-81. Review, Apr. 2007.

WAELE, C.; *et al.* Saccular dysfunction in Ménière's disease. *Am J Otol* v. 20, n. 2, p. 223-32, Mar. 1999.

WANG. C. T.; YOUNG, Y. H. Earlier and later components of tone burst evoked myogenic potentials. *Hear. Res.* v.191, n. 1-2, p. 59-66, May. 2004.

WELGAMPOLA, M. S. Evoked potential testing in neuro-otology. *Curr Opin Neurol. Review.* v.21, n.1, p. 29-35. Feb. 2008.

WELGAMPOLA, M. S.; COLEBATCH, J. G. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology* v. 64, n. 10, p. 1682-8, May. 2005.

WELGAMPOLA, M. S.; COLEBATCH, J. G. Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otology & Neurotology*, v. 22, n. 6, p. 796–802, Nov. 2001.

WU, C. H.; MUROFUSHI, T. The effect of click repetition rate on vestibular evoked myogenic potential. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.). v. 119, n. 1, p. 29-32, Jan.1999.

WU, C. H.; YOUNG, Y. H.; MUROFUSHI, T. Tone burst-evoked myogenic potentials in human neck flexor and extensor. *Acta Otolaryngol* v. 119, n. 7, p. 741-4. 1999.

YOKOTA, J. Click-evoked myogenic potential as a new diagnostic tool for the vestibular disorders. *No To Shinkei*. v.52, n.8, p.691-699, Aug. 2000.

YOSHIE, N.; OKUDAIRA, T. Myogenic evoked potential responses to clicks in man. *Acta Otolaryngol* v. 252: 89-103. 1969.

YOUNG, E. D.; FERNANDEZ, C.; GOLDBERG, J. M. Responses of squirrel monkey vestibular neurons to audiofrequency sound and head vibration. *Acta Otolaryngologica*. v. 84, p. 352-360. 1977.

YOUNG, Y. H.; HUANG, T. W.; CHENG, P. W. Vestibular evoked myogenic potentials in delayed endolymphatic hydrops. *Laryngoscope*. v.112, n.9, p.1623-6, Sep. 2002.

ZEMPLIN, W. R. *Princípios de Anatomia e Fisiologia em Fonoaudiologia*. Artmed. 4^a ed. Porto Alegre, 2000.

ANEXO A - ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL AMPLIADA (EDSS)**ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL AMPLIADA (EDSS)****(KURTZKE, 1965; KURTZKE, 1983)**

- 0. Exame neurológico normal (grau 0) em todas as avaliações do sistema funcional - SF.
- 1.0. Nenhuma incapacidade: sinais mínimos em um SF (ou seja grau 1).
- 1.5. Nenhuma incapacidade: sinais mínimos em mais de um SF (mais de um SF grau 1).
- 2.0. Incapacidade mínima em um SF (um SF grau 2; outros graus 0 ou 1).
- 2.5. Incapacidade em dois SF (dois SF grau 2; outros graus 0 ou 1).
- 3.0. Incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3, outros grau 0 ou 1), ou discreta incapacidade em três ou quatro SF (três ou quatro SF grau 2; outros 0 ou 1) embora completamente ambulatorial.
- 3.5. Deambulação plena, com incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3) e um ou dois SF grau 2; ou dois SF grau 3; ou cinco SF grau 2 (outros 0 ou 1).
- 4.0. Deambulação plena sem ajuda: auto-suficiente; ativo por cerca de 12 horas por dia, apesar da incapacidade relativamente grave consistindo de um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo os limites das etapas anteriores capaz de caminhar cerca de 500 metros sem ajuda ou descanso.

- 4.5. Deambulação plena sem ajuda: ativo durante grande parte do dia: capaz de trabalhar por um dia inteiro; porém, pode apresentar alguma limitação da atividade completa ou precisar de um pouco de ajuda; caracteriza-se por incapacidade relativamente grave, geralmente consistindo de um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo os limites das etapas anteriores: capaz de caminhar cerca de 300 metros sem ajuda ou descanso.
- 5.0. Deambulação sem ajuda ou descanso para caminhar cerca de 200 metros; incapacidade grave o suficiente para comprometer as atividades diárias (por exemplo, trabalhar o dia inteiro sem dispositivos especiais); os equivalentes comuns do SF são de grau 5, isoladamente (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores, geralmente excedendo os limites da etapa 4.0.
- 5.5. Deambulação sem ajuda ou descanso para caminhar por 100 metros; incapacidade grave o suficiente para impedir a realização de atividades diárias; os equivalentes comuns do SF são de grau 5, isoladamente (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores, geralmente excedendo os limites da etapa 4.0.
- 6.0. Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante (bengala, muleta ou suporte) para caminhar cerca de 100 metros com ou sem descanso; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de 2 SF grau 3-.
- 6.5. Assistência bilateral constante (bengala, muleta, suporte) para caminhar cerca de 20 metros sem descanso; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de dois SF grau 3 -.
- 7.0. Incapacidade para caminhar além de cerca de 5 metros, mesmo com auxílio; restrito a cadeira de rodas; capaz de conduzir a cadeira de rodas comum sem auxílio, além de entrar e sair da cadeira sem ajuda; consegue permanecer em atividade, na cadeira de rodas, por cerca de 12 horas por dia; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de um SF grau 4+; muito raramente, função piramidal grau 5 isoladamente.
- 7.5. Incapacidade para dar mais do que alguns passos; confinamento à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para sair e sentar na cadeira; capaz de conduzir a cadeira sem ajuda, mas não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro; precisa de cadeira de rodas motorizada; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de um SF grau 4-.
- 8.0. Restrito ao leito ou a cadeira, ou consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo; consegue realizar algumas funções para cuidar da sua própria higiene e mantém o uso dos braços; os equivalentes comuns do SF são combinações com grau 4+ em diferentes sistemas.

- 8.5. Essencialmente confinado a cama na maior parte do dia: consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços: os equivalentes comuns do SF são combinações com grau 4+ em diferentes sistemas.
- 9.0. Paciente acamado e desamparado: consegue se comunicar e comer: os equivalentes comuns do SF são combinações, em sua maioria, do grau 4+
- 9.5. Paciente totalmente desamparado e acamado: incapaz de se comunicar com eficácia ou comer/engolir: os equivalentes comuns do SF são combinações, quase todos do grau 4-.
10. Morte devida a complicações da EM.

Fonte:

http://www.bibliotecadigital.ufba.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=465.

ESCALA DE INCAPACIDADE MOTORA DE OSAME (OMDS)**ESCALA DE INCAPACIDADE MOTORA DE OSAME (OMDS)**

(IZUMO *et al.*, 1996)

0. anda e corre normalmente.
1. Marcha normal mas corre lentamente.
2. Marcha anormal.
3. Marcha anormal e não consegue correr.
4. necessita de apoio em escadas.
5. necessita de apoio em uma das mãos para andar.
6. necessita de apoio bilateral para andar.
7. necessita de apoio bilateral para andar mas é limitado a 10 metros.
8. necessita de apoio bilateral para andar mas é limitado a 5 metros.
9. não consegue andar mas pode engatinhar com a ajuda das mãos e joelhos.
10. rasteja com as mãos.
11. não consegue rastejar mas pode se virar na cama.
12. não se vira mas pode movimentar os dedos dos pés acamado e imóvel.
13. completamente restrito ao leito

Fonte:

http://www.bibliotecadigital.ufba.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=465

ANEXO B - APROVAÇÃO PROJETO CEP HEMOMINAS

ANEXO C - APROVAÇÃO PROJETO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA UFMG

Apêndice 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONVITE PARA PARTICIPAR

Você está sendo convidado para participar como voluntário do estudo: **"POTENCIAL EVOCADO MIOGÊNICO VESTIBULAR (VEMP) AVALIANDO A EVOLUÇÃO DA MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1"**. Antes de tomar qualquer decisão, você deve ler esse documento que explica os detalhes da pesquisa, o que é esperado da sua participação, os benefícios e riscos do estudo. Caso concorde em participar, o pesquisador responsável discutirá com você os detalhes.

INFORMAÇÕES SOBRE O ESTUDO

O Vírus Linfotrópico Humano de Células T do Tipo 1 (HTLV-1) é o agente causador de uma doença chamada mielopatia associada ao HTLV-1. Nessa doença, o paciente pode desenvolver uma inflamação na parte inferior da medula espinhal que controla o movimento das pernas. Para descobrir se uma pessoa que tem o HTLV-1 no sangue vai ou não vai desenvolver a mielopatia, os médicos utilizam-se do acompanhamento clínico, aguardando o aparecimento dos sintomas, já que não há exame para mostrar o início da inflamação na medula. Por isso, é importante estudar exames que permitam um melhor diagnóstico da mielopatia associada ao HTLV-1.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é avaliar o potencial vestibular para a mielopatia associada ao HTLV-1.

SUA PARTICIPAÇÃO

Nessa pesquisa, o participante se submeterá a esse exame. Você escutará um som alto e a resposta gerada será avaliada através de um aparelho que capta respostas elétricas geradas nos seres humanos (aparelho de potencial evocado). Esse exame já é usado na medicina para outros fins, como por exemplo, para avaliar a audição, a visão ou as ondas elétricas do cérebro. A duração do exame é de cerca de 20 minutos.

RISCOS E BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO

Não há qualquer desconforto ou risco durante a realização do exame do potencial vestibular. Além disso, caso o participante tenha algum problema relacionado à audição ou ao equilíbrio do corpo, isto será avaliado e tratado.

PAGAMENTO POR PARTICIPAÇÃO

Você não receberá qualquer pagamento por sua participação neste estudo. Por outro lado, poderá ser reembolsado dos custos relacionados à sua presença no centro de pesquisa, de transporte e alimentação.

CONFIDENCIALIDADE

Nenhum paciente será identificado, sendo mantido o caráter confidencial da informação. Se você quiser desistir da pesquisa, poderá fazê-lo a qualquer momento, sem que isso interfira no seu acompanhamento médico. O participante terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas, se necessário for, nos contatos:

Pesquisador: Lílian Felipe, Cel 8401-7046. Rua Marte, 83. Bairro: Ana Lúcia

Coordenador do Estudo: Profa. Denise Utsch Gonçalves, Cel 9950-2532

Centro de Pesquisa: Faculdade de Medicina da UFMG

Avenida Alfredo Balena, 190. Setor de Audiologia do Hospital São Geraldo Tel: 3409-9611

Comitê de Ética em Pesquisa: 3499-4592

CONSENTIMENTO

De posse dos esclarecimentos sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa, concordo em assinar esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sobre o estudo "**POTENCIAL EVOCADO MIOGÊNICO VESTIBULAR (VEMP) AVALIANDO A EVOLUÇÃO DA MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1**". Receberei uma cópia assinada desse documento.

Nome legível do sujeito da pesquisa

Assinatura do sujeito da pesquisa

Data

Assinatura do Pesquisador responsável

Data

Assinatura de testemunha (se aplicável)

Data

Apêndice 2 - VALORES DE LATÊNCIA E AMPLITUDE DO VEMP POR GRUPO DE ESTUDO

GRUPO ASSINTOMÁTICO HTLV-1

SEXO	IDADE	Condição VEMP1	LP13D	LN23D	AP13D	AN23D	LP13E	LN23E	AP13E	AN23E	Condição VEMP2	LP13D	LN23D	AP13D	AN23D	LP13E	LN23E	AP13E	AN23E
M	53	NORMAL	14.07	23.40	12.88	11.64	13.12	23.63	18.48	22.18	NORMAL	14.14	24.08	62.99	61.29	14.13	24.08	60.27	61.02
M	63	NORMAL	14.16	23.40	9.78	10.03	13.25	24.10	8.04	7.86	NORMAL	14.68	24.08	5.26	6.28	14.08	24.08	9.70	10.18
F	42	AUMENTO LAT	20.36	31.59	33.44	33.25	18.25	28.55	19.25	20.00	AUMENTO LAT	17.55	27.38	29.49	29.27	16.15	27.38	36.34	36.46
F	45	NORMAL	13.57	22.70	117.85	114.51	13.57	23.40	98.76	92.70	NORMAL	14.07	24.80	90.62	85.27	14.74	24.57	93.00	93.02
M	48	NORMAL	13.74	23.63	35.85	36.68	13.81	23.17	27.55	24.00	NORMAL	14.01	23.34	32.33	34.57	13.51	23.04	32.85	35.04
M	70	NORMAL	13.21	23.34	7.34	7.87	13.74	23.80	3.74	4.20	NORMAL	13.98	23.10	10.78	9.46	13.51	23.80	7.91	7.46
F	51	NORMAL	13.34	22.48	32.81	32.55	13.59	23.14	31.05	30.87	NORMAL	13.81	23.17	33.64	28.56	13.27	23.17	28.29	30.02
F	59	NORMAL	13.57	22.45	44.46	41.93	13.24	23.66	55.60	55.02	NORMAL	13.57	22.53	10.31	10.47	13.74	24.08	12.44	13.31
F	43	NORMAL	13.57	23.17	89.58	89.67	13.04	23.40	85.94	85.28	NORMAL	13.34	23.63	66.36	65.93	13.57	23.87	72.80	75.28
F	43	NORMAL	13.81	23.87	11.29	11.57	13.68	23.51	13.48	15.54	NORMAL	14.04	23.17	22.20	23.64	13.81	23.40	21.12	21.56
F	61	NORMAL	14.07	23.40	10.07	11.07	13.38	23.04	14.08	13.82	NORMAL	13.57	23.17	12.86	13.16	13.27	23.23	14.65	12.25
F	41	NORMAL	13.34	23.63	38.05	38.15	13.81	22.46	32.02	38.25	NORMAL	13.28	23.98	18.75	15.99	13.10	23.10	17.66	19.01
F	65	NORMAL	13.47	22.93	12.86	15.03	14.98	22.70	13.22	15.16	NORMAL	14.01	23.17	18.44	19.79	13.98	22.93	15.34	18.01
F	55	NORMAL	14.07	22.29	17.44	14.69	13.57	22.70	17.15	16.65	NORMAL	13.34	22.48	32.81	32.55	13.59	23.14	31.05	30.87
F	36	NORMAL	13.81	23.63	55.62	55.66	13.21	23.63	58.73	53.69	NORMAL	13.57	22.70	11.80	12.45	14.08	23.17	11.58	11.26
F	67	NORMAL	13.81	23.87	35.49	35.37	13.81	23.63	35.62	30.18	NORMAL	13.81	23.81	18.42	17.98	13.81	23.46	12.44	13.02
F	30	NORMAL	13.51	23.17	27.66	27.73	13.92	22.23	23.92	22.46	NORMAL	13.74	23.51	16.12	16.02	14.04	22.23	14.82	15.93
F	32	NORMAL	14.27	24.80	90.62	85.27	14.74	24.57	93.00	93.02	NORMAL	14.17	24.80	63.13	60.63	13.57	23.23	54.96	58.56

GRUPO ASSINTOMÁTICO HTLV-1

SEXO	IDADE	Condição VEMP3	LP13D	LN23D	AP13D	AN23D	LP13E	LN23E	AP13E	AN23E	Condição VEMP4	LP13D	LN23D	AP13D	AN23D	LP13E	LN23E	AP13E	AN23E
M	53	NORMAL	14.04	22.70	24.80	22.22	14.08	24.17	31.50	31.80	NORMAL	13.58	23.18	66.43	67.54	13.57	23.88	45.13	53.22
M	63	NORMAL	14.08	23.17	5.82	6.32	14.16	24.14	4.69	4.45	NORMAL	14.08	23.22	5.44	4.61	13.68	23.56	5.21	4.30
F	42	AUMENTO LAT	16.38	30.65	17.64	19.09	15.91	28.31	15.83	16.06	AUMENTO LAT	17.55	27.48	25.49	27.20	16.15	27.88	36.34	36.46
F	45	NORMAL	13.28	23.98	18.75	15.99	13.10	23.10	17.66	19.01	NORMAL	13.98	23.10	10.78	9.46	13.51	23.80	7.91	7.46
M	48	NORMAL	13.57	23.17	12.86	13.16	13.27	23.23	14.65	12.25	NORMAL	13.28	23.98	18.75	15.99	13.10	23.10	17.66	19.01
M	70	NORMAL	13.51	22.93	13.99	13.46	13.64	23.00	13.39	14.53	NORMAL	13.21	23.34	7.34	7.87	13.74	23.80	3.74	4.20
F	51	NORMAL	13.81	22.23	30.96	27.28	13.10	23.87	22.04	21.39	NORMAL	13.34	23.10	25.66	23.74	13.87	23.16	25.88	27.87
F	59	NORMAL	13.44	23.63	15.51	12.62	13.10	22.23	16.32	14.40	NORMAL	13.57	22.70	117.85	114.51	13.57	23.40	98.76	92.70
F	43	NORMAL	13.57	22.23	85.20	84.20	13.27	23.40	79.25	79.39									
F	43																		
F	61	NORMAL	14.04	23.63	25.22	24.61	13.51	23.87	25.15	24.42	AUMENTO LAT	18.72	27.61	15.75	19.15	19.89	28.31	15.32	14.31
F	41	NORMAL	13.28	23.98	18.75	15.99	13.10	23.10	17.66	19.01	NORMAL	14.04	22.70	24.80	22.22	14.08	24.17	31.50	31.80
F	65	NORMAL	14.04	23.87	12.86	13.00	13.81	23.17	12.29	12.88	NORMAL	14.08	23.17	5.82	6.32	14.16	24.14	4.69	4.45
F	55	NORMAL	14.16	23.40	9.78	10.03	13.25	24.10	8.04	7.86	NORMAL	13.57	22.53	10.31	10.47	13.74	24.08	12.44	13.31
F	36	NORMAL	14.27	22.29	17.44	14.69	13.57	22.70	17.15	16.65	NORMAL	13.57	23.17	12.86	13.16	13.27	23.23	14.65	12.25
F	67	NORMAL	13.81	22.46	14.30	13.72	13.81	22.46	14.80	15.30	NORMAL	13.34	23.17	41.05	40.03	13.10	23.17	44.42	44.69
F	30	NORMAL	13.74	23.63	74.95	76.73	13.27	23.17	72.10	75.25	NORMAL	13.34	23.63	38.05	38.15	13.81	22.46	32.02	38.25
F	32	NORMAL	13.51	23.17	27.66	27.73	13.92	22.46	25.42	26.12	NORMAL	13.47	22.93	12.86	15.03	14.98	22.70	13.22	15.16

GRUPO HAM/TSP

SEXO	IDADE	Condição VEMP1	LP13D	LN23D	AP13D	AN23D	LP13E	LN23E	AP13E	AN23E	Condição VEMP2	LP13D	LN23D	AP13D	AN23D	LP13E	LN23E	AP13E	AN23E
F	36	NORMAL	13.27	23.44	35.68	34.99	13.34	23.40	33.26	36.77	NORMAL	13.81	22.40	14.90	15.43	13.81	22.46	13.98	14.20
F	39	AUMENTO LAT	15.68	26.34	43.07	43.58	15.91	26.34	44.16	43.84	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	53	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	43	NORMAL	13.81	23.17	57.41	56.59	13.10	22.46	46.83	47.48	NORMAL	13.22	23.45	36.78	33.65	13.78	23.23	35.41	38.11
F	41	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	66	NORMAL	13.57	23.93	49.58	49.50	13.81	23.40	42.81	43.22	NORMAL	13.27	23.04	6.29	5.96	13.72	23.08	7.51	7.61
M	72	AUMENTO LAT	32.53	40.01	20.62	19.50	27.85	36.50	24.61	22.59	AUMENTO LAT	21.06	31.36	13.58	14.58	20.12	28.88	11.55	10.55
F	59	NORMAL	14.07	22.70	14.55	14.27	13.10	24.10	13.41	12.26	NORMAL	13.81	23.17	25.87	22.61	13.81	23.41	16.78	19.57
F	55	NORMAL	13.51	23.63	44.51	43.56	13.57	23.17	48.03	47.33	NORMAL	12.93	23.00	23.06	25.93	13.40	22.70	24.23	24.88
F	46	NORMAL	13.57	22.23	28.76	32.03	14.04	23.17	27.74	23.05	NORMAL	13.81	23.63	23.17	23.01	13.81	23.10	18.40	18.76
F	63	NORMAL	14.74	23.40	17.17	15.45	14.27	23.87	18.69	18.85	AUSENTE	0	0	0	0	14.27	23.87	12.45	18.85
F	57	AUSENTE	14.04	23.00	16.48	16.76	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	43	NORMAL	14.04	23.87	12.86	13.00	13.81	23.17	12.41	12.29	NORMAL	13.27	24.08	19.69	19.80	13.68	23.46	18.84	18.62
F	72	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	67	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	60	AUMENTO LAT	18.25	29.95	12.24	10.43	17.78	28.08	11.70	10.50	AUSENTE	0	0	0	0	27.14	36.04	10.24	9.86
F	64	NORMAL	13.74	23.80	30.55	30.15	13.81	22.89	24.31	22.46	NORMAL	13.21	23.63	58.73	53.69	13.21	23.63	58.73	53.69

GRUPO HAM/TSP

SEXO	IDADE	Condição VEMP3	LP13D	LN23D	AP13D	AN23D	LP13E	LN23E	AP13E	AN23E	Condição VEMP4	LP13D	LN23D	AP13D	AN23D	LP13E	LN23E	AP13E	AN23E
F	36	NORMAL	13.81	23.03	52.62	50.66	13.21	23.63	58.73	53.69	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	39	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	53	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	43	NORMAL	14.11	23.57	41.11	44.32	13.57	23.88	40.65	45.33	NORMAL	13.81	23.55	56.77	55.01	13.85	22.47	58.67	52.33
F	41	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	66	NORMAL	13.34	22.46	19.86	20.02	13.57	22.76	21.40	21.40	AUMENTO LAT	13.27	24.04	4.29	4.56	18.72	28.08	5.56	4.61
M	72	AUMENTO LAT	17.31	28.08	19.72	18.01	18.72	26.71	16.54	14.17	AUMENTO LAT	20.43	27.32	18.08	18.92	17.66	27.76	14.55	13.83
F	59	NORMAL	13.57	22.70	117.85	114.51	13.57	23.40	98.76	92.70	NORMAL	13.57	22.45	44.46	41.93	13.24	23.66	55.60	55.02
F	55	NORMAL	13.74	23.63	35.85	36.68	13.81	23.17	27.55	24.00	NORMAL	13.51	23.17	27.66	27.73	13.92	22.23	23.92	22.46
F	46	NORMAL	13.98	22.46	34.80	30.47	13.57	22.83	36.42	35.94	NORMAL	13.81	23.44	31.45	29.31	13.83	23.41	29.88	30.72
F	63	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	57	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	43	AUMENTO LAT	23.63	31.12	8.88	8.94	19.66	31.36	11.30	11.83	AUMENTO LAT	20.36	31.59	33.44	33.25	18.25	28.55	19.25	20.00
F	72	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	67	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	60	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0	AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0	0
F	64	NORMAL	13.81	23.17	33.64	28.56	13.27	23.17	28.29	30.02	NORMAL	13.81	23.63	55.62	55.66	13.21	23.63	58.73	53.69

PUBLICAÇÕES



Revista ARQUIVOS Internacionais de Otorrinolaringologia

Rua Teodoro Sampaio, 483

São Paulo, SP - CEP 05405-000

Fone: (55) - 11 3068-9855, email: arquivos@forl.org.br

Porto Alegre, domingo, 8 de agosto de 2010 Ilmo(a) Sr.(a)

Prof(a), Dr(a) Lilian Felipe

Referente ao código de fluxo: 948

Classificação: Artigo de Revisão

Tenho o prazer em informar-lhe que o artigo Potencial Evocado Miogênico Vestibular foi aprovado pelo Conselho Editorial da Revista ARQUIVOS Internacionais de Otorrinolaringologia e deverá ser publicado em breve.

Eventualmente algumas modificações poderão ser solicitadas até a publicação do mesmo.

Obrigado por enviar o seu trabalho para nossa revista. Estaremos à disposição para o recebimento das suas futuras contribuições científicas.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Geraldo Pereira Jotz

Editor Chefe