

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à**

**Saúde do Adulto**

**MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1: PERFIL**

**CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E FATORES**

**PROGNÓSTICOS DE INCAPACIDADE PARA**

**MARCHA**

*Ana Paula Silva Champs*

BELO HORIZONTE

2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à  
Saúde do Adulto**

**MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1: PERFIL  
CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E FATORES  
PROGNÓSTICOS DE INCAPACIDADE PARA  
MARCHA**

*Ana Paula Silva Champs*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra Valéria Maria de Azevedo Passos

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra Sandhi Maria Barreto

BELO HORIZONTE

2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS****Reitor:**

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

**Vice-Reitora:**

Prof<sup>a</sup> Heloisa Maria Murgel Starling

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:**

Profa. Elisabeth Ribeiro da Silva

**Pró-Reitor de Pesquisa:**

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

**Diretor da Faculdade de Medicina:**

Prof. Francisco José Penna

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:**

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:**

Prof. Joel Alves Lamounier

**Chefe do Departamento de Clínica Médica:**

Prof. José Carlos Bruno da Silveira

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:**

Profa. Tereza Cristina Abreu Ferrari

**Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:**

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:**

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Nilton Alves de Rezende

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

Elizabete Rosária de Miranda (Discente Titular)



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

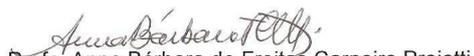


**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Valéria Maria de Azeredo Passos, Sandhi Maria Barreto, Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti e Denise Utsch Gonçalves, aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“MIELOPATIA PELO HTLV-1: PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E FATORES PROGNÓSTICOS DE INCAPACIDADE PARA MARCHA”**, apresentada pela mestranda **ANA PAULA SILVA CHAMPS**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 15 de março de 2010

  
Profª. Valéria Maria de Azeredo Passos  
Orientadora

  
Profª. Sandhi Maria Barreto  
Co-orientadora

  
Profª. Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti

  
Profª. Denise Utsch Gonçalves



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ANA PAULA SILVA CHAMPS, nº de registro 2008685599. Às quatorze horas do dia **quinze de março de 2010**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa, em reunião para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“MIELOPATIA PELO HTLV-1: PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E FATORES PROGNÓSTICOS DE INCAPACIDADE PARA MARCHA”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos, 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 definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Dra. Valéria Maria de Azeredo Passos/Orientadora

Profa. Dra. Sandhi Maria Barreto/coorientadora  
Profa. Dra. Anna Bárbara de Freitas C. Proietti  
Profa. Dra. Denise Utsch Gonçalves

Instit.: UFMG  
Instit.: UFMG  
Instit.: Hemominas  
Instit.: UFMG

Indicação: aprovada  
Indicação: aprovada  
Indicação: aprovada  
Indicação: aprovada

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 reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 15 de março de 2010.

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos/Orientadora Valéria Maria Azeredo Passos

Profa. Sandhi Maria Barreto/Co-orientadora Sandhi Maria Barreto

Profa. Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti

Profa. Denise Utsch Gonçalves Denise Utsch Gonçalves

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari /Coordenadora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
Coord. PG. em Ciências Aplicadas  
à Saúde do Adulto  
Faculdade de Medicina / UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Centro de Pós-Graduação / UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação

*“Não há atalhos para lugares onde realmente vale a pena chegar.”*

*Beverly Sills*

## AGRADECIMENTOS

À Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, pelo apoio em permitir a realização deste mestrado que gera o aprimoramento profissional.

Ao Dr. Paulo Roberto de Freitas Guimarães, diretor do Hospital Sarah Belo Horizonte, pela colaboração e apoio.

Às minhas orientadoras Dra. Valéria Passos e Dra. Sandhi Barreto pelo valioso aprendizado na área de pesquisa e pela segurança e presença na orientação deste projeto.

Ao Dr. João Gabriel Ramos Ribas pelo incentivo que aumentou a minha motivação profissional.

Ao Dr. Gustavo e Dr. Gabriel pela amizade e companheirismo durante esses dois anos.

A todos os funcionários da Rede Sarah que contribuíram para a realização deste projeto, em especial, ao estatístico Luiz Sérgio Vaz pela concretização da análise estatística; às bibliotecárias que ajudaram em muito nas buscas das referências bibliográficas, especialmente, a Ana Paula Pereira; à equipe da comunicação, que auxiliou na organização dos gráficos e tabelas, principalmente, o Max Porto.

À Letícia Ribas pelo auxílio na revisão dos textos em inglês.

Ao Ronaldo Tavares pela correção gramatical da Língua Portuguesa.

Ao meu marido Galeno pela paciência e o estímulo diário em mais esse momento da vida.

À minha irmã Natália que, desde o início, me incentivou na realização deste projeto e ao meu irmão João que sempre me estimula a querer mais da vida.

Aos meus pais, José Roberto e Gizelha pelos anos de dedicação que permitiram a minha formação profissional como médica e a realização deste mestrado.

Aos colegas e professores do PGCASA que me introduziram neste universo prazeroso e estimulante da pesquisa clínica. Muito Obrigada!

## APRESENTAÇÃO

O HTLV (*Human T cell Lymphotropic virus*) é um vírus relacionado à patologias hematológicas e neurológicas.

No Brasil, apesar da extensa literatura sobre as características epidemiológicas de pacientes portadores assintomáticos de HTLV-1, ainda são poucos os estudos que descrevem as características daqueles sintomáticos e, menos ainda, estudos que avaliam o prognóstico dos pacientes que desenvolvem a mielopatia – manifestação neurológica mais frequente.

Na presente dissertação, realizou-se uma análise em uma série de casos com especial interesse no perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 e avaliou-se os fatores prognósticos relacionados à incapacidade para marcha.

A apresentação desta dissertação se dará por dois artigos. O primeiro, enviado à Revista Brasileira de Medicina Tropical, descreve o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1, admitidos no Hospital Sarah Belo Horizonte, de janeiro de 1998 a dezembro de 2007. O segundo, a ser enviado a um periódico internacional, trata da incidência de fatores de risco da progressão para incapacidade física, em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1.

## RESUMO

**Objetivos:** determinar a prevalência de características clínico-epidemiológicas e analisar incidência e fatores de risco da progressão para incapacidade física, em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1. **Métodos:** série de casos admitidos de 01/1998 a 12/2007, em hospital de reabilitação de pacientes, com critérios diagnósticos de HAM/TSP. Em seguida, realizou-se uma coorte histórica para investigação das características clínico-epidemiológicas em prontuário eletrônico. A análise univariada foi feita pela curva de Kaplan-Meier e multivariada pela regressão logística de Cox. **Resultados:** participaram 206 pacientes, dos quais, 67% eram mulheres, com 53 anos de média de idade, nove anos de média de duração de doença e baixa escolaridade. Os sintomas mais frequentes foram a diminuição da força em membros inferiores, a presença de bexiga neuropática e a constipação intestinal. Os sinais neurológicos foram a hiperreflexia, o sinal de Babinsky, o sinal de Hoffmann e a neuropatia periférica. A presença de dor, espasticidade muscular e atrofia medular à ressonância nuclear magnética de medula espinhal foram significativamente associadas à duração da doença ( $p < 0,05$ ). O tempo médio de incapacidade para marcha foi de 22,3 anos. Fatores tais como sexo, estado civil, escolaridade, dor neuropática, diabetes, hipertensão, etilismo e tabagismo, hemotransfusão, cônjuge ou mãe HTLV-1 soropositiva, atrofia da medula espinhal na RNM, não apresentaram influências no prognóstico. Na análise univariada, os marcadores de pior prognósticos foram: espasticidade, idade maior ou igual a 50 e 60 anos, uso de algum apoio para locomoção, com tempo menor ou igual a uma e três anos, presença de limitações articulares em membros inferiores e nível de lesão neurológica torácica. Na regressão logística de Cox, a idade do início dos sintomas maior ou igual a 60 anos, uso de algum apoio para locomoção com tempo menor ou igual a três anos, presença de limitações articulares em membros inferiores e nível de lesão neurológica torácica se mantiveram como preditores clínicos de incapacidade para marcha. **Conclusão:** a HAM/TSP é uma doença progressiva e incapacitante, em que a dor é relatada precocemente, logo no início da sintomatologia, enquanto a atrofia medular torácica e espasticidade surgem em fase mais tardia. O controle da espasticidade pode retardar a incapacidade para marcha em pacientes com

HAM/TSP. Faz-se necessário prevenir e melhorar limitações articulares em membros inferiores de pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1. Os pacientes com mais de 60 anos têm pior prognóstico, provavelmente relacionado ao efeito cumulativo senescência. A porta de entrada da infecção parece não ter influência na história natural da doença. Poucos fatores clínicos e epidemiológicos explicam os diferentes prognósticos dos pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1, e os que iniciam um quadro neurológico com maior gravidade, ou seja, usando o apoio para locomoção precocemente, apresentam incapacidade para marcha em tempo menor. São necessários mais estudos, avaliando as diferentes interações vírus-hospedeiro. O tratamento na fase inicial, principalmente para o subgrupo com maior incapacidade, deve ser o interesse de pesquisas futuras.

Palavras-Chaves: Epidemiologia. Vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1. Paraparesia Espástica Tropical. Prognóstico. Fatores de Risco. Estudos de Coorte.

## ABSTRACT

**Purpose:** to analyze the prevalence of clinical features and epidemiology and to determine the time course of disability for walking and identify predictor factors of outcome among patients with in a sample of HAM/TSP. **Methods:** All HAM/TSP patients consecutively admitted from 1998 to 2007 at the Sarah Hospital were included in the study. After cases definition, data were entered retrospectively when the patient was first seen and in each follow-up visit. Statistical analysis was estimated by the Kaplan-Meier method. The log rank test was used for univariable analysis ( $p < 0,20$ ) and Cox regression model was utilized for multivariable analysis ( $p < 0,05$ ). **Results:** 206 patients (67% females; mean age: 53 years old) were diagnosed as having HAM/TSP. The mean time of evolution was 9.0 years. The most common neurological symptoms were a chronic progressive spastic paraparesis, spasticity, pain, neurogenic bladder and neurogenic bowel. The neurological findings were hipereflexya, Babinsky, Hoffman, and peripheral neuropathy. Pain, spasticity and spinal cord MRI atrophy by thoracic spinal cord were associated with time of disease ( $p < 0,05$ ). Sex, blood transfusion, mother and partner seropositive, alcoholism and tabagism did not show statistical significancy. Using the univariable analysis, spasticity, articular limitation into legs, early use of any aid, age  $\geq 50$  and 60 years-old, and thoracic neurological level were associated to the time of disease. Multivariable analysis showed that early use of aid before three years of disease, age  $\geq 60$  years-old, articular limitation and thoracic neurological level were predictable factors for wheel chair confinement. **Conclusions:** HAM/TSP is a very disabling disorder. Spasticity and thoracic spinal cord atrophy on MRI were found in a later phase of the disease. Pain seems to appear earlier. The control of spasticity may contribute to postpone the incapacity for walking in patients with HAM/TSP. Physiotherapy for preventing articular limitations is necessary and older patients must be controlled frequently. Epidemiological and clinical features poorly explain why some patients have a shorter time of disabling than others; therefore, more researches about the interaction between the virus and human systems are needed. Early treatment is recommedal.

Key words: Epidemiology. Human T - lymphotropic virus 1 (HTLV-I). Paraparesis, Tropical spastic. Prognosis. Risk Factors. Cohort Studies.

## ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**ADM** – Amplitude de Movimento

**CD4 + - do Inglês** *cluster of differentiation 4 +*

**CD8 + - do Inglês** *cluster of differentiation 8 +*

**EDSS** – **do Inglês** *Expanded Disability Status Scale*

**EIA** – **do Inglês** *Enzyme immunoassay (EIA)*

**HAM/TSP** – **do Inglês** *HTLV-1 Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis*

**HAS** – Hipertensão Arterial Sistêmica

**HIV** – **do Inglês** *Human Immunodeficiency virus*

**HTLV** – **do Inglês** *Human T cell lymphotropic virus*

**LCR** – Líquido Céfalo-raquidiano

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PCR** – **do Inglês** *Polymerase chain reaction*

**RNM** – Ressonância Nuclear Magnética de Medula Espinhal

## SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	15
1.1	O HTLV- 1 .....	15
1.2	Epidemiologia do HTLV-1 .....	16
1.3	A Mielopatia associada ao HTLV-1 .....	17
1.4	Patogênese da Infecção pelo HTLV-1 no HAM/TSP.....	18
2	OBJETIVOS .....	19
2.1	Objetivos Gerais .....	19
2.2	Objetivos Específicos .....	20
3	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS .....	20
3.1	Delineamento .....	20
3.2	População.....	20
3.3	Fonte de Dados .....	21
3.4	Critérios de Inclusão.....	21
3.5	Critérios de Exclusão.....	21
3.6	Amostragem .....	23
4	ASPECTOS ÉTICOS.....	23
5	ASPECTOS ESTATÍSTICOS .....	23
6	ARTIGO 1.....	27
7	ARTIGO 2.....	46
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
9	ANEXOS.....	73
9.1	ANEXO 1 - Comitês de Ética .....	74
9.2	ANEXO 2 – Carta de Submissão .....	78

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1 O HTLV-1

O HTLV (*Human T cell Lymphotropic virus*) pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Deltaretovirus*. Possui genoma de RNA, semelhante a outros retrovírus. São descritos atualmente quatro tipos: HTLV- 1, HTLV- 2, HTLV- 3 e HTLV - 4<sup>1-3</sup>.

O HTLV-1 é o tipo viral mais associado a doenças. São descritos a mielopatia associada ao HTLV –1 (HAM/TSP), que é o interesse deste estudo, uveíte em 0,2 %, leucemia/linfoma 0,8 % - 1,5%, alterações reumatológicas em 0,5 %. Esse vírus foi descrito em 1977, associado à leucemia de células T, sendo isolado, em 1980, em um paciente com linfoma cutâneo de células T<sup>4</sup>. O HTLV-2 foi identificado, em 1982, e é associado a raros casos neurológicos<sup>2</sup>. Ambos infectam os linfócitos T periféricos, predominantemente CD4 + de memória e CD8 +, com padrão policlonal de interação viral<sup>5</sup>. O HTLV-3 e HTLV-4 foram descritos, em 2005, em populações no sul de Camarões – África Central – e não se sabe se podem desencadear doenças<sup>1</sup>.

A transmissão da infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2 ocorre por via vertical – materno-infantil – e horizontal – transfusão sanguínea, relação sexual, compartilhamento de seringas<sup>6</sup>.

O diagnóstico da infecção é feito quando existe suspeita clínica ou na triagem sorológica em populações como, por exemplo, em doadores de sangue. Os testes sorológicos usados são o ensaio imunoenzimático (EIA) e as reações de aglutinação, ambas com alta sensibilidade, porém incapazes de discriminar o HTLV-1 do HTLV-2. Os testes confirmatórios, que diferenciam o HTLV-1 do HTLV-2, são o “Western Blot”, as reações de imunofluorescência indireta. Se ainda houver necessidade de confirmação diagnóstica, pode ser realizado o PCR<sup>7</sup>.

Geralmente, os portadores assintomáticos do vírus são diagnosticados quando fazem triagem em bancos de sangue e na investigação dos possíveis contatos com pacientes positivos<sup>8</sup>. Após o diagnóstico, são orientados com relação à transmissão e à evolução clínica. Se há a suspeita de sintomatologia, esses pacientes são encaminhados aos centros de referência de oftalmologia, hematologia, neurologia e hospitais de reabilitação.

O HTLV do tipo 1 é responsável pela maioria dos pacientes sintomáticos, sendo, portanto, o vírus mais estudado. Ele não necessariamente gera um processo patológico em seus portadores. Diferentes fatores na interação vírus-hospedeiro determinarão se ocorrerá a doença e de que forma será, podendo comportar-se como manifestação hematológica – leucemia/linfoma de células T (ATL) – ou inflamatória – mielopatia, uveíte, artrite reumatóide. Sabe-se que o HTLV-1 atravessa a barreira hematoencefálica, juntamente com os linfócitos T infectados, principalmente os CD 4 +<sup>5</sup>.

## 1.2 Epidemiologia do HTLV -1

Estima-se que existam de 15 a 20 milhões pessoas infectadas pelo HTLV-1 em todo o mundo e que o risco calculado de doenças seja de 10%, em que o risco de HAM/TSP 0,3 a 4% e o de risco de leucemia / linfoma T 1 a 5%.

Locais descritos como endêmicos são o sudoeste do Japão, Caribe, Jamaica e Trinidad, Benin, Camarões, e Guiné Bissau e áreas localizadas do Irã e Melanésia. Nas regiões não endêmicas como Europa e América do Norte, a infecção pelo HTLV-1 é encontrada principalmente entre imigrantes provenientes de áreas endêmicas e seus descendentes. Na Espanha em amostra de 2873 indivíduos em todo o país, encontrou-se baixa prevalência (0,1%, três imigrantes). Na Austrália (1993) observou-se 1,7% de sorologia positiva para HTLV-1 na população aborígine (figura 1).

No Brasil, estudos de prevalência do HTLV-1 e 2 confirmam a presença em todo o Brasil. Os primeiros caso foram descritos em 1989 nos estados do Ceará e São Paulo. A soroprevalência média encontrada em doadores de bancos de sangue, tem variado de 0,08 a 1,8% nas capitais brasileiras (figura 2).<sup>1</sup>

Figura 1 – Prevalência Mundial

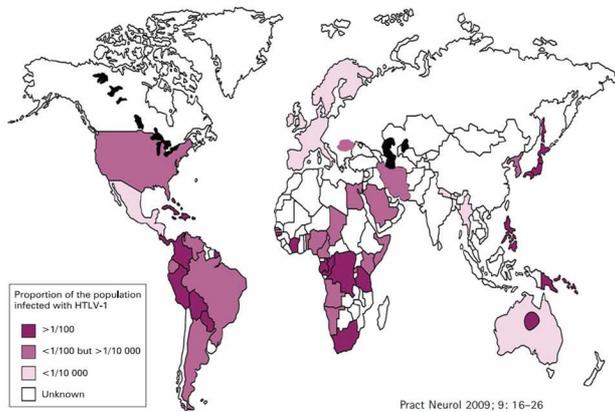


Figura 2 – Prevalência em bancos de sangue de capitais brasileiras

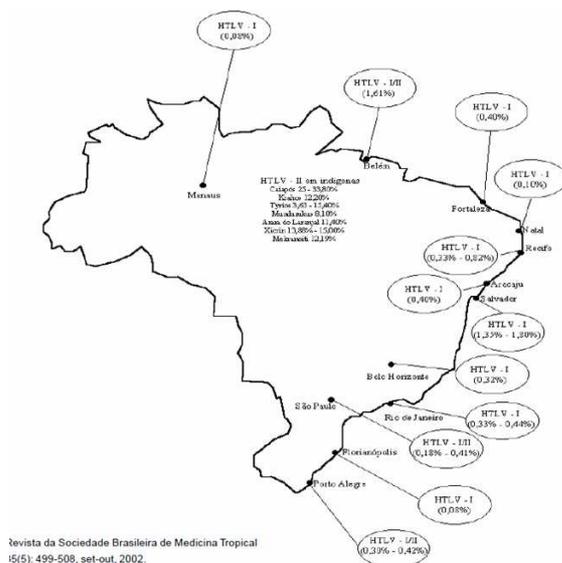


Figura 1 - Prevalências de HTLV-III, HTLV-I e HTLV-II reportadas no Brasil de 1989 a 1996.

### 1.3 A mielopatia associada ao HTLV-1

Muitos anos antes do HTLV-1 ser isolado, eram descritos casos de uma paraparesia espástica idiopática. Em 1969, o termo “paraparesia espástica tropical” (TSP) foi usado para descrever três casos com similaridades<sup>9</sup>. A associação HTLV-1 e paraparesia espástica tropical foi reconhecida na década de 80. Na Martinica, em 1985, foi o primeiro local que se associou a presença de anticorpos HTLV-1 com o quadro de

paraparesia. Em 1986, Osame et al. sugeriu inadequado o termo “tropical”, pelo fato da doença ser endêmica em uma região temperada (Japão), denominando-a de Mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)<sup>10</sup>. No Brasil, Martins-Castro et al. relatou, em 1989, a presença de anticorpos HTLV-1 em 37,5% dos casos de mielopatia de etiologia indeterminada<sup>11</sup>. Desde então, a HAM/TSP tem sido descrita em todo território brasileiro.

A mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) ocorre em pelo menos 4% dos hospedeiros<sup>1</sup>. A HAM/TSP cursa com quadro clínico caracterizado por acometimento de indivíduos predominantemente na quarta e na quinta décadas de vida, raramente, antes dos 20 anos ou após os 70 anos<sup>6</sup>. Há predominância do sexo feminino<sup>12</sup> sobre o masculino, em proporção de 2:1 a 3:1<sup>6,12</sup>. Geralmente, apresenta-se de início insidioso e evolução lentamente progressiva, mas são descritos quadros subagudos<sup>6</sup>. Os distúrbios de marcha, fraqueza e enrijecimento dos membros inferiores são provocados pela diminuição gradual da força muscular e pela espasticidade nos miótomos acometidos<sup>6,13</sup>. O paciente diminui gradativamente a deambulação, necessitando, ao longo do tempo, de apoio para locomoção – bengalas e andadores – até que, finalmente, evolui para o uso da cadeira de rodas. Um aspecto intrigante é o tempo médio descrito na literatura para essa evolução que pode ser de poucos meses a várias décadas<sup>6</sup>.

Os sintomas de disfunção vesíco-intestinal e disfunção erétil na população masculina podem ser uma das primeiras queixas do paciente<sup>14-16</sup>.

Na avaliação física, nota-se espasticidade em membros inferiores, hiperreflexia patelar e aquiliana, sinal de Babinski, ou seja, sinais sugestivos de lesão do neurônio motor superior. Salienta-se o caráter progressivo dessa doença, sem descrição de remissões<sup>6,17,19,20</sup>.

#### 1.4 Patogênese da Infecção do HTLV -1 no HAM/TSP

Os achados anatomopatológicos nas medulas da necrópsias de pacientes com HAM/TSP, em sua maioria, evidenciam um espessamento leptomeníngeo e atrofia medular em diferentes graus. A histologia revela infiltração linfocitária perivascular,

desmielinização, degeneração axonal e gliose. A intensidade da reação inflamatória está relacionada com a duração da doença. Na fase inicial, ocorre um processo meningo-mielítico, com proliferação capilar e um infiltrado linfo-monocitário, acometendo predominantemente a região torácica da medula espinhal, seguido de degeneração da substância branca, particularmente do trato córtico-lateral, com pouco envolvimento de substância cinzenta e, em um momento mais avançado, a degeneração predomina sobre a inflamação<sup>20</sup>.

Portanto, baseado nos estudos anátomo-patológicos, surgiram três hipóteses importantes para explicar a patogênese da HAM/TSP: a citotoxicidade direta, a auto-imunidade e o dano circundante<sup>5</sup>.

A citotoxicidade pressupõe que o HTLV-1 infecta as células da glia, as quais geram, em sua superfície, antígenos virais. Os linfócitos T específicos, por sua vez, encontram a célula infectada e causa a sua morte celular por liberação de citocinas<sup>5</sup>.

A auto-imunidade presume que um antígeno próprio da célula da glia é similar ao antígeno viral, portanto, células CD4+, que atravessaram a barreira hemato-encefálica, confundiriam a célula da glia com uma célula infectada, disparando uma resposta auto-imune, matando a célula da glia<sup>5</sup>.

A hipótese de dano circundante sugere que células CD4+ infectadas com HTLV-1 e linfócitos CD8+ específicos anti-HTLV-1 migrariam, através da barreira hemato-encefálica, se encontrariam no sistema nervoso central, destruindo as células da glia pelas citocinas, liberadas pelos linfócitos T citotóxicos, contra as células CD4+ infectadas<sup>5</sup>. Aparentemente, essa última hipótese para ser a mais correta.

## OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Gerais

- Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1;
- Avaliar os fatores prognósticos de incapacidade para marcha nos pacientes com HAM/TSP.

## 2.2 Objetivos Específicos

Descrever e analisar:

- Características sócio-demográficas (sexo, idade, escolaridade, estado civil, procedência).
- Fatores de risco para infecção (história sexual, transfusão sanguínea, drogas injetáveis).
- História familiar (sorologia positiva em membros da família).
- Co-morbidades clínicas.
- Hábitos de vida (uso de fumo, álcool e drogas ilícitas).
- Evolução clínica (tempo de evolução da doença).
- Resultados dos exames complementares.
- Progressão da incapacidade para marcha.
- Correlação dos fatores clínicos e epidemiológicos com a progressão da incapacidade para marcha.

## 3 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Delineamento

- Artigo 1: Observacional, série de casos
- Artigo 2: Longitudinal, coorte histórico.

### 3.2 População

Definição dos casos:

- indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1, com idade superior a 18 anos, que são acompanhados regularmente no Programa de Reabilitação de Lesão Medular Adulto do Hospital Sarah Belo Horizonte, admitidos no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2007;

- paraparesia progressiva, variando de poucos meses a anos, associada geralmente a sintomas de distúrbios urinários, causados pela mielopatia, ou seja, pacientes considerados como casos definidos ou prováveis, de acordo com Castro-Costa e cols<sup>7</sup>;
- anticorpos para HTLV-1, no soro e/ou líquido céfalo-raquidiano;
- exclusão de outras patologias que se assemelhem a HAM/TSP pela ressonância nuclear magnética e exames laboratoriais.

### 3.3 Fonte de dados

Prontuários eletrônicos dos pacientes, em que estão armazenados dados referentes a todas as consultas e exames realizados durante o acompanhamento.

### 3.4 Critérios de inclusão

- Foram incluídos, neste estudo, todos os prontuários eletrônicos dos pacientes com idade maior que 18 anos;
- sorologia positiva para o vírus HTLV-1 (tabela 1);
- clínica compatível com o diagnóstico de mielopatia baseado nos critérios diagnósticos (tabela 2).

### 3.5 Critérios de exclusão

- Idade inferior a 18 anos.
- Portadores do HTLV-1 assintomáticos.

Tabela 1 – Testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da infecção pelo vírus HTLV 1 / 2<sup>7</sup>

Teste	Categoria
Aglutinação de partículas	Triagem
Imunofluorescência indireta	Triagem
ELISA	Triagem
Western blot	Confirmatório
PCR	Confirmatório

Tabela 2 – Níveis de acerto para os critérios diagnósticos de HAM/TSP (Castro Costa e col)<sup>7</sup>

## Definido

1. Paraparesia espástica crônica, progressiva, não-remissiva com comprometimento suficiente da marcha que pode ser percebido pelo paciente. Sintomas ou sinais sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes, eles permanecem leves e sem níveis sensitivos. Sinais ou sintomas urinários e intestinais podem ou não estar presentes.
2. Presença de anticorpos HTLV-1 no soro e líquido, confirmado por Western-blot e/ou PCR para HTLV-1 positivo no sangue e/ou líquido.
3. Exclusão de outras patologias que se assemelhem a HAM/TSP\*.

## Provável

1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia nos membros inferiores ou sinais de Babinsk isolado com ou sem sinais sensitivos leves, ou bexiga neurogênica, somente confirmada por estudo urodinâmico.
2. Presença de anticorpos HTLV-1 no soro e/ou líquido, confirmado por Western-blot e/ou PCR para HTLV-1 positivo no sangue e/ou líquido.
3. Exclusão de outras patologias que se assemelhem a HAM/TSP\*.

## Possível

1. Apresentação clínica incompleta ou completa.
4. Presença de anticorpos HTLV-1 no soro e/ou líquido, confirmado por Western-blot e/ou PCR para HTLV-1 positivo no sangue e/ou líquido.
2. As outras patologias que se assemelham a HAM/TSP não foram excluídas\*.

\*Diagnóstico diferencial para HAM/TSP: esclerose múltipla, meningite carcinomatosa, paraparesia espástica familiar, mielite transversa, esclerose lateral amiotrófica, síndromes paraneoplásicas, siringomielia, doença de Lyme, deficiência de vitamina B12 e folato, doença de Behcet, neurosífilis, neurotuberculose, sarcoidose, mielopatia vacuolar pelo HIV, esclerose lateral primária, doença do colágeno vascular, mielopatia auto-imune, síndrome de Sjogren, mielopatias tóxicas, mielopatia fúngica, fístula arteriovenosa espinhal, mielopatia hepática, mielopatia parasitária (larva migrans visceral pelo *Toxocara canis* e *Ascaris suum*), compressão medular (tumor medular, espondilose cervical, tumor parasagital cerebral), mielopatia endêmica regional com manifestações clínicas similares (incluindo neurocisticercose e neuroesquistossomose).

O exame neurológico apresenta os seguintes componentes:

- nível sensitivo (Cervical; Torácico; Lombossacro)
- nível motor (Cervical; Torácico; Lombossacro)
- sensibilidade vibratória (Normal; Alterada): teste realizado com uso de diapasão
- noção de posição segmentar: teste que avalia a propriocepção
- reflexos osteotendinosos (Normais; Aumentados; Diminuídos)
- Sinal de Hoffmann (Sim; Não): flexão do dedos da mão após estímulo do dedo médio
- Sinal de Babinski (Sim; Não): hiperextensão do hálux
- tônus (Normal; Aumentado; Flacidez)
- deformidades e amplitude de movimentos (Normais; Limitados): teste feito com uso de goniômetro

### 3.6 Amostragem

Foram selecionados 206 pacientes com idade maior que 18 anos e que atendiam aos critérios de definição de casos.

## 4 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer 664/08 COEP UFMG) e da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. Por se tratar de análise de dados secundários, não foi necessária a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido<sup>21</sup>.

## 5 ASPECTOS ESTATÍSTICOS

Após análise dos prontuários eletrônicos, os dados coletados foram registrados no aplicativo Excel, versão original em Português 2007, e os dados foram transportados para o "software" estatístico SPSS, versão 17.0, e Stata. Realizou-se uma análise exploratória dos dados para obter as características da população estudada e a prevalência das variáveis descritas. Na análise multivariada, foram utilizados os

seguintes critérios para a inclusão de variáveis no modelo logístico: a) existência de associação entre as variáveis independentes e o intervalo de confiança (IC), em nível de significância inferior a 20 % ( $p < 0,20$ ); e b) variáveis que, mesmo não apresentando associação neste nível, possam ser potenciais fatores de confusão. No modelo final, foram consideradas as variáveis associadas que apresentem o valor de  $p$  para a razão de verossimilhança igual ou inferior a 0,05. A força das associações entre as variáveis nas análises uni e multivariada será determinada pelo Qui-quadrado e "Razão de Riscos" e seus intervalos de confiança, calculados pelo método de Woolf. A força das associações entre as variáveis na regressão logística foi aferida pela análise de COX e intervalos de confiança (IC=95%).

## Referências Bibliográficas

1. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL: Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005 Sep; 24(39): 6058-68.
2. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 1982 Nov; 218(4572): 571-3.
3. Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OS, Zaninovic V, Sarin PS, Graham DS: HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985 Nov; 2(8466): 1247-8.
4. Poiesz BF and Ruscetti FW, Gazder AF et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci*. 1980. 77, 7415-19.
5. Costa CM, Dom R, Carton H, Santos Tde J, Andrada-Serpa MJ: Neuropathology of human and experimental TSP/HAM: a critical review. *Acta Neurol Belg*. 2002 Mar; 102(1): 21-9.
6. Ribas JG, Melo GC: [Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Jul-Aug; 35(4): 377-84.
7. De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL,: Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 Oct; 22(10): 931-5.
8. Passos, VM de A, Calazans, FF, CARNEIROPROIETTI, ABS: Counseling Blood Donors Seropositive For Human T-Lymphotropic Virus Type I And II In A Developing Country. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)*. 1998; 14(2): 416-20.
9. Mani KS, Mani AJ, Montgomery RD: A spastic paraplegic syndrome in South India. *J Neurol Sci*. 1969 Jul-Aug; 9(1): 179-99.
10. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986 May; 1(8488): 1031-2.
11. Castro LH, Chaves CJ, Callegaro D, Nóbrega JP, Scaff M: HTLV-I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1989 Dec; 7(4):501-2.

12. Moreno-Carvalho OA, Santos JI, Di Credico G: Evidence of preferential female prevalence of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Bahia-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1992 Jun; 50(2): 183-8.
13. Araujo AQ, Andrade-Filho AS, Castro-Costa CM, Menna-Barreto M, Almeida SM: HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998 Dec; 19(5): 536-41.
14. Imamura A: [Studies on neurogenic bladder due to human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy (HAM)]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1994 Jul; 85(7): 1106-15.
15. Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, Castro N, Muniz AL, Salgado K: The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2007 Mar; 7: 15.
16. Castro N, Oliveira P, Freitas D, Rodrigues W, Muniz A, Carvalho E: Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int J Impot Res.* 2005 Jul; 17(4): 364-9.
17. Figueiroa FL, Andrade Filho AS, Carvalho ES, Brites C, Badaró R: HTLV-I associated myelopathy: clinical and epidemiological profile. *Braz J Infect Dis.* 2000 Jun; 4(3): 126-30.
18. Imamura, A., Kitagawa, T., Ohi, Y., and Osame, M.: Clinical manifestation of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy. *Urol Int*, 46: 149, 1991.
19. Moxoto I, Boa-Sorte N, Nunes C, Mota A, Dumas A, Dourado I: [Sociodemographic, epidemiological and behavioral profile of women infected with HTLV-1 in Salvador, Bahia, an endemic area for HTLV]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007 Jan-Feb; 40(1): 37-41.
20. Iwasaki Y: Human T-cell leukemia virus type I Infection and chronic myelopathy. *Brain Pathol.* 1993 Jan; 3(1): 1-10.
21. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. (resolução 196/96) Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde (2009).

6 ARTIGO 1

**Artigo Original – Em submissão à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (artigo segue a formatação desta revista)**

***Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos***

***HTLV-1 Associated Myelopathy: clinical and epidemiological profile in a 10 years case series study***

Ana Paula Silva Champs<sup>2, 3</sup>, Valéria Maria de Azeredo Passos<sup>1,3</sup>, Sandhi Maria Barreto<sup>3,4</sup>, Luiz Sergio Vaz<sup>2</sup>, João Gabriel Ramos Ribas<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>2</sup> Hospital Sarah Belo Horizonte

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, UFMG

*Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em  
uma série de casos de 10 anos*

*HTLV-1 Associated Myelopathy: clinical and epidemiological profile in a  
10 years case series study*

Ana Paula Silva Champs, Valéria Maria de Azeredo Passos, Sandhi Maria Barreto, Luiz Sergio Vaz, João Gabriel Ramos Ribas.

**RESUMO:**

A mielopatia associada ao retrovírus HTLV-1 (HAM/TSP) tem evolução clínica arrastada, com poucos relatos clínicos. **Objetivo:** determinar a prevalência de características clínico-epidemiológicas de pacientes com HAM/TSP. **Método:** série de casos admitidos de 01/1998 a 12/ 2007, em hospital de reabilitação de pacientes, com critérios diagnósticos de HAM/TSP. **Resultados:** participaram 206 pacientes, dos quais, 67% eram mulheres, com 53 anos de média de idade, nove anos de média de duração de doença e baixa escolaridade. Os sintomas mais frequentes foram a diminuição da força em membros inferiores, a presença de bexiga neurogênica e a constipação intestinal. Os sinais neurológicos foram, hiperreflexia, Babinsky, Hoffmann e neuropatia periférica. A presença de dor, de espasticidade muscular e de atrofia medular à ressonância nuclear magnética de medula espinhal foram associadas à duração da doença ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** a HAM/TSP é uma doença de curso incapacitante e progressiva, em que a dor é relatada precocemente, enquanto a atrofia medular torácica e a espasticidade surgem em fase mais tardia.

Palavras-Chaves: Epidemiologia. Vírus linfotrófico de células T humana tipo 1. Paraparesia Espástica Tropical.

**ABSTRACT:**

The human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) Myelopathy (HAM/TSP) is a progressive disabling disorder with few case reports. **Purpose:** to analyze the prevalence of clinical features and epidemiology in a sample of HAM/TSP. **Methods:** All HTLV-1 infected patients with diagnostic criteria for HAM/TSP consecutively admitted from 1998 to 2007 at the Sarah Hospital were included in the study. HTLV-I infected patients fulfilled criteria. **Results:** 206 patients (67% females; mean age: 53,8 years old) were diagnosed as having HAM/TSP. The mean time of evolution was 9.0 years. Most common neurological symptoms were a chronic progressive spastic paraparesis, spasticity, pain, neurogenic bladder and neurogenic bowel. The neurological findings were hipereflexya, Babinsky, Hoffman, and peripheral neuropathy. Pain, spasticity and finding on spinal cord MRI of thoracic spinal cord atrophy were associated with time of disease ( $p < 0,05$ ). **Conclusions:** HAM/TSP is a very disabling disorder. Spasticity and finding on spinal cord MRI of thoracic spinal cord atrophy were in a later phase of the disease. Pain seems to appear earlier.

Key words: Epidemiology. Human T - lymphotropic virus 1 (HTLV-I). Paraparesis, Tropical spastic.

## INTRODUÇÃO

O HTLV (*Human T cell Lymphotropic vírus*) é um vírus que pertence à família *retroviridae*, e são descritos atualmente quatro tipos: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4. O HTLV-1 é o tipo viral mais associado a doenças. Foi descrito em 1977<sup>1</sup>, associado ao linfoma de células T e à mielopatia. O HTLV-2 foi identificado em 1982 e é associado a raros casos neurológicos<sup>2</sup>.

A mielopatia é a manifestação neurológica mais frequente do HTLV-1. Entretanto, casos de uma paraparesia espástica idiopática eram descritos muitos anos antes do HTLV-1 ser isolado. Em 1969, o termo “paraparesia espástica tropical” (TSP) foi usado para descrever três casos similares<sup>3</sup>. A associação da paraparesia espástica tropical com o HTLV-1 foi reconhecida na década de 80<sup>4,5</sup>. Em 1986, Osame et al. sugeriu que o termo “tropical” era inadequado, pelo fato da doença ser endêmica em uma região temperada (Japão), passando a denominá-la mielopatia pelo HTLV-1 (HAM)<sup>4</sup>. No Brasil, em 1989, Martins-Castro et al. relatou a presença de anticorpos HTLV-1 em 37,5% dos casos de mielopatia de etiologia indeterminada<sup>6</sup>. Desde então, a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) tem sido descrita de forma disseminada em várias regiões do mundo<sup>7</sup>.

A presença do HTLV-1 no paciente não necessariamente gera manifestações patológicas no portador. Diferentes fatores na interação vírus/hospedeiro/ambiente determinam o desenvolvimento da doença, que pode apresentar-se como manifestação hematológica (leucemia/linfoma de células T) ou inflamatória (mielopatia, uveíte, artrite reumatóide, etc). A resposta das células T CD8 + é o evento que determina o rumo da infecção. Nos pacientes sintomáticos, nota-se carga proviral elevada e resposta imune aumentada. Sabe-se que o HTLV -1 atravessa a barreira hemato-encefálica juntamente com os linfócitos infectados, principalmente os CD 4 +<sup>8</sup>.

O diagnóstico da infecção é feito quando existe suspeita clínica e na triagem sorológica em populações. O paciente sintomático, habitualmente, é proveniente de clínicas de neurologia ou oftalmologia, devido à presença de mielopatia lentamente progressiva, uveíte, dermatite infecciosa<sup>9</sup>. Os portadores assintomáticos do vírus são

diagnosticados quando fazem triagem em bancos de sangue e na investigação dos possíveis contatos de pacientes positivos<sup>9</sup>.

Os testes sorológicos baseiam-se na detecção de anticorpos contra o vírus. Os testes de triagem são o ensaio imunoenzimático (ELISA) e as reações de aglutinação, ambos com alta sensibilidade, porém incapazes de discriminar o HTLV-1 do HTLV-2. Os testes confirmatórios, que diferenciam o HTLV-1 do HTLV-2, são o “Western Blot”, as reações de imunofluorescência indireta e a reação de PCR<sup>10</sup>.

A mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) ocorre em mais de 4 % dos seus portadores. A HAM/TSP cursa com quadro clínico caracterizado por acometimento de indivíduos predominantemente na quarta e na quinta décadas de vida, raramente, antes dos 20 anos ou após os 70 anos, com início insidioso e evolução lentamente progressiva. Há predominância do sexo feminino sobre o masculino, em proporção de 2:1 a 3:1. Os distúrbios de marcha, fraqueza e enrijecimento dos membros inferiores são conseqüentes à diminuição gradual da força muscular e da espasticidade nos miótomos acometidos. O paciente diminui gradativamente a deambulação, necessitando, ao longo do tempo, de auxílio para locomoção (bengalas e andadores) até evoluir para o uso da cadeira de rodas. O tempo médio de evolução descrito na literatura varia de poucos meses a várias décadas<sup>11</sup>.

Os sintomas de disfunção vésico-intestinal e sexual podem ser uma das primeiras queixas do paciente. Geralmente, caracteriza-se por urge-incontinência urinária, constipação intestinal e disfunção erétil na população masculina<sup>11</sup>.

No Brasil, grande parte dos trabalhos científicos descreve os aspectos clínicos e epidemiológicos de portadores assintomáticos, e há alguns artigos que se dedicam ao conhecimento da população com mielopatia associada ao HTLV-1.

A maior prevalência no sexo feminino na mielopatia associada ao HTLV-1 foi publicada, pela primeira vez no Brasil, em 1992<sup>12</sup>. Em 1993, foram avaliados 34 pacientes com HAM/TSP, na cidade do Rio de Janeiro. Os achados mais frequentes foram baixa escolaridade, baixos níveis sociais e história de doenças venéreas e a sorologia positiva para sífilis foi de 26,5%. A duração média dos sintomas foi de sete anos, com evolução gradual<sup>13</sup>.

Em 1995, foram estudados 45 pacientes com mielopatia pelo vírus HTLV-1, na cidade de São Paulo. Destes, 27 eram mulheres, 18 homens, idade variava de 30 a 74 anos e a média de duração dos sintomas era de 6,9 anos. Na maioria dos casos, houve predominância da raça branca e 13 apresentavam passado de hemotransfusão. Na primeira avaliação neurológica, dez pacientes andavam sem auxílio, enquanto 15 necessitavam da cadeira de rodas. A sensibilidade estava normal em 28,9% dos pacientes. Todos os homens apresentavam disfunção erétil<sup>14</sup>.

Em 1998, realizou-se um estudo multicêntrico avaliando 163 pacientes com HAM/TSP, em cinco centros de três regiões do país. Os pacientes eram procedentes das regiões Nordeste – cidades de Salvador e Fortaleza –, Sudeste – cidade Rio de Janeiro – e Sul – Curitiba e Porto Alegre. A média de idade do início dos sintomas foi de 42 anos. Os principais fatores de risco para a infecção foram a história de doenças venéreas e a amamentação por longo período. O uso de cocaína foi confirmado em 5,7 % dos pacientes. Em 1,2%, foi encontrada infecção por HIV. Em 60,1% dos casos, os sintomas iniciais foram motores e, em 10%, foram vesicais, 89% tinham queixas esfínterianas, 43% queixaram dores (não especifica o tipo) e 14,8% utilizavam cadeira de rodas<sup>15</sup>.

Em 2000, avaliou-se o perfil clínico e epidemiológico de 114 pacientes com HAM/TSP, na cidade de Salvador/Bahia. A maioria dos pacientes eram mulheres (2:1), grande parte de descendência africana. Os maiores fatores de risco foram as doenças sexualmente transmissíveis (17%) e a hemotransfusão (22%). A maioria apresentava paraparesia espástica com sintomas vesicais e intestinais. Somente 50% desses paciente tinham alterações sensitivas<sup>16</sup>.

Em 2002, em São Paulo/ SP, descreveu-se os achados clínicos e epidemiológicos em 86 pacientes com HAM/TSP. A idade média do início dos sintomas foi aos 43,2 anos, a proporção de mulheres para homem foi 1,5:1. Fatores de risco foram a hemotransfusão, a transmissão sexual e o uso de drogas endovenosas. Os achados neurológicos foram a paraparesia espástica e a hiperreflexia. Na ressonância nuclear magnética da medula espinhal, foi evidenciada atrofia medular, em 5,6% dos casos, e este achado parecia estar associado a uma maior duração da doença<sup>17</sup>.

No ano de 2007, avaliou-se o perfil sócio-demográfico, epidemiológico e comportamental de 64 mulheres infectadas pelo HTLV-1, em Salvador-Bahia, uma área endêmica para o HTLV. Mais da metade (57,8%) das mulheres soropositivas eram assintomáticas. As mulheres sintomáticas, ou seja, com HAM/TSP, tinham menor escolaridade. A comparação entre mulheres soropositivas (64 mulheres) e soronegativas (66 mulheres) mostrou que a hemotransusão, a prática de sexo anal, o início da atividade sexual, antes dos 18 anos, e ter mais de três parceiros sexuais na vida foram fatores de risco para infecção pelo HTLV-1<sup>18</sup>.

O presente estudo tem por objetivo descrever os fatores clínicos e epidemiológicos dos pacientes com HAM/TSP, atendidos em um importante centro de referência público, para tratamento de mielopatias. A população deste estudo é procedente, em sua maioria, do estado de Minas Gerais.

#### **MATERIAL E MÉTODOS:**

Trata-se de um estudo tipo série de casos de pacientes com mielopatia pelo HTLV-1, acompanhados no Programa de Reabilitação de Lesão Medular Adulto da Unidade de Belo Horizonte da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, daqui em diante denominado Hospital Sarah Belo Horizonte, admitidos no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2007.

Os dados dos pacientes foram obtidos através do prontuário eletrônico. O protocolo de investigação da mielopatia não traumática, utilizado na instituição. Todos os 206 pacientes adultos (18+ anos) que atendiam aos critérios diagnósticos para HAM/TSP foram selecionados<sup>10</sup>.

A duração da doença foi definida como a diferença entre a data do início dos sintomas e a data de admissão neste serviço de reabilitação. Todos os diagnósticos clínicos seguiram diretrizes internacionais. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como  $PA \geq 140/90$  mmHg e/ou uso de anti-hipertensivo<sup>19</sup>. O diabetes melito foi definido através da glicemia de jejum ou teste de tolerância<sup>20</sup>, o diagnóstico de alterações tireoidianas foi baseado nos exames laboratoriais de TSH e T4 livre<sup>21</sup>, a depressão definida de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental*). As alterações vesicais foram definidas como espásticas ou

flácidas, através do exame urodinâmico<sup>23</sup>. A constipação intestinal foi classificada de acordo com os critérios de intervalo de dias e aspectos das fezes<sup>24</sup>. A disfunção erétil foi definida através da avaliação etiológica (psicogênica, vascular, neurogênica, hormonal, medicamentosa) e/ou do “Índice Internacional de Disfunção Erétil” (IIEF)<sup>25</sup>. Foi utilizada a classificação do *American Spinal Injury Association* (ASIA) para estabelecer critérios de lesão neurológica, em níveis sensitivo e motor<sup>26</sup>.

#### Análise estatística

Após coleta, os registros foram inseridos no aplicativo Excel. A descrição dos pacientes segundo características epidemiológicas, sóciodemográficas e clínicas, foi realizada neste mesmo programa. A seguir, foi feita uma análise exploratória dos dados, para obter as características da população estudada no programa SPSS 17.0. Os Testes do Qui-quadrado e Exato de Fisher foram utilizados na comparação entre médias de variáveis categóricas não-paramétricas. Para as comparações entre médias e medianas, utilizou-se os testes T não pareado e de Mann-Whitney, respectivamente. O valor de significância considerado foi  $p < 0,05$ .

#### Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer 664/08 COEP UFMG) e da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. Por se tratar de análise de dados secundários, não foi necessária a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido<sup>27</sup>.

## RESULTADOS

Entre os 206 pacientes, houve predomínio de mulheres (67%), com proporção de 2:1 em relação ao sexo masculino. A média de idade dos pacientes, no início dos sintomas, foi de 44,8(±14,1) anos e, no momento da admissão no serviço, de 53,8(±13,1) anos, ou seja, um tempo médio de 9,0(±7,8) anos até o início da mielopatia e a admissão no serviço de reabilitação(tabela 1). A duração da doença variou de poucos meses a 34 anos. Foi observada baixa escolaridade entre os pacientes, sendo 72% com até 8 anos de estudo. A maioria está procedente das regiões metropolitana e central de Minas Gerais (81%).

Com relação aos possíveis modos de transmissão do HTLV, 23 pacientes (11%) referiram passado de hemotransfusão, 32 (16%) tinham passado de doença sexualmente transmissível, sendo a mais freqüente a blenorragia e apenas dois pacientes relataram uso endovenoso de drogas ilícitas. A co-infecção com HIV estava presente em quatro pacientes e houve um caso de co-infecção pelo vírus de hepatite B, outro de hepatite C e um terceiro de HTLV-2. A presença de familiares soropositivos para o HTLV-1 foi observada em 47 pacientes (22%), sendo que destes, 32 (68 %) dos familiares eram cônjuges e 9 (19 %) eram filhos. A sorologia materna positiva foi encontrada em 11 (23%), sugerindo a transmissão materno-fetal. Os pacientes que têm a mãe HTLV positiva tiveram média de idade do início dos sintomas de 31,9 anos, contra 45,4 anos para os demais pacientes ( $p$  do teste bilateral de Student  $< 0,001$ ).

O tabagismo foi relatado em 54(26%) e uso diário de álcool em 24 (12%) casos.

As co-morbidades mais freqüentes foram a hipertensão arterial em 53 (26%) e o diabetes melito em 15 (7%) dos pacientes. A insuficiência renal crônica (IRC), complicação que pode estar relacionada à bexiga neuropática, estava presente em apenas seis (3%) dos pacientes. A presença de HAM/TSP, associada à leucemia/linfoma de células T, ocorreu em dois pacientes.

Tabela 1 – Perfil sócio-demográfico e clínico dos 206 pacientes com HAM/TSP, atendidos de janeiro de 1998 a dezembro de 2007, no Hospital Sarah Belo Horizonte

<b>Característica</b>	<b>Nº casos (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	139 (67%)
Masculino	67 (33%)
<b>Idade no início dos sintomas, em anos</b>	
Média (desvio-padrão)	44,8 ( $\pm$ 14,1)
Mediana	46
<b>Idade de admissão no serviço, em anos</b>	
Média (desvio-padrão)	52,8 ( $\pm$ 13,1)
Mediana	55
<b>Duração da doença, em anos</b>	
Média (desvio-padrão)	9,0 ( $\pm$ 7,8)
Mediana (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	6,5 (3,0 -12,0)
<b>Escolaridade</b>	
Analfabeto	27 (13%)
1 a 8 anos	148 (72%)
9 a 11 anos	25 (13%)
Mais de 12 anos	6 ( 3%)
<b>Procedência</b>	
Região Central de Minas Gerais e Metropolitana de Belo Horizonte	166 (81%)
Outras regiões de Minas Gerais	31 (15,0%)
Outros Estados do Brasil	9 ( 4,4%)
<b>Sintomas à admissão</b>	
Distúrbio de marcha	157 (76%)
Alterações vesicais	182 ( 88%)
Constipação intestinal	161(78%)
Dor	104 (50%)
Espasticidade	163 (79%)
Disfunção erétil	39(58%)

Os sintomas mais frequentes foram a diminuição da força em membros inferiores e consequente distúrbio de marcha, relatado por 157 dos pacientes (76%), a presença de bexiga neuropática, em 182 (88%), e a constipação intestinal, em 161 (78%) dos casos. O relato de dor esteve presente na metade dos pacientes.

A dor foi caracterizada como neuropática em 65 (63%) casos, de características osteomusculares em 35 (33%) e mista (osteomuscular e neuropática) em quatro pacientes. Os locais mais frequentes de dor foram membros inferiores em 67 (65%) dos indivíduos, seguido da coluna tóraco-lombar em 29 (28%) pacientes. A dor neuropática foi identificada, principalmente, em membros inferiores em 59 (91%) dos 65 pacientes e a dor osteomuscular foi mais frequente na coluna tóraco-lombar em 25 (71%) dos 35 pacientes.

Cerca da metade, 99 (48%) dos pacientes, relatou sensibilidade tátil e dolorosa preservada em todo o corpo. Naqueles com redução da sensibilidade, o nível sensitivo mais frequentemente alterado foi o torácico em 62 (30%) pacientes. A motricidade estava diminuída em membros inferiores a partir de L2 em 117 (57%) pacientes. A alteração de sensibilidade vibratória em membros inferiores ocorreu em 81 (39%) dos pacientes e foi rara em membros superiores, apenas em oito pacientes (4%). Em 16 (8%) casos, houve alteração de noção de posição segmentar em membros inferiores.

A hiperreflexia em membros inferiores estava presente em 185 (90%) dos casos e a tetrahiperreflexia em 101 (49%). Em 65 pacientes (32%), o sinal de Hoffmann era positivo, mas apenas quatro destes, mostravam diminuição de sensibilidade em membros superiores e somente três tinham diminuição de força em membros superiores.

Com relação ao perfil laboratorial, o hemograma mostrou-se normal em 130 (63%) dos pacientes, detectou anemia normocítica e normocrômica em 27(13%), leucopenia em 26 (13%) e eosinofilia em 16(8%), não foi realizado em 3%. Relativamente a parasitas intestinais, a amebíase estava presente em 11 pacientes, seguida da estrogiloidíase em sete.

O ultrassom de rins e vias urinárias foi realizado em todos os pacientes na admissão, e evidenciou a presença de hidronefrose em 30 pacientes (15%). O estudo urodinâmico foi realizado em 161 dos pacientes, evidenciando bexiga com

hiperatividade em 116 (72%) e arreflexa em 30 (19%) e nos demais sem alterações. Dos pacientes que apresentaram hidronefrose à admissão, 26 (86%) apresentavam hiperatividade detrusora.

A eletroneuromiografia foi realizada em 91 pacientes. Mostrou-se normal em 30 (33%), sugeriu mielopatia em 41 (45%), polineuropatia em 17 (19%) e miopatia em 3 pacientes (3,0%). A polineuropatia encontrada evidenciou característica sensitiva ou sensitiva-motora axonal em membros inferiores, porém um destes pacientes com polineuropatia apresentava diabetes melito tipo II, outro apresentava antecedente patológico de hanseníase e um terceiro apresentava deficiência de vitamina B12, o que poderia gerar um viés de confusão.

Na admissão, 109 (53%) pacientes não usavam auxílio locomoção, 29 (14%) utilizavam bengala em T, 18 (9%) uma ou duas bengalas canadenses, 14 (7%) andador e 36 (17%) cadeira de rodas.

A presença de dor, de espasticidade muscular, de alterações na ressonância nuclear magnética da medula espinhal e o uso de auxílio-locomoção foram associados à duração dos sintomas (tabela 2).

Tabela 2 – Duração da doença e aspectos clínicos dos pacientes com HAM/TSP

<b>Característica</b>	<b>Tempo de doença (anos)</b>	<b>Teste (t de student)</b>
<b>Dor</b>		
Ausente	10,96±8,49 (n=103)	p<0,001
Presente	7,09±6,52 (n=103)	
<b>Espasticidade</b>		
Ausente	6,74±6,48 anos (n=43)	p<0,001
Presente	9,63±8,02 anos (n=163)	
<b>Ressonância Nuclear Magnética de Medula Espinhal</b>		
Normal	7,89 ± 6,24anos(n=78)	p<0,045
Atrofia medular*	10,78 ±8,59 anos (n=46)	
<b>Uso de auxílio-locomoção</b>		
Ausente	6,9 ± 6,14 anos (n=109)	p<0,001
Presente	11,4 ± 8,68 anos (n=95)	

\*Kruskal-Wallis

Outros dados, tais como diferenças entre gêneros, idade, escolaridade, hiperreflexia de membros superiores, prevalências de sintomas, sinal de Hoffmann, nível neurológico segundo a ASIA, alterações de sensibilidade, alterações na eletroneuromiografia, não evidenciaram associações estatísticas significativas com a duração dos sintomas.

## DISCUSSÃO

Apesar das diferenças geográficas (em sua maioria os pacientes deste estudo são procedentes de Minas Gerais), os achados do ponto de vista clínico e sócio-demográfico estão em conformidade com os achados dos demais estudos das outras regiões (nordeste e sul) e estados brasileiros (São Paulo e Rio de Janeiro). Nota-se predominância do sexo feminino<sup>12</sup>, baixa escolaridade e o início dos sintomas por volta da quarta e quinta décadas da vida<sup>6,12,18</sup>.

Parecem existir diferenças relacionadas à geografia, quando se trata dos prováveis modos de aquisição da infecção. A história da hemotransfusão foi menor do que o descrito em artigos anteriores<sup>6,12,18</sup>, porém foi considerado nesse estudo somente hemotransfusão recebida até dezembro de 1992, já que, em 1993 iniciou-se, no Brasil, a pesquisa anticorpos HTLV, no sangue doado. A presença de doença sexualmente transmissível também não foi tão freqüente quanto em estudos previamente descritos<sup>6,12,18</sup>, assim como a co-infecção com HIV, vírus de hepatite B e C, além do HTLV -2. O uso de drogas ilícitas também evidenciou índices reduzidos. No entanto, foi maior a prevalência de familiares com sorologia positiva para HTLV<sup>6,12,18</sup>. Esse achado pode estar relacionado com o fato do Hospital Sarah pesquisar rotineiramente esta sorologia em familiares.

A avaliação rotineira dos familiares, levou ao achado de que, aparentemente, existem pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1, com provável transmissão vertical (11 mães HTLV soropositivas). Obviamente, apenas um estudo filogenético dos vírus das mães e filhos, poderá confirmar esta afirmativa. Entretanto esse resultado deve ser considerado como estudo de futuras pesquisas, porque contradiz a literatura científica atual, que afirma que pacientes que adquiriram a infecção pelo HTLV-1 por via vertical, não desenvolvem HAM/TSP, e sim, leucemia/linfoma de células T.

Em conformidade com os achados anátomo-patológicos, descritos na literatura científica, a atrofia medular torácica, detectada na ressonância nuclear magnética, surge em uma fase mais tardia da evolução da doença<sup>17,28</sup>. Entretanto, ao contrário de outros autores<sup>6,13,18</sup>, neste estudo, a espasticidade parece ser encontrada também em fase mais

tardia da mielopatia, podendo significar que, no início do quadro neurológico, nem sempre a espasticidade é um achado frequente.

A relação inversa entre dor, seja de características neuropáticas e/ou osteomuscular, e duração da doença sugere que o paciente procura mais precocemente o serviço de saúde, quando ela está presente. Outra hipótese seria que, numa fase mais tardia, haveria menos receptores medulares para a dor, devido à atrofia medular. Nesse caso, necessitaria um estudo longitudinal para avaliar se a dor se modifica no curso natural da doença.

Predominam os sintomas motores – caracterizados pela diminuição da força em membros inferiores e consequente distúrbio de marcha –, as alterações vesicais – relatadas em sua maioria como urge-incontinência – e a constipação intestinal<sup>13,18</sup>.

Cerca da metade dos pacientes mantém a sensibilidade preservada em todo o corpo e o nível sensitivo mais acometido é o torácico. A tetrahiperreflexia e sinal de Hoffmann positivo são sinais frequentes, apesar do pouco acometimento da força muscular e da sensibilidade dos membros superiores, com resultado compatível com o descrito em publicações anteriores<sup>6,14</sup>. Nota-se a importante prevalência da disfunção erétil nos pacientes masculinos, problema grave que deve ser abordado<sup>29</sup>.

A frequência da estrogiloidíase varia bastante entre os estudos e as diferentes regiões brasileiras. Alguns pesquisadores relatam a estreita relação entre fatores imunológicos nos pacientes com a infecção pelo HTLV-1 e essa verminose<sup>30,31</sup>. Porém, no presente estudo, não se encontrou uma prevalência estatisticamente significativa em relação à presença desta parasitose na população geral de Minas Gerais<sup>30,31</sup>. Esse dado deve ser analisado com cautela, já que neste serviço, não se faz rotineiramente o teste de Baerman&Morais, específico das larvas deste parasita.

A polineuropatia<sup>32</sup>, presente em 17 pacientes, pode estar relacionada também às co-morbidades presentes na história pregressa de alguns pacientes, tais como o diabetes melitus tipo II, a hanseníase e a hipovitaminose B12. Aparentemente, as alterações em nervos periféricos são raras nesta população específica, mas pode existir um viés de seleção, já que foram escolhidos os casos que preenchem critérios para mielopatia. Alterações miopáticas, associadas à mielopatia, foram encontradas em três casos, o que

pode sugerir a importância da investigação também de enzimas musculares em casos suspeitos na eletroneuromiografia<sup>33</sup>.

A bexiga hiperativa foi a alteração mais frequente, o que é compatível com a paraplegia espástica. É curiosa a presença da bexiga arreflexa, observada em 19%<sup>34,35</sup>, considerando que o HAM/TSP é uma doença predominantemente espástica, sendo a hiperatividade detrusora o achado esperado. O presente estudo demonstra a importância da investigação do vírus HTLV-1 em pacientes com sintomas iniciais de urge-incontinência vesical ou retenção urinária, porque nota-se uma porcentagem importante dessa sub-população com sintomas vesicais, sem ou com pouco distúrbio de marcha. Nesta pesquisa, na admissão, 109 (53%) pacientes não usavam auxílio locomoção para marcha, mas, 94 destes, apresentavam queixas de sintomas vesicais, cujos estudos urodinâmicos demonstraram 18 pacientes com arreflexia vesical e 55 com hiperatividade detrusora.

Este artigo contempla uma grande série de casos com HAM/TSP, descrita em um único centro no Brasil. Uma possível limitação à interpretação dos dados é o viés de seleção, já que esses pacientes, encaminhados para um centro de referência, podem apresentar-se com os aspectos mais graves da doença.

Sabe-se que a mielopatia associada ao HTLV-1, apesar de rara, é uma doença grave, incapacitante, que cursa com elevada morbidade, com comprometimento das atividades de vida diária e da qualidade de vida.

Conhecer o perfil clínico e epidemiológico desta população pode ajudar o profissional de saúde suspeitar, mais frequentemente, do diagnóstico, estimular a investigação dos sintomas associados e solicitar exames necessários.

Agradecimentos: SM Barreto e VMA Passos, bolsistas de produtividade em pesquisa do CNPq (processos nº 00908/95 e nº 300159/99-4).

## Referências Bibliográficas

1. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H: Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977 Sep; 50(3): 481-92.
2. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 1982 Nov; 218(4572): 571-3.
3. Mani KS, Mani AJ, Montgomery RD: A spastic paraplegic syndrome in South India. *J Neurol Sci*. 1969 Jul-Aug; 9(1): 179-99.
4. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986 May; 1(8488): 1031-2.
5. Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OS, Zaninovic V, Sarin PS, Graham DS: HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985 Nov; 2(8466): 1247-8.
6. Castro LH, Chaves CJ, Callegaro D, Nóbrega JP, Scaff M: HTLV-I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report.. *Arq Neuropsiquiatr*. 1989 Dec; 7(4):501-2.
7. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL: Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005 Sep; 24(39): 6058-68.
8. Costa CM, Dom R, Carton H, Santos Tde J, Andrada-Serpa MJ: Neuropathology of human and experimental TSP/HAM: a critical review. *Acta Neurol Belg*. 2002 Mar; 102(1): 21-9.
9. Passos, VM de A, Calazans, FF, CARNEIROPROIETTI, ABS: Counseling Blood Donors Seropositive For Human T-Lymphotropic Virus Type I And Ii In A Developing Country. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)*. 1998; 14(2): 416-20.
10. De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL,: Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 Oct; 22(10): 931-5.
11. Ribas JG, Melo GC: [Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Jul-Aug; 35(4): 377-84.

12. Moreno-Carvalho OA, Santos JI, Di Credico G: Evidence of preferential female prevalence of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Bahia-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1992 Jun; 50(2): 183-8.
13. Araujo AQ, Alfonso CR, Schor D, Leite AC, de Andrada-Serpa MJ: Clinical and demographic features of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Neurol Scand*. 1993 Jul; 88(1): 59-62.
14. Domingues RB, Muniz MR, Pinho JR, Bassit L, Jorge ML, Alquezar AS: Human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Sao Paulo, Brazil. *Clin Infect Dis*. 1995 Jun; 20(6): 1540-2.
15. Araujo AQ, Andrade-Filho AS, Castro-Costa CM, Menna-Barreto M, Almeida SM: HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998 Dec; 19(5): 536-41.
16. Figueiroa FL, Andrade Filho AS, Crvalho ES, Brites C, Badaró R: HTLV-I associated myelopathy: clinical and epidemiological profile. *Braz J Infect Dis*. 2000 Jun; 4(3): 126-30.
17. Milagres AC, Jorge ML, Marchiori PE, Segurado AA: Human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy in Sao Paulo, Brazil. Epidemiologic and clinical features of a university hospital cohort. *Neuroepidemiology*. 2002 May-Jun; 21(3): 153-8.
18. Moxoto I, Boa-Sorte N, Nunes C, Mota A, Dumas A, Dourado I: [Sociodemographic, epidemiological and behavioral profile of women infected with HTLV-1 in Salvador, Bahia, an endemic area for HTLV]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007 Jan-Feb; 40(1): 37-41.
19. Sociedade Brasileira de Cardiologia: Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 5. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(3): 24-79
20. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ: Diabetes Mellito: Diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002 Feb; 46(1): 16-26.
21. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID: Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. *Williams textbook of endocrinology*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2003. 331-73.

22. American Psychiatric Association: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-4): Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
23. Consortium for Spinal Cord Medicine: Bladder management for adults with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2006; 29(5): 527-73.
24. Clinical practice guidelines: Neurogenic bowel management in adults with spinal cord injury. *Spinal Cord Medicine Consortium*: 1998 Jul; 21(3): 248-93.
25. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997 Jun; 49(6): 822-30.
26. AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION: International standards for neurological classification of spinal cord injury. Chicago, IL: 2002.
27. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. (resolução 196/96) Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde (2009).
28. Iwasaki Y: Human T-cell leukemia virus type I Infection and chronic myelopathy. *Brain Pathol.* 1993 Jan; 3(1): 1-10.
29. Castro N, Oliveira P, Freitas D, Rodrigues W, Muniz A, Carvalho E: Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int J Impot Res.* 2005 Jul; 17(4): 364-9.
30. Carvalho EM, Da Fonseca PA: Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol.* 2004 Nov-Dec; 26(11-12): 487-97.
31. Lambertucci JR, Leao FC, Barbosa AJ: Gastric strongyloidiasis and infection by the human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 Jul-Aug; 36(4): 541-2.
32. Arakawa K, Umezaki H, Noda S, Itoh H: Chronic polyradiculoneuropathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990 Apr; 53(4): 358-9.
33. Matsuura E, Umehara F, Nose H, Higuchi I, Matsuoka E, Izumi K: Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008 Jan; 67(1): 41-9.
34. Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, Castro N, Muniz AL, Salgado K: The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2007 Mar; 7: 15.

35. Imamura A: [Studies on neurogenic bladder due to human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy (HAM)]. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1994 Jul; 85(7): 1106-15.

7 ARTIGO 2

**Artigo Original**

***Fatores prognósticos de incapacidade para marcha em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1: coorte hospitalar de 12 anos***

***Prognostics Factors for gait disability in patients with HTLV-I-associated myelopathy: a follow-up of 12 years***

Ana Paula Silva Champs<sup>1,2,3</sup>, Valéria Maria de Azeredo Passos<sup>1,3</sup>, Sandhi Maria Barreto<sup>3,4</sup>, Luiz Sergio Vaz<sup>2</sup>, João Gabriel Ramos Ribas<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>2</sup> Hospital Sarah Belo Horizonte

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, UFMG

***Fatores prognósticos de incapacidade para marcha em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1: coorte hospitalar de 12 anos***

***Prognostics Factors for gait disability in patients with HTLV-I-associated myelopathy: a follow-up of 12 years***

Ana Paula Silva Champs, Valéria Maria de Azeredo Passos, Sandhi Maria Barreto, Luiz Sergio Vaz, João Gabriel Ramos Ribas.

**RESUMO:**

**Objetivos:** analisar incidência e fatores de risco da progressão para incapacidade para marcha em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1. **Métodos:** coorte histórico para investigação das características clínico-epidemiológicas em prontuário eletrônico. A análise univariada foi feita pela curva de Kaplan-Meier e a multivariada pela análise de Cox. **Resultados:** foram incluídos 206 pacientes, 139 (67%) mulheres e 67 (33%) homens, com média de idade de início dos sintomas aos 44,7 anos e tempo médio de incapacidade para marcha de 22,3 anos. As variáveis sexo, estado civil, escolaridade, presença de dor neuropática, diabetes, hipertensão, etilismo e tabagismo, transfusão sanguínea, cônjuge ou mãe HTLV-1 soropositiva, atrofia da medula espinhal na RNM,

não tiveram influência no prognóstico. À análise univariada, observou-se pior progressão para incapacidade dos pacientes idade maior que 60 anos, espasticidade em membros inferiores, uso de apoio para locomoção em tempo menor ou igual três anos após início dos sintomas, presença de limitações articulares em membros inferiores e lesão neurológica em nível torácico. À regressão de Cox, a idade do início mais velha ( $\geq$  60 anos), o uso de apoio para locomoção com tempo menor ou igual a 3 anos, a presença de limitações articulares em membros inferiores, o nível de lesão neurológica torácico se mantiveram como preditores clínicos de incapacidade para marcha.

**Conclusões:** A HAM/TSP é uma doença progressiva e incapacitante, com tempo de incapacidade total para marcha longo. O tratamento da espasticidade pode retardar a progressão da incapacidade. Faz-se necessário prevenir e melhorar limitações articulares em membros inferiores de pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1. Os pacientes com mais de 60 anos têm pior prognóstico, provavelmente relacionado à senescência. Poucos fatores clínicos e epidemiológicos explicam os diferentes prognósticos dos pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1, e os pacientes que iniciam um quadro neurológico com maior gravidade – uso de apoio com menos de 3 anos –, apresentam incapacidade para marcha em menos tempo. São necessários mais estudos, avaliando as diferentes interações vírus-hospedeiro. O tratamento na fase inicial, principalmente para o subgrupo com maior incapacidade, deve ser o interesse de pesquisas futuras.

Palavras-Chaves: Palavras-Chaves: Epidemiologia. Vírus linfotrófico de células T humana tipo 1. Paraparesia Espástica Tropical. Prognóstico. Fatores de Risco. Estudos de Coorte.

**ABSTRACT:**

**Purpose:** to determine the time course of disability for walking and identify predictors factors of outcome among patients with HAM/ TSP.

**Methods:** historical cohort, data were entered retrospectively when the patient was first seen and in each follow-up visit. Statistical analysis was estimated to the Kaplan-Meier method. The log rank test was used for univariable analysis ( $p < 0,20$ ) and Cox regression model for multivariable ( $p < 0,05$ ).

**Results:** The disability progressed through time and the mean time for wheelchair confinement was 22,3 years. Sex, age, blood transfusion, mother and partner seropositivity, alcoholism and tabagism did not show statistical significance. Using the univariable analysis, spasticity, articular limitation into legs, use of any aid before one and three years of disease, 60 years-old were associated to the time of disease. Multivariable analysis showed that aid before three years of disease, age  $\geq 60$  years-old, articular limitation and thoracic neurological level were predictable factors for wheel chair confinement.

**Conclusion:** Human T cell lymphotropic virus I associated myelopathy is a progressive and disabling disease. Spasticity control may contribute for a better evolution. Physiotherapy for preventing articular limitations is necessary and older patients must be controlled frequently. Epidemiological and clinical features poorly explain why some patients have a shorter time of disabling than others; therefore, more researches about the relation between virus and human are needed. Treatment at the beginning of disease is necessary.

Key words: Epidemiology. Human T - lymphotropic virus 1 (HTLV-I). Paraparesis, Tropical spastic. Prognosis. Risk Factors. Cohort Studies.

## INTRODUÇÃO:

A mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), apesar de pouco frequente, é uma doença grave, incapacitante, que cursa com elevada morbidade, comprometimento das atividades de vida diária e da qualidade de vida. Poucas investigações existem sobre o curso natural desta patologia e o tratamento, até o momento, não está bem estabelecido.

A presença da infecção por HTLV-1 não significa necessariamente um processo patológico em seus portadores<sup>1</sup>. Diferentes fatores na interação vírus/hospedeiro determinarão se ocorrerá a doença e de que forma será, podendo comportar-se como manifestação hematológica – linfoma de células T – ou inflamatória – mielopatia, miopatia, uveíte, artrite reumatóide. A mielopatia (HAM/TSP) é a manifestação mais frequente do HTLV-1 (*Human T cell Lymphotropic virus*) e ocorre em mais de 4 % dos portadores deste vírus<sup>2</sup>. A HAM/TSP cursa com quadro clínico caracterizado por acometimento de indivíduos predominantemente na quarta e na quinta décadas de vida, raramente antes dos 20 anos ou após os 70 anos. Há predominância do sexo feminino sobre o masculino, em proporção de 2-3:1, apresentando-se com início insidioso e evolução lentamente progressiva. Os distúrbios de marcha, fraqueza e enrijecimento dos membros inferiores são consequentes à diminuição gradual da força muscular e espasticidade nos miótomos acometidos<sup>3</sup>.

A mielopatia associada ao HTLV-1 tem característica progressiva, e, à medida que a doença evolui, vão ocorrendo alterações na capacidade de locomoção que seguem, geralmente, a seguinte ordem: necessidade de apoio unilateral, apoio bilateral e, finalmente, de cadeira de rodas. Os sintomas de disfunção vésico-intestinal e sexual podem ser uma das primeiras queixas do paciente. Geralmente, caracterizam-se por urge-incontinência vesical, constipação intestinal e disfunção erétil, na população masculina<sup>3</sup>.

Pouco se sabe por que alguns pacientes evoluem para incapacidade para marcha mais rapidamente que outros, e os achados ainda são controversos na literatura científica. O tempo médio de evolução para incapacidade para marcha, descrito na literatura, varia de poucos meses a várias décadas. Estima-se que 50% dos pacientes padeçam de uma progressão clínica significativa da mielopatia nos primeiros dez anos, e que, neste tempo, um terço dos pacientes consiga somente caminhar sem apoio por 500 metros, um quarto necessite de apoio andador e o terço restante necessite de cadeira de rodas<sup>4</sup>.

Diferentes fatores, nesta relação vírus-hospedeiro, parecem influenciar o curso da mielopatia. Estudo de coorte de quatro anos no Japão sugere que a progressão da mielopatia ocorreria principalmente na fase inicial de manifestação dos sintomas, mantendo-se posteriormente estável<sup>5</sup>. Estudos seccionais, no Brasil, também indicaram que há uma maior piora neurológica no primeiro ano de doença, seguida de estabilização do quadro clínico<sup>6</sup>, além de pior prognóstico para o sexo feminino, independentemente da via de infecção<sup>7</sup>. Há também sugestão de progressão mais rápida em pacientes mais velhos, acima de 61 anos, no Japão<sup>8</sup>, e acima de 50 anos, na Martinica<sup>9</sup>. Os pacientes que em um tempo menor ou igual à três anos também apresentavam EDSS 6.0<sup>10</sup>, apresentaram evolução em menor tempo para cadeira de rodas nesta mesma população da Martinica<sup>9</sup>.

Uma análise em uma grande série de casos japoneses propõe que a aquisição da infecção pela transfusão sanguínea seria de pior prognóstico para incapacidade física<sup>8</sup>.

A espasticidade, medida pela escala de Ashworth, parece comportar-se como um marcador de gravidade em estudo seccional<sup>4</sup>.

Esta pesquisa tem por objetivo, analisar os fatores prognósticos, clínicos e epidemiológicos da incapacidade para marcha nos indivíduos com HAM/TSP.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um coorte histórico de pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1, acompanhados no Programa de Reabilitação de Lesão Medular Adulto da

Unidade de Belo Horizonte da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, daqui em diante denominado Hospital Sarah Belo Horizonte. Os casos foram admitidos no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2007. A Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação é gerida pela Associação das Pioneiras Sociais, uma entidade social autônoma de direito privado e sem fins lucrativos dedicada à reabilitação e ao tratamento de deformidades, sequelas de traumas, doenças do aparelho locomotor e problemas do neurodesenvolvimento. Os nove hospitais da Rede realizaram, em 2008, uma média diária de 6.398 atendimentos, totalizando, nesse ano, mais de 1.612.323 atendimentos a pacientes (fonte:www.sarah.br). O Hospital Sarah Belo Horizonte é uma destas unidades e atende, principalmente, à população do Estado de Minas Gerais e à região sudeste do Brasil; estado com aproximadamente 19 milhões de habitantes (fonte: www.ibge.gov.br).

Foram incluídos, no estudo, todos os 206 pacientes com idade maior que 18 anos e que atendiam aos critérios diagnósticos<sup>11</sup>, cuja definição foi estabelecida por: 1) paraparesia progressiva, variando de poucos meses a anos, e sintomas de bexiga neurogênica 2) Anticorpos HTLV-1 positivos no soro e/ou líquido e 3) Exclusão de outras patologias que se assemelham à HAM/TSP. O perfil clínico e epidemiológico da população está mais bem detalhado em um artigo publicado anteriormente.

O tempo zero da coorte foi definido como a data de início dos sintomas. O tempo final foi a data da indicação para uso exclusivo da cadeira de rodas ou a condição de marcha em que o paciente se encontrava até a coleta final de dados em 01/12/2009.

O paciente que faleceu antes de alcançar a variável de desfecho – cadeira de rodas – foi tratado como 'censurado' e teve seu tempo de evolução calculado até o momento de sua exclusão da coorte. Aquele que faleceu após necessitar da cadeira de rodas foi tratado como 'não censurado'.

Os dados dos pacientes foram obtidos de prontuários eletrônicos em que consta os dados de todas as consultas e exames complementares desses pacientes.

A variável resposta do estudo foi a incapacidade total para marcha, ou seja, confinamento em cadeira de rodas. Os apoios para auxílio na locomoção foram definidos como unilateral (bengala em T) ou bilateral (bengala canadense e andador).

A indicação do uso da cadeira de rodas é determinada pela avaliação do equilíbrio e o índice motor que quantifica a extensão da paralisia e está ligada a índices fisiológicos de gasto energético e desempenho de marcha, no qual um valor menor ou igual a 40% é indicativo de cadeiras de rodas<sup>12</sup>. O prontuário eletrônico fornece a data exata em que cada paciente recebeu a indicação de apoios para deambulação, assim como do uso da cadeira de rodas.

As variáveis independentes testadas foram: 1) sócio-epidemiológicas: sexo, idade, estado civil, escolaridade, soropositividade do cônjuge ou da mãe 2) modos de vida: etilismo e tabagismo e 3) clínicos: transfusão sanguínea antes de 1993, dor de característica neuropática e co-morbidades (diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica), 4) resultados de exame físico: espasticidade, o uso de algum apoio para locomoção, a presença de limitações articulares em membros inferiores e o nível de lesão neurológica (cervical, torácico ou lombo-sacro) e 5) exame de imagem: atrofia do cordão medular à ressonância magnética nuclear (RNM).

Todos os diagnósticos clínicos e critérios de avaliação física seguiram diretrizes nacionais e internacionais padronizadas. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como  $PA \geq 140/90$  mmHg e/ou uso de anti-hipertensivos<sup>13</sup>. O diabetes melito foi definido através da glicemia de jejum ou teste de tolerância à glicose<sup>14</sup>. Foi utilizada a classificação do *American Spinal Injury Association* (ASIA), para estabelecer critérios de lesão neurológica, em níveis sensitivos e motores<sup>15</sup>. A medida amplitude de movimentos (ADM) foi realizada através do goniômetro, com a determinação da amplitude articular no exame manual passivo<sup>16</sup>. A idade dos pacientes foi considerada a partir da idade do início dos sintomas e não a da admissão no serviço de reabilitação

### Análise Estatística

Os dados do prontuário eletrônico foram extraídos, colocados em planilha Excel e analisados em programa estatístico STATA, versão 9.0. Foi feita uma análise exploratória dos dados para se obter as características da população estudada e a incidência das variáveis descritas.

A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier foi usada para avaliar a incapacidade para marcha nesta população. Todas as variáveis que apresentaram  $p < 0,20$ , na análise univariada, foram selecionadas para análise multivariada e, como a variável tempo tem seguimento desigual, foi escolhida a regressão logística de Cox. O valor de significância considerado foi  $p < 0,05$  para análise multivariada<sup>17</sup>.

#### Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer 664/08 COEP UFMG) e da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação.

#### RESULTADOS:

A população do estudo é predominantemente feminina com proporção de 2:1 em relação ao sexo masculino. A média de idade dos pacientes, ao início dos sintomas, foi de 44,8 ( $\pm 14,1$ ) anos e, no momento da admissão no serviço, de 53,8 ( $\pm 13,1$ ) anos, ou seja, um tempo médio de 9,0 ( $\pm 7,8$ ) anos, desde o início da mielopatia e a sua admissão no serviço de reabilitação (tabela 1). Foi observada baixa escolaridade entre os pacientes, 72% com até oito anos de estudo. A maioria é procedente das regiões metropolitana e central de Minas Gerais (81%). Identificou-se 54 (26%) indivíduos tabagistas. O uso diário de álcool foi descrito em 24 (12%) casos.

Com relação aos possíveis modos de transmissão do HTLV, 23 (11%) pacientes referiram transfusão sanguínea antes de 1993. A presença de familiares soropositivos para o HTLV-1 foi observada em 47 (22%) pacientes, sendo que, destes, 32 (68%) dos familiares eram cônjuges e nove (19%) eram filhos. A sorologia materna positiva foi encontrada em 11 (23%) deles, sugerindo a transmissão vertical. Os pacientes cuja mãe tem sorologia positiva para HTLV tiveram menor média de idade do início dos sintomas, aos 31,9 anos ( $p$  do teste bilateral de Student  $< 0,001$ ).

Os sintomas mais frequentes foram a diminuição da força em membros inferiores e consequente distúrbio de marcha, relatados por 157 (76%) pacientes, a presença de bexiga neurogênica, em 182 (88%), e a constipação intestinal, em 161 (78%) dos casos. O relato de dor esteve presente na metade dos pacientes. Ela foi caracterizada como

neuropática, em 65 (63%) casos, de características osteomusculares, em 35 (33%) e mista (osteomuscular e neuropática), em quatro pacientes.

O nível de lesão neurológica mais frequentemente acometido foi o lombo-sacro, em 106 (51,5%) pacientes, seguido de lesão torácica, em 61 pacientes (29,61%). A limitação da amplitude de movimentos em membros inferiores mostrou-se alterada em 34(16,6%) indivíduos.

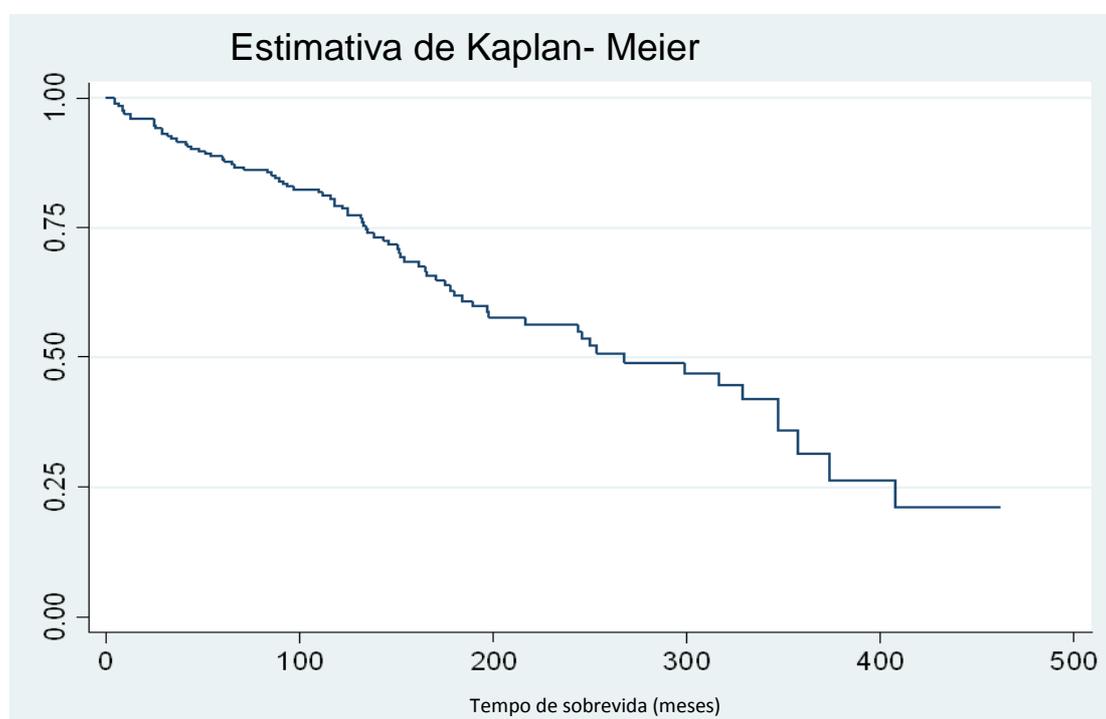
No período de estudo, 16 (7,7%) pacientes faleceram, após uma média de 13,5 ( $\pm$  7,94) anos do início do HAM/TSP. A média de idade do óbito foi 67,12 ( $\pm$  18,60) anos. As causas mencionadas na declaração de óbito foram pneumonia em seis casos, tromboembolismo pulmonar em dois, e um caso de acidente vascular cerebral, outro de insuficiência cardíaca congestiva, um terceiro de hemorragia digestiva alta ou neoplasia. Em quatro pacientes, a causa de morte é desconhecida.

Tabela 1 – Perfil clínico-epidemiológico dos 206 pacientes com HAM/TSP, admitidos de janeiro de 1998 a dezembro de 2007, no Hospital Sarah Belo Horizonte

<b>Característica</b>	<b>Nº casos (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	139 (67%)
Masculino	67 (33%)
<b>Idade no início dos sintomas, em anos</b>	
Média (desvio-padrão)	44,8 ( $\pm$ 14,1)
Mediana	46
<b>Tempo de doença, em anos</b>	
Média (desvio-padrão)	9,0 ( $\pm$ 7,8)
Mediana	6,5 (3,0 -12,0)
<b>Escolaridade</b>	
Analfabeto	27 (13%)
1 a 8 anos	148 (72%)
9 a 11 anos	25 (13%)
Mais de 12 anos	6 ( 3%)
<b>Procedência</b>	
Região Central de Minas Gerais e Metropolitana de Belo Horizonte	166 (81%)
Outras regiões de Minas Gerais	31 (15,0%)
Outros Estados do Brasil	9 ( 4,4%)
<b>Sintomas relatados à admissão</b>	
Distúrbio de marcha	157 (76%)
Alterações vesicais	182 ( 88%)
Constipação intestinal	161(78%)
Dor	104 (50%)
Espasticidade	163 (79%)
Disfunção erétil	39(58%)

O tempo médio de evolução para incapacidade para marcha foi de 267,8 meses, equivalente a 22,3 anos. A figura 1 mostra a evolução em meses para incapacidade de marcha, evidenciando que mais de 80% dos indivíduos não necessitavam do uso de cadeira de rodas nos primeiros 100 meses do início dos sintomas, e, ao final de 400 meses, somente 25 % dos pacientes não a utilizavam.

Figura 1 – Evolução em meses da incapacidade total para marcha, em 206 pacientes com HAM/TSP, atendidos no Hospital Sarah de janeiro/1998 a dezembro/2009.



Com o objetivo de prever o prognóstico de incapacidade para marcha, foram avaliadas diversas variáveis clínicas e epidemiológicas que estão sumarizadas nas Tabelas 2 e 3. Em síntese, das 19 variáveis testadas, seis demonstraram estar associada à uma progressão mais rápida da incapacidade para marcha: idade maior que 60 anos, espasticidade em membros inferiores, limitação articular em membros inferiores, nível de lesão neurológica torácica, uso de apoio para deambulação em tempo menor a 1 e 3 anos.

Tabela 2 – Evolução em meses da incapacidade para marcha por características sócio-demográficas, modos de transmissão e hábitos de vida, em 206 pacientes com HAM/TSP, admitidos no Hospital Sarah Belo Horizonte de janeiro/1998 a dezembro/2007.

Características	Tempo de evolução para cadeira de rodas			Qui-quadrado (Logrank )	p
	25% (133.9)	50% (267.8)	75%( 407.8)		
<b>Sexo</b>					
Masculino	164,4	346,9	373,4	0,54	0,46
Feminino	124,8	267,8	407,8		
<b>Idade <math>\geq</math> 50 anos</b>					
Não	152,1	298,3	407,8	1,59	0.20
Sim	117,7	.	.		
<b>Idade <math>\geq</math> 60 anos</b>					
Não	143,1	298,3	407,8	6,01	<b>0.01</b>
Sim	59,8	.	.		
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	133,9	316,5	-	0,27	0,87
1 a 8 anos	124,7	298,3	373,3		
maior de 8 anos	170,4	253,6	407,8		
<b>Estado civil</b>					
Solteiro	183,6	328,7	373,4	2,75	0,43
Casado	137,9	253,6	-		
Separado	131,9	243,5	407,8		
Viúvo	117,7	188,8	-		
<b>Cônjuge soropositivo</b>					
Não	131,9	267,8	373,3	0,74	0,38
Sim	137,9	-	-		
<b>Mãe soropositiva</b>					
Não	133,9	253,6	407,8	0,74	0,38

---

Sim	-	-	-		
<b>Transfusão sanguínea</b>					
Não	132,9	253,6	407,8	0,13	0,71
Sim	177,5	316,5	328,7		
<b>Tabagismo</b>					
Não	133,9	267,8	373,3	0,02	0,89
Sim	146,1	328,7	407,8		
<b>Etilismo</b>					
Não	133,9	267,8	407,8	0,05	0,82
Sim	146,1	328,7	346,9		

---

Tabela 3 – Evolução em meses da incapacidade para marcha por características clínicas, ressonância nuclear magnética e uso de apoio para deambulação, em 206 pacientes com HAM/TSP, admitidos no Hospital Sarah Belo Horizonte de janeiro/1998 a dezembro/2007.

Características	Tempo de evolução para cadeira de rodas			Qui-quadrado (Logrank )	p
	25% (133.9)	50% (267.8)	75% (407.8)		
<b>Dor neuropática</b>					
Não	132,9	267,8	373,3	0,38	0,53
Sim	137,9	-	-		
<b>HAS</b>					
Não	143,0	267,8	407,8	0,62	0,43
Sim	131,86	197,9	-		
<b>Diabetes</b>					
Não	133,9	267,8	407,8	1,14	0,28
Sim	47,7	170,4	-		
<b>Espasticidade</b>					
Não	328,7	346,9	346,9	5,53	<b>0,01</b>
Sim	124,7	243,5	407,8		
<b>ADM limitada MMII</b>					
Não	146,1	328,7	-	6,05	<b>0,01</b>
Sim	40,53	216,1	316,5		
<b>Nível de lesão neurológica</b>					
Cervical	183,7	316,5	407,8	9,0	<b>0,02</b>
Torácico	143,0	179,5	346,9		
Lombo-sacro	131,9	328,7	-		

---

**RNM de medula espinhal**

Não	117,7	253,6	357,06	0,14	0,70
-----	-------	-------	--------	------	------

Sim	121,7	243,5	373,3		
-----	-------	-------	-------	--	--

**Uso apoio  $\leq$  1 ano**

Não	151,2	298,3	407,8	2,08	<b>0,14</b>
-----	-------	-------	-------	------	-------------

Sim	89,3	245,5	-		
-----	------	-------	---	--	--

**Uso apoio  $\leq$  3 anos**

Não	161,3	328,7	407,8	9,63	<b>0,001</b>
-----	-------	-------	-------	------	--------------

Sim	111,6	197,8	267,8		
-----	-------	-------	-------	--	--

---

As figuras 2 a 5 apresentam algumas curvas de Kaplan Meier das variáveis que mostraram associação estatística na análise univariada.

Figura 2 – Evolução em meses da incapacidade para total para marcha me pacientes com com idade igual ou superior a 60 anos, em um total de 206 com HAM/TSP (Logrank = 6,01 e  $p = 0,01$ )

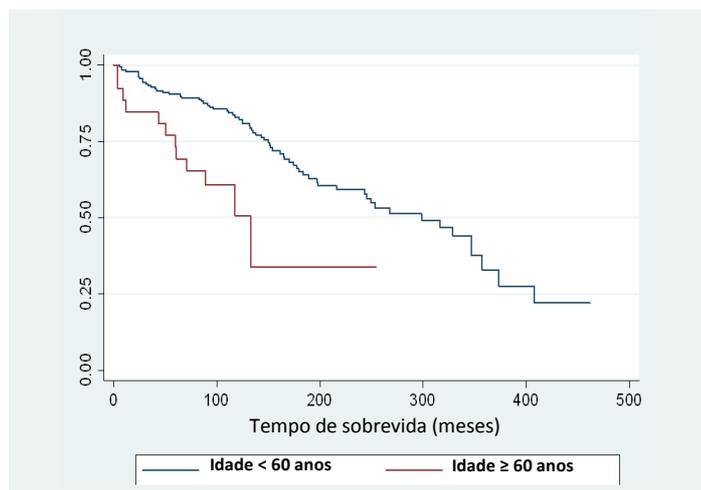


Figura 3 – Evolução em meses da incapacidade total para marcha e limitação articulares em membros inferiores e para, em 206 pacientes com HAM/TSP (Logrank = 6,05 e  $p = 0,01$ )

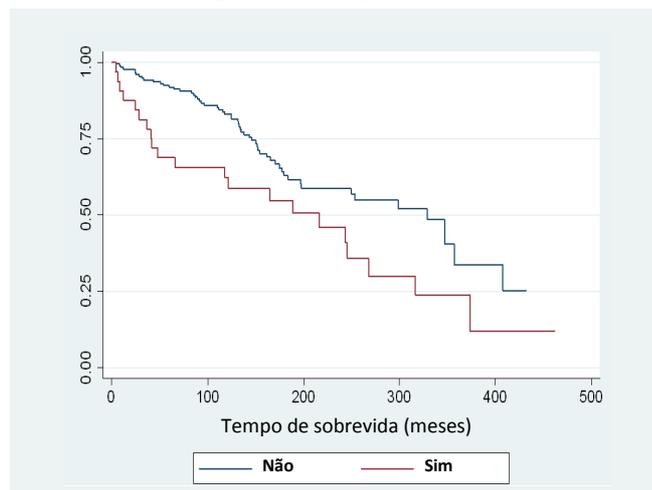


Figura 4 – Evolução em meses de acordo com o nível neurológico para incapacidade total para marcha, em 206 pacientes com HAM/TSP (Logrank = 9,0 e  $p = 0,02$ )

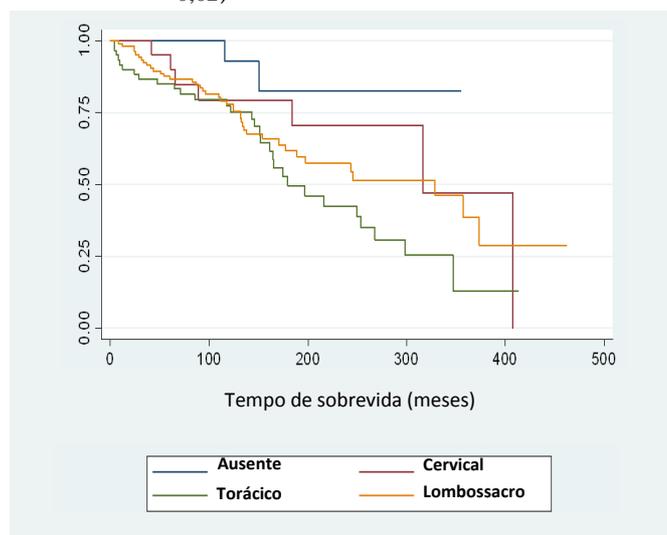
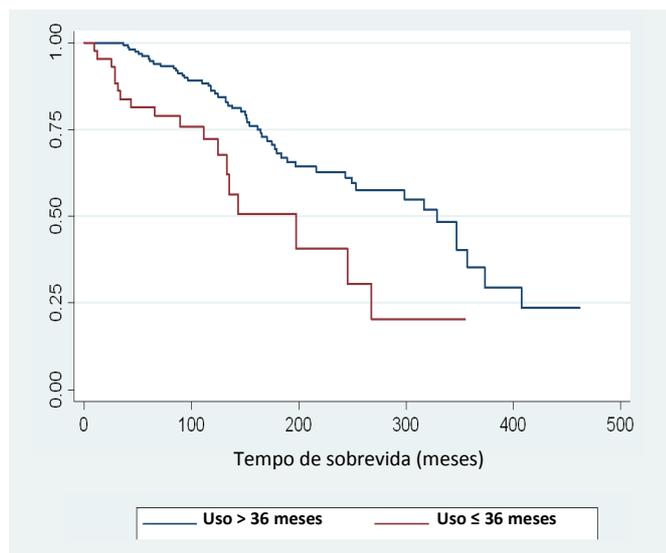


Figura 5 – Evolução em meses para incapacidade total de marcha, de acordo com o tempo de apoio de 194 pacientes com HAM/TSP (Logrank = 9,63 e  $p = 0,001$ )



À regressão logística de Cox, três variáveis permaneceram estatisticamente associadas à incapacidade para marcha: houve pior prognóstico para pacientes mais velhos (60+ anos) e os pacientes com limitação articular em membros inferiores logo à admissão ao serviço e lesão neurológica em nível torácico (tabela 4).

Como nem todos os pacientes foram seguidos pelo mesmo tempo, a tabela 5 mostra a regressão logística apenas com os pacientes que foram seguidos por, pelo menos, 36 meses. Observou-se então a perda de significado prognóstico da lesão medular em nível torácico e limitação articular em membros inferiores.

Tabela 4 – Análise Multivariada do tempo de incapacidade para marcha, em 206 pacientes com HAM/TSP

Variável	Razão de Risco	IC (95%)	P value
Nível neurológico torácico	2,13	1.27-22	<b>0,03</b>
ADM limitada MMII	2,52	1.43-5.5	<b>0.01</b>
Idade $\geq$ 60 anos	3,02	1.0-5.0	<b>0.003</b>

Tabela 5 – Análise Multivariada do tempo de incapacidade para marcha, com variável uso de apoio  $\leq$  3 anos, em 194 pacientes com HAM/TSP

Variável	Razão de Risco	IC (95%)	P value
Idade $\geq$ 60 anos	2,69	1.3-5.7	<b>0.007</b>
Apoio unilateral ou bilateral $\leq$ 3 anos	2,45	1.1-3.8	<b>0.014</b>

## DISCUSSÃO

Até onde sabemos, existem poucos estudos brasileiros que avaliaram a evolução incapacidade para marcha em pacientes com HAM/TSP, em sua maioria são estudos transversais ou coortes com pouco tempo de seguimento<sup>6,7,18,19</sup>. Este é um estudo brasileiro, com seguimento de por longo período, com número de pacientes superior inclusive aos estudos de coorte internacionais<sup>5,9</sup>.

Os estudos sobre a evolução da mielopatia têm, em comum, evidências do início insidioso e evolução lentamente progressiva, com poucos quadros sub-agudos. Neste estudo, o tempo de incapacidade total para marcha foi por volta de 22 anos, semelhante ao detectado na população da Martinica<sup>9</sup>. Não foi observada melhora do quadro neurológico na população deste estudo. Assim como em todos os outros estudos, não há evidências de remissão do quadro neurológico, o paciente perde gradativamente a capacidade de deambulação, necessitando, ao longo do tempo, de auxílio para locomoção (bengalas e andadores) até que, finalmente, pode evoluir para o uso da cadeira de rodas.

A mortalidade foi baixa na população deste estudo, apenas 7,7% dos pacientes têm registros de falecimento. No entanto, confirmando os achados prévios, os pacientes com HAM/TSP tiveram uma expectativa de vida cerca de 7,8 anos menor que o esperado para a população do Estado de Minas Gerais, cuja expectativa de vida é de 74,9 anos (Fonte:www.ibge.gov.br) e, pelo menos, 50% das mortes podem estar relacionadas ao comprometimento físico pelo HTLV-1 (pneumonia e tromboembolismo pulmonar).

Pacientes mais velhos (60+ anos) tiveram pior prognóstico para incapacidade de marcha, assim como demonstrado em estudos prévios<sup>8,9</sup>. A rápida progressão para incapacidade de marcha em pacientes mais velhos trás uma reflexão sobre dois aspectos importantes: a medula espinhal desses pacientes seria mais susceptível à ação do vírus, com maior dano neuronal; e/ ou a capacidade fisiológica de adaptação e de fazer compensações em indivíduos mais velhos é pior, gerando limitações articulares por encurtamentos musculares, posturas inadequadas, menor tempo de contração muscular.

Aparentemente, este último fator seria o que mais justificaria esse resultado, ou seja, a senescência associada a pior prognóstico para incapacidade física.

No presente estudo, o sexo feminino não foi marcador prognóstico de incapacidade para marcha diferente do previamente publicado em estudo seccional brasileiro<sup>7</sup>, mas sim semelhante aos achados do estudo de coorte da Martinica<sup>9</sup>. Aparentemente, a ação de hormônios femininos aumenta a chance de se desenvolver a doença, entretanto, uma vez desencadeada a mielopatia, a evolução entre os sexos é semelhante como os estudos de seguimento têm demonstrado.

A presença ao exame físico de limitação articular em membros inferiores, quando da admissão dos pacientes, foi preditora de incapacidade de marcha. Esse sinal é resultado de espasticidade e contratura muscular, já que a causa mais comum de déficit do arco de movimento é por encurtamento muscular. Cada articulação comprometida apresentará um problema específico: a limitação do tornozelo impede a progressão do membro sobre o pé de sustentação do apoio; a contratura, em flexão do joelho, bloqueia a progressão durante o apoio, pela inibição do avanço da coxa, e, em extensão, aumenta o custo energético da marcha; e a limitação do quadril em flexão prejudica a estabilidade da marcha na fase de apoio. Um comprometimento da força muscular, relacionado à limitação de arco de movimento, impede que o paciente faça compensações que podem modificar a duração da ação muscular e evitar posturas inadequadas, utilizando modos sutis de avançar o membro na marcha. O pior prognóstico de pacientes com limitação articular mostra a necessidade de se investir no alongamento de membros inferiores, não só como prevenção, mas também no tratamento de algum encurtamento já adquirido<sup>12</sup>.

À admissão no serviço de reabilitação, 163 (79%) pacientes apresentavam espasmo ao exame físico. A espasticidade, hipertonía essencialmente constituída por exacerbação das atividades reflexas que utilizam o arco reflexo miotático, é um achado frequente em pacientes com HAM/TSP, considerada marcador de gravidade. A presença da espasticidade pode ser uma das causas de menor amplitude de membros inferiores, marcador de incapacidade detectado á análise. Apesar da espasticidade não ter permanecido como variável preditora à análise multivariada, significando que outros fatores seriam mais importantes para o pior prognóstico, clinicamente, percebe-se que o

espasmo muscular obstrui a qualidade excêntrica durante a fase de apoio da marcha, ocorrendo a falta do controle seletivo que impede o paciente de controlar a duração e a intensidade da ação muscular<sup>12</sup>.

A lesão neurológica em nível torácico foi de pior prognóstico, justificável por este nível estar associado ao comprometimento dos grupamentos musculares do tronco, que causam alterações do equilíbrio. A lesão em nível neurológico torácico significa que o paciente, além da perda sensitivo-motora em membros inferiores (lesão em nível lombo-sacro), também tem perda sensitiva em tronco. Esta alteração de sensibilidade priva o paciente da capacidade de perceber a posição do quadril, do joelho, do tornozelo ou do pé e do tipo de contato com o solo, e isto pode influenciar negativamente a capacidade de marcha. A perda de significado quando se observa os seguidos por 36 meses pode significar que esta lesão, que mais importante que o nível neurológico, é o fato do paciente iniciar o quadro de forma mais grave.

A dor neuropática, por si só, não é causa de piora neurológica, porém sabe-se de sua influência nas reações fisiológicas do paciente que, em um reflexo de proteção, assume posturas anti-álgicas que podem gerar deformidade e fraqueza muscular. Entretanto, a falta de significado estatístico indica que dor não determina o prognóstico.

A presença de mãe HTLV-1 soropositiva, marcador de provável transmissão vertical, não demonstrou diferença em relação ao prognóstico para confinamento em cadeira de rodas, talvez devido à pequena casuística. No entanto, a média do início dos sintomas, nestes pacientes, é cerca de 13 anos mais precoce (31,9 x 45,4 anos), em comparação aos demais pacientes ( $p < 0,001$ ). Este fato já foi descrito em outros estudos e reflete que, existem pacientes que desenvolvem a mielopatia por provável transmissão vertical e, o potencial de apresentação mais precoce da mielopatia naqueles infectados desde o nascimento. Entretanto, neste estudo, isto não significou pior prognóstico, já que o tempo de evolução para incapacidade para marcha nesta população foi semelhante.

A realização de transfusão sanguínea não teve valor prognóstico, talvez devido à pequena participação, na coorte, de pacientes que receberam hemotransfusão até o mês

de dezembro de 1992, já que, a partir de 1993, foi instituído, em todo o território brasileiro, a pesquisa rotineira de anticorpos para HTLV-1 nos bancos de sangue<sup>20</sup>.

Estudos anteriores sugerem que a HAM/TSP teria uma maior progressão neurológica no primeiro ano de início dos sintomas, seguida de estabilização do quadro clínico. Este estudo demonstra que os indivíduos que apresentam um início mais grave, necessitando do uso de algum apoio para deambulação em tempo menor ou igual a três anos, apresentam uma perda da marcha cerca de 11 anos mais cedo.

Este estudo evidenciou quatro marcadores clínicos de pior evolução da doença: início de sintomas após os 60 anos; necessidade precoce de apoio para marcha (até 36 meses), limitações da amplitude de movimento em membros inferiores e lesão em nível neurológico torácico. Estes marcadores devem ser sempre pesquisados e a população de risco deve ter atenção especial dos profissionais da área de reabilitação. Estudos que visem avaliar opções terapêuticas que minimizem o dano medular e o processo inflamatório, ainda na fase inicial da doença, são necessários.

Os fatores clínicos e epidemiológicos do hospedeiro explicam pequena parte da variabilidade e da gravidade da expressão clínica dessa infecção. Estudos que avaliem as diferentes interações vírus-hospedeiro, buscando fatores relacionados aos antígenos virais e à carga proviral, além dos elementos da resposta imune, tais como a expressão de moléculas de ativação de linfócitos T CD4+ e T CD8+, podem ser importantes<sup>1</sup>.

## Referências Bibliográficas

1. Carod-Artal FJ. [Immunopathogenesis and treatment of the myelopathy associated to the HTLV-I virus]. *Rev Neurol.* 2009; 48:147-155
2. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005; 24:6058-6068
3. Ribas JG, Melo GC. [Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35:377-384
4. Carod-Artal FJ, Mesquita HM, Ribeiro LS. [Neurological symptoms and disability in HTLV-1 associated myelopathy]. *Neurologia.* 2008; 23:78-84
5. Kuroda Y, Yukitake M, Kurohara K et al. A follow-up study on spastic paraparesis in Japanese HAM/TSP. *J Neurol Sci.* 1995; 132:174-176
6. Araujo AQ, Leite AC, Dultra SV et al. Progression of neurological disability in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci.* 1995; 129:147-151
7. Lima MA, Bica RB, Araujo AQ. Gender influence on the progression of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76:294-296

8. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirool.* 1995; 1:50-61
9. Olindo S, Cabre P, Lezin A et al. Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. *Arch Neurol.* 2006; 63:1560-1566
10. KURTZKE JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology.* 1955; 5:580-583
11. De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006; 22:931-935
12. Perry J. *Gait analysis : normal and pathological function.* Thorofare: Slack, 1992:-524
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol .* 2007; 89:24-79
14. Gross Jorge L., Silveiro Sandra P., Camargo Joiza L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46:16-26
15. AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION. International standards for neurological classification of spinal cord injury. 6th ed. Chicago, IL, 2002:-24

16. Hislop HJ, Montgomery J. Daniels and Worthingham's muscle testing : techniques of manual examination. 7 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002:-467
17. Pagano, M. Principals of Bioestatics. 2000. Thompson.  
Ref Type: Generic
18. Franzoi AC, Araujo AQ. Disability profile of patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIM). *Spinal Cord*. 2005; 43:236-240
19. Franzoi AC, Araujo AQ. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord*. 2007; 45:64-68
20. Passos VMdA, Calazans FF, Carneiro-Proietti AB. Counseling blood donors seropositive for Human T-Lymphotropic Virus Type I and li in a developing country. *Cadernos de Saúde Pública(Fiocruz)*. 1998; 14:416-420

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HAM/TSP é uma doença grave, incapacitante, que cursa com elevada morbidade, comprometimento das atividades de vida diária e da qualidade de vida. Poucas investigações há sobre o curso natural desta patologia e seu tratamento, até o momento, não está bem estabelecido. As seguintes observações relatadas abaixo são relevantes sobre o assunto, tanto do ponto de vista do referencial teórico, quanto dos estudos de casos e coorte realizados.

Os achados, do ponto de vista clínico e sóciodemográfico, estão em conformidade com os demais estudos das outras regiões brasileiras.

Também há evidências do início insidioso e evolução lentamente progressiva, com poucos quadros subagudos, sem casos de remissão em conformidade com a literatura científica.

O tempo de incapacidade total para marcha foi por volta de 22 anos, semelhante ao publicado em outras populações.

A atrofia medular torácica, detectada na ressonância nuclear magnética, surge em uma fase mais tardia da evolução da doença.

A relação inversa entre dor e duração da doença sugere que o paciente procura mais precocemente o serviço de saúde, quando ela está presente. Outra hipótese é que, numa fase mais tardia, há menos receptores medulares para a dor, devido à atrofia medular. A dor não influenciou o prognóstico de incapacidade para marcha.

A bexiga hiperativa foi a alteração mais frequente, o que é compatível com a paraplegia espástica, entretanto, há uma porcentagem importante de bexiga arreflexa.

Diferente das publicações anteriores, aparentemente existem pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 e que possivelmente tiveram transmissão vertical. Apenas um estudo filogenético do vírus da mãe e filhos, poderá confirmar esta afirmativa.

A porta de entrada da infecção não demonstrou ter influência na história natural da doença. A transmissão vertical e a presença do cônjuge HTLV-1 soropositivo, não demonstrou diferença da progressão neurológica nesta coorte.

O sexo feminino não foi marcador de pior prognóstico, conforme descrito em publicações anteriores, já que ao longo da coorte, o sexo feminino e masculino apresentaram evolução para incapacidade de marcha semelhantes.

Na análise multivariada, quatro variáveis permaneceram com pior prognóstico à incapacidade de marcha: idade superior a 60 anos, limitação articular em membros inferiores à admissão ao serviço e lesão neurológica em nível torácico e o uso de apoio para deambulação com menos de 36 meses foram marcadores de pior prognóstico.

Os fatores clínicos e epidemiológicos não explicam a variabilidade e gravidade da expressão clínica dessa infecção, refletindo que existem diferentes fatores da interação do hospedeiro e antígenos virais, levando a variadas expressões da história natural da doença.

Percebe-se que o paciente que inicia com maior incapacidade física, tem um prognóstico de maior gravidade. O pesquisador deve priorizar estudos que visem avaliar opções terapêuticas que minimizem o dano medular e o processo inflamatório, ainda na fase inicial da doença.

A atenção das pesquisas atuais e futuras deve ser na investigação da resposta das células T CD4+ e CD8 + que parece ser o evento que determina o rumo da infecção, da influência da carga proviral elevada e da resposta imune aumentada, em pacientes com HLA susceptíveis.

Não só a incapacidade para marcha traz prejuízos para a qualidade de vida dos pacientes com HAM/TSP, mas também a perda da micção e a evacuação voluntária, umas das principais reclamações no consultório. Há enorme carência de dados na literatura sobre estes sintomas. Além dos artigos aqui apresentados, pretende-se estudar e publicar a história natural das alterações neurológicas em bexiga e intestino nesses pacientes.

9 ANEXOS

***9.1 ANEXO 1***

***COMITÊS DE ÉTICA***

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Parecer nº. ETIC 663/08**

**Interessado(a): Profa. Valéria Maria de Azevedo Passos  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de março de 2009, o projeto de pesquisa intitulado "**Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com mielopatia pelo vírus HTLV-1 admitidos nos últimos dez anos no Hospital Sarah Belo Horizonte**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**

434

Conforme CI 053/2004, os trabalhos científicos devem ser encaminhados ao Comitê de Avaliação de Trabalhos Científicos das mesas antes da data limite estabelecida pelo evento ou periódico.

DO TRABALHO			
Título do Projeto de Pesquisa / Trabalho Científico: <i>Perfil Clínico e Epidemiológico dos pacientes com melioidose pelo vírus HTLV-1 admitidos no último Klaus Hospital Sarah BH</i>			
Previamente submetido à avaliação dos Comitês? <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não		Realizado na instituição? <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Envolve seres humanos? <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não			
Tipo de Trabalho: <input type="checkbox"/> Revisão bibliográfica <input checked="" type="checkbox"/> Revisão de prontuário <input type="checkbox"/> Estudo de caso <input type="checkbox"/> Estudos controlados			
DO(S) AUTOR(ES)			
Nome: <i>Ábra Paula Lima Campos</i>		<input checked="" type="checkbox"/> Autor <input type="checkbox"/> Co-autor	
Cargo: <i>médica</i>	Tel./ramal: <i>3379-1600</i>	Matrícula: <i>8948</i>	
Admissão: <i>12/07/2004</i>	Área: <i>Sendo médica</i>	Unidade: <i>BH Z</i>	
Nome:		<input type="checkbox"/> Autor <input type="checkbox"/> Co-autor	
Cargo:	Tel./ramal:	Matrícula:	
Admissão:	Área:	Unidade:	
Nome:		<input type="checkbox"/> Autor <input type="checkbox"/> Co-autor	
Cargo:	Tel./ramal:	Matrícula:	
Admissão:	Área:	Unidade:	
DO PROJETO DE PESQUISA / TRABALHO CIENTÍFICO			
O trabalho científico deverá ser anexado a este formulário, na íntegra. As normas estabelecidas pelo periódico ou evento deverão ser seguidas. Solicita-se que uma cópia dessas normas seja anexada ao texto. Caso não haja uma norma definida, deve-se seguir a estrutura conhecida como IMRD – Introdução, Métodos, Resultados* e Discussão*, acrescentando-se o resumo estruturado. <small>* Os itens Resultados e Discussão não precisam ser preenchidos nos casos de Projetos de Pesquisa</small>			
DA FINALIDADE			
<input type="checkbox"/> Projeto de Pesquisa			
<input checked="" type="checkbox"/> Exigência de curso de pós-graduação (anexar declaração de matrícula no curso) Nome da Instituição de Ensino Superior: <i>UFMG</i>			
Curso: <i>estrado</i>			
<input type="checkbox"/> Publicação Periódico:			
<input type="checkbox"/> Apresentação de trabalhos em eventos externos			

DO EVENTO	
Nome do evento:	Data:
Local:	Data limite de envio do trabalho:
Tipo de apresentação:	
<input type="checkbox"/> Pôster <input type="checkbox"/> Apresentação Oral <input type="checkbox"/> Aula <input type="checkbox"/> Mesa Redonda <input type="checkbox"/> Outros:	
DA COMPROVAÇÃO	
Comprometo-me a apresentar à Área de Recursos Humanos, 3 (três) cópias do trabalho para os devidos registros.	
Data: 25/08/2008	Assinatura do profissional: <i>[Assinatura]</i>
DO PARECER DA LIDERANÇA DA ÁREA	
<p>O trabalho se fundamenta na mesa pontua de microbio, de abo um grupo de personalidades de investigação. Possui caráter inovador e contribui para a prática profissional.</p>	
Data: 26/08/08	Assinatura da Liderança: <i>[Assinatura]</i>
DO PARECER DO NÚCLEO DE DIREÇÃO DA UNIDADE	
<input type="checkbox"/> Favorável <input type="checkbox"/> Desfavorável	
<p>Cliente a ser atendido</p>	
Data: 27/08/2008	Núcleo de Direção da Unidade: <i>[Assinatura]</i>
DO PARECER DO COMITÊ DE AVALIAÇÃO DE TRABALHOS CIENTÍFICOS	
<input checked="" type="checkbox"/> Favorável <input type="checkbox"/> Desfavorável	
<p>Favorável a verificação de qualidade de produção em R110/07.</p>	
Data: 09/11/07	Comitê de Avaliação de Trabalhos Científicos: <i>[Assinatura]</i> Luciana Balduino Biblioteca
DO PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	
<input checked="" type="checkbox"/> Favorável <input type="checkbox"/> Desfavorável	
<p>Apresentado em Reunião de 08.10.08</p>	
Data: 10.10.08	Comitê de Ética em Pesquisa: <i>[Assinatura]</i> Renato Augusto Sariniva CRM-DF 244.431/201577
DO PARECER DA DIRETORIA EXECUTIVA	
<input checked="" type="checkbox"/> Favorável <input type="checkbox"/> Desfavorável	
Data:	Assinatura: <i>[Assinatura]</i>

Lúcia Willadino Braga  
Diretora Executiva e Presidente  
Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS  
Centro Nacional de Controle de Qualidade  
Estadístico - Matr. 123456789

## 9.2 ANEXO 2

***CARTA DE SUBMISSÃO Á REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE MEDICINA TROPICAL***



English | Português  
 Usuário Logado: **anachamps**  
 Sair do sistema

gina inicial > Usuário > Autor > Submissões > #RSBMT-275 > **Avaliação**

#RSBMT-275 : Mielopatia pelo HTLV-1: análise clínico-epidemiológica...

RESUMO **AVALIAÇÃO** EDIÇÃO

### Submissão

**Autores** Ana Paula Silva Champs, Valéria Maria de Azeredo Passos, Sandhi Barreto, João Gabriel Ramos Ribas  
**Título** Mielopatia pelo HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos  
**Seção** Artigos Originais  
**Editor** Dalmo Correia

### Por Pares

#### Rodada 1

**Versão da Avaliação** RSBMT-275-25918-128910-2-RV.DOC 2010-02-12  
**Iniciado** 2010-02-12  
**Última alteração** 2010-02-22  
**Documento transferido** Nenhum

### Decisão Editorial

**Decisão** Enviar novamente para avaliação 2010-02-09  
**Notificar Editor** Registro de E-mails Editor/Autor 2010-02-10  
**Versão do Editor** RSBMT-275-25918-130210-1-ED.DOC 2010-02-12  
**Versão do Autor** RSBMT-275-25918-129406-1-ED.DOC 2010-02-10 EXCLUIR  
 RSBMT-275-25918-129406-2-ED.DOC 2010-02-11 EXCLUIR  
**Transferir Versão do Autor**  Enviar arquivo... Transferir

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical  
 Praça Thomaz Uihôa, 706  
 Caixa Postal 118  
 38001-970 Uberaba MG Brasil  
 Tel.: +55 34 3318-5287 / +55 34 3318-5636  
 Fax: +55 34 3318-5279  
 rsbmt@rsbmt.ufm.edu.br