CARLOS BERNARDO TAUIL

**Ensaio clínico controlado randomizado aberto com
metil-prednisolona em
portadores de mielopatia associada ao
HTLV-1 / paraparesia espástica tropical**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2003

CARLOS BERNARDO TAUIL

**Ensaio clínico controlado randomizado
aberto com metil-prednisolona em
portadores de mielopatia associada ao
HTLV-1 / paraparesia espástica tropical**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori

São Paulo

2003

Dedicatória

A meus pais, com o reconhecimento
pela minha formação.

À minha esposa, cúmplice de
todas as realizações.

Ao meu filho Pedro – a certeza do futuro.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Antônio Carlos Pádua Milagres pela confiança e seu espírito científico e empreendedor.

Ao meu orientador, Professor Dr. Paulo Marchiori, da Clínica Neurológica da FMUSP pelas intervenções precisas e discussões proveitosas e norteadoras.

Ao professor da Universidade de Brasília Dr. Pedro Luiz Tauil, meu tio, e principal incentivador deste e de tantos outros trabalhos de pesquisa que estimula e orienta com sua rica experiência nos campos da epidemiologia, da medicina preventiva e das políticas de saúde.

À Dra. Maria Lúcia Jorge e toda equipe da virologia, pelas opiniões e auxílio no desenvolvimento do presente trabalho.

À fisioterapeuta Elena Toma pela contribuição fundamental de seu trabalho.

Aos demais integrantes que fazem ou fizeram parte de minha equipe colaborando no ambulatório de mielopatias: Fisioterapeuta Rodrigo, Residente Dr. Alexandre, Psicóloga Sílvia e Nutricionista Bárbara.

À secretaria e enfermagem do ambulatório de Neurologia que presta auxílio da melhor qualidade com mínimas quantidades de material e espaço: Sra Vera, Sra Daniela, Sra Elisabeth, voluntária Sra Meire, Auxiliar de Enfermagem Sr. Luiz.

Ao secretário da Pós Graduação da Clínica Neurológica Sr. Erli e às secretárias Sra Reiko e Sra Sueli, pelo alto poder de resolução e eficiência nos detalhes de comunicação, institucionais e burocráticos

desta pesquisa. À minha secretária Srta Joseli pela digitação e organização da agenda.

À minha família pela compreensão e apoio de todas as horas.

Finalmente, sou muito grato aos pacientes do ambulatório de mielopatias, sem a participação dos quais, todo nosso trabalho não seria possível e não teria razão de existir.

Este trabalho teve como suporte financeiro bolsa de mestrado concedida pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, do Ministério da Educação.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Histórico.....	05
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	08
2.1	O HTLV-1.....	08
2.1.1	Regiões Endêmicas e incidência	13
2.1.2	Formas de transmissão e prevenção.....	18
2.1.3	Testes diagnósticos.....	23
2.1.3.1	Testes sorológicos.....	24
2.1.3.2	Testes moleculares.....	25
2.1.4	Patologias associadas.....	26
2.2	A Mielopatia Associada ao HTLV-1.....	30
2.2.1	Quadro clínico.....	33
2.2.2	Espasticidade.....	39
2.2.3	Exames diagnósticos complementares.....	47
2.2.4	Patogênese.....	49
2.2.5	Neuropatologia.....	51
2.2.6	Tratamento.....	53

2.2.6.1	Tratamento dos distúrbios esfincterianos.....	56
2.2.6.2	Tratamento fisioterapêutico.....	57
3	OBJETIVOS.....	64
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	65
4.1	Pacientes.....	65
4.1.1	Critérios de Inclusão.....	65
4.1.2	Critérios de Exclusão.....	65
4.2	Métodos.....	66
4.2.1	Análise estatística.....	77
5	RESULTADOS.....	74
6	DISCUSSÃO.....	78
6.1	Sobre o ensaio clínico.....	78
6.2	Sobre a fisioterapia.....	82
7	CONCLUSÕES.....	83
8	ANEXOS.....	84
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91

Listas

Lista de Abreviaturas e Siglas

HTLV-1	vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1
HAM/TSP	mielopatia associada ao HTLV-1 / paraparesia espástica tropical
LTA	linfoma das células T do adulto
HTLV – II	vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 2
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
FES	estimulação elétrica funcional
OMS	organização mundial da saúde
SNC	sistema nervoso central
ADAPs	atividades de desenvolvimento da autonomia pessoal e social

Lista de Figuras

Figura 1 : testes sorológicos e moleculares.....	26
Figura 2 : escala de Ashworth para classificação da espasticidade.....	46
Figura 3 : delineamento do estudo.....	67
Figura 4 : relação dos 13 pacientes do grupo experimental (grupo1), submetidos ao tratamento com metil-prednisolona em pulsoterapia mensal.....	69
Figura 5 : relação dos 13 pacientes do grupo controle (grupo2), não submetidos ao tratamento com metil-prednisolona em pulsoterapia mensal.....	70
Figura 6 : aspectos clínicos dos pacientes dos grupos 1 e 2 (experimental e controle).....	70

Figura 7 : distribuição dos pacientes dos grupos experimental e controle quanto ao sexo.....71

Figura 8 : distribuição dos grupos experimental e controle quanto á idade.....71

Figura 9 : distribuição dos pacientes do grupo submetido ao tratamento quanto ao grau de incapacidade (escalas de Nakagawa-Osame e Kurtzke).....72

Figura 10 : distribuição dos pacientes do grupo que não foi submetido ao tratamento quanto ao grau de incapacidade (escalas de Nakagawa-Osame e Kurtzke).....72

Figura 11 : evolução temporal do grau de incapacidade dos pacientes dos grupos experimental e controle distribuídos entre os grupos que realizaram fisioterapia e àqueles que não o fizeram.....75

**Figura 12 : evolução temporal do grau de incapacidade dos
pacientes dos grupos experimental e controle
distribuídos no grupo que realizou
fisioterapia.....76**

**Figura 13 : evolução temporal do grau de incapacidade dos
pacientes dos grupos experimental e controle
distribuídos no grupo que não realizou
fisioterapia.....76**

**Figura 14 : medianas encontradas após aplicação de teste
estatístico entre as diferenças de “scores” (graus de
incapacidade).....77**

**Figura 15 : distribuição das medianas dos graus de incapacidade
em relação às avaliações inicial e final dos grupos
de pacientes que realizou fisioterapia e do que
não o fez.....77**

Lista de Tabelas

Tabela 1 : distribuição dos pacientes dos grupos experimental e controle quanto ao grau de incapacidade nas escalas de Nakagawa-Osame e Kurzke; e quanto á realização de fisioterapia de forma adequada ou inadequada.....	73
---	-----------

RESUMO

TAUIL, C.B. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO ABERTO COM METIL-PREDNISOLONA EM PORTADORES DE MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I / PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL – SÃO PAULO, 2003.

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO – FACULDADE DE MEDICINA – UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO.

Estudamos a avaliação clínica de longo termo da resposta de pacientes com diagnóstico precoce de mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical ao tratamento com metil-prednisolona. Objetivamos pesquisar em relação ao tempo de evolução e apresentação da doença, a eficácia deste tratamento em altas doses, no esquema mensal de administração (1g/dia por três dias), com atendimento em hospital-dia. Realizamos o acompanhamento dos pacientes utilizando como parâmetros as escalas de critérios clínicos de Osame e Kurtzke, e comparamos com um grupo controle que não recebeu este tipo de tratamento. Ademais, observamos que os pacientes do grupo experimental e do grupo controle que realizaram fisioterapia periódica, mantiveram-se estáveis ou obtiveram melhora de alguns sintomas da doença.

SUMMARY

CLINICAL CONTROLLED RANDOMIZED OPEN TRIAL WITH METHYLPREDNISOLONE IN MYELOPATHY ASSOCIATED TO HTLV-1 (HAM)

We studied the long term clinical response of patients with early diagnoses of myelopathy associated to HTLV-1/Tropical Spastic Paraparesis to treatment with methylprednisolone. The aim was to study this treatment in high doses, in relation to the time of evolution and presentation of the disease and its effectiveness in a monthly scheme of administration (1g/day for three days). The patients were followed using as parameters, the scales of clinical criteria by Nakagawa-Osame and Kurtzke, and compared with a control group of patients who did not receive this treatment type. Moreover, we observed that patients in the experimental group and the control group, having been followed up with periodic physiotherapy, either remained stable or presented improvement for some symptoms of the disease.

1. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico das células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é reconhecido como agente etiológico da leucemia / linfoma das células T do adulto (LTA) e de uma mielopatia crônica, progressiva, denominada mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM) ou paraparesia espástica tropical (TSP) VERNANT (1987); YOSHIDA (1989); GESSAIN (1996); OSAME (1990); TAJIYAMA (1985). O HTLV-1, apesar de ter sido descrito em zonas temperadas (indivíduos nativos do Japão e EUA), é endêmica em regiões tropicais do mundo, principalmente Américas Central e do Sul, com uma soroprevalência que pode exceder 30%. Entretanto, a taxa de infecção-doença é de 1:400 a 1:1000, consequentemente muitos pacientes infectados com HTLV-1 são assintomáticos. O HTLV-1 é um vírus com distribuição variável, infectando 10 a 20 milhões de pessoas a nível mundial, NAKAGAWA (1995), LEHKY (1995), MILAGRES (2002).

A infecção por retrovírus é transmitida horizontalmente através do contato sexual, transfusão de sangue ou agulha contaminada e, verticalmente, de mãe para filho, freqüentemente através da amamentação. A maioria dos indivíduos infectados é

assintomática, apenas 1-2% desenvolve HAM/TSP e 2-3% LTA (MILAGRES, 2002).

O HTLV-1, quando inserido no genoma do hospedeiro, denomina-se provírus. Evidências sugerem que o provírus é um importante fator na epidemia de HTLV-1, porém as razões de diferentes epidemias são desconhecidas. (KIRA, 1990, IWASAKI, 1991).

Recentemente um particular antígeno de leucócito humano (HLA) haplótipo foi relatado como sendo associado com a doença e o gene HLA-A*02 implicado com ambas: proteção para HAM/TSP e uma significativa redução do provírus nos indivíduos HTLV-1 positivos assintomáticos. O alelo DRB1*0101 é associado com a suscetibilidade para HAM/TSP, mas somente na ausência do efeito protetor do HLA-A*02 (JEFFREY, 1999).

HAM/TSP é uma doença neurológica caracterizada por início insidioso com fraqueza nas extremidades dos membros inferiores, seguida por espasticidade e/ou hiperreflexia global, disfunção esfinteriana vesical e intestinal, e perda sensorial variável. Provavelmente, esta doença é a consequência da relação entre

infecção retroviral e ativação do sistema imune. (Osame, Nakagawa et al, 1996).

O estudo da ressonância nuclear magnética dos pacientes HAM/TSP pode apresentar anormalidades nas áreas hemisféricas de hipersinal na substância branca periventricular, predominantemente na região posterior e nos ventrículos laterais e atrofia focal da medula torácica OGATA (1993), HARA (1998), TAJIMA et al (2003).

HAM/TSP é histopatologicamente caracterizada por perda axonal e desmielinização do sistema nervoso central, pronunciada na medula espinhal torácica, com marcada exudação de linfócitos parenquimais e monócitos, resultando em severa degeneração da substância branca acompanhada por marcada reação glio-messequimal do tecido, Hjelle (1991).

O HTLV -1 infecta linfócitos CD4+ e tem sido demonstrado dentro do sistema nervoso central.(OGATA, 1993). A ativação da resposta imune é iniciada pela produção da proteína *Tax*, que é transativadora do gene viral e muitos genes hospedeiros, incluindo o receptor de interleucina-2 (IL-2R), desta forma a expressão de IL-2R torna-se regulada pelas células infectadas. A linfoproliferação espontânea, que é provavelmente o resultado de um

“loop” autócrino iniciado pela ativação de IL-2 e IL-2R, pode ser inibido “*ex-vivo*” pela adição de um anticorpo para IL-2 ou para IL-2R (anti-Tac) (LEHKY, 1998).

Portanto, cientes do papel da infecção pelo HTLV-1 na resposta imune e na patogênese da HAM/TSP podemos estabelecer estratégias de tratamentos específicos.

A terapia antiretroviral usando zidovudina como um agente terapêutico único no tratamento da HAM/TSP não tem demonstrado benefícios clínicos consistentes (KIRA,1997). O uso de imunomoduladores como corticóides administrados em altas doses, gama-globulina intravenosa, α -interferon, interleucinas, além de alternativas terapêuticas tais como: danazol, vitamina C, pentoxifilina e plasmaferese foram recentemente descritas na literatura apresentando resultados variáveis no tratamento da HAM/TSP (NAKAGAWA et al,1996).

1.1. HISTÓRICO

Os primeiros relatos de uma forma desconhecida de síndrome neuropática de natureza crônica foram descritas por CRUICKSHANK, em 1956 no Caribe, onde em uma série de 100 pacientes estudados, 89 apresentavam fraqueza em membros inferiores, de início gradual, de progressão lenta até a incapacidade. RODGERS (1965) descreveu 125 pacientes na Jamaica com características clínicas semelhantes.

Na década de 80 as publicações concentraram-se nos aspectos clínicos e etiológicos, ZANINOVIC *et al*, em 1981 e ROMAN *et al*, em 1985, ambos da Colômbia, revisaram os diferentes aspectos da paraparesia espástica caracterizando clínica e epidemiologicamente, porém atribuíram à desnutrição, intoxicação por cianídios, síndrome de má absorção latirismo ou boubá. A primeira associação da TSP ao HTLV-1 foi feita por GESSAIN *et al*.(1985) na Martinica, o que

demonstrou a presença de anticorpos anti – HTLV1 no soro e líquido em 68% de uma série de 22 pacientes.

Em 1986, OSAME *et al.* Descreveram seis pacientes japoneses com mielopatia de características idênticas aquelas definidas como TSP e anticorpos reagentes para HTLV1 no soro e líquido, estes eram provenientes da região japonesa de Kagoshima, a doença então foi denominada mielopatia associada ao HTLV1 (HAM).

No Brasil, O HTLV foi primeiramente descrito em 1986, quando KITAGAWA *et al.* relataram uma alta prevalência entre imigrantes japoneses.

HAM/TSP foi inicialmente relatada no Brasil em 1989 por CASTRO e colaboradores, desde então, um crescimento importante de estudos sobre a HAM/TSP são freqüentemente publicados, abordando características clínicas e sorológicas (CASTRO-COSTA, 1994). Estudos epidemiológicos têm indicado que a infecção pelo HTLV-1 ocorre no Brasil e são sugeridas que algumas áreas do país são endêmicas (GABBAI, ANDRADE FILHO).

ARAÚJO e colaboradores estudaram 163 pacientes residentes em cinco cidades do sul, sudeste e nordeste do Brasil. O grupo de

estudos infecciosos da Academia Brasileira de Neurologia detectou 370 casos em estudo recente.

FERREIRA e colaboradores em 1995 relataram a prevalência de 0,15% (HTLV-1) e 0,03% (HTLV-2) entre doadores de sangue de São Paulo. GOUT e colaboradores observaram a progressão mais rápida da síndrome neurológica em casos pós-transfusionais (KURODA).

Na primeira metade da década de noventa CASTRO-COSTA e colaboradores na Bahia, ARAÚJO e colaboradores no Rio de Janeiro, SCAFF e colaboradores em São Paulo, publicaram artigos caracterizando a população de portadores da HAM/TSP, com a descrição de aspectos clínicos e epidemiológicos desta epidemia causada pelo vírus HTLV-1.

MILAGRES (1999), apresentou um estudo de 86 pacientes em que avaliou os aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos e conclui, entre outros aspectos, que há correlação positiva significativa entre a duração da doença e o grau de incapacidade.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. O HTLV-1

O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do tipo 1 (HTLV-1), foi o primeiro retrovírus a ser demonstrado em seres humanos e associado a doenças. Foi descoberto em 1980 por Gallo et al. (o HIV foi demonstrado em 1983 por Barre-Sinoussi, Chermann, Rey et al., 1983) (Gabbai, 1994).

O HTLV-I é um retrovírus do tipo C, que tipicamente não produz formas completas, com cápsula, dentro da célula hospedeira. As primeiras formas visíveis são as que “brotam” da membrana celular e que depois são encontradas, na forma completa, nos espaços extra-celulares, em culturas de células infectadas.

Retrovírus possuem uma hélice de RNA (na realidade duas cadeias de RNA idênticas e não complementares) e contam com a atividade das enzimas transcriptase reversa, e da integrase, que promovem uma transcrição do RNA viral para DNA e posterior integração no genoma da célula hospedeira. O HTLV-I apresenta também a importante região *pX*, que ativam genes responsáveis pela imunidade do hospedeiro, e assim alteram o comportamento das células T (Flaskerud, 1992; Gabbai, 1994).

O HTLV é um RNA Vírus da Família *Retroviridae* e subfamília *oncovirinae*, este vírus pertence à mesma família do HIV (subfamília *lentivirinae*), anteriormente denominados HTLV-III e IV (posteriormente designados HIV-I e II respectivamente). Esta antiga denominação associada à semelhança dos modos de transmissão dos dois vírus (HIV e HTLV), tem gerado freqüentes confusões, por vezes dramáticas, para doadores, pacientes e até médicos e outros profissionais da área da saúde que desconhecem o HTLV (Cliquet, 2000; Segurado, 2000).

Em 1973, Hardy et al. reportaram dados soroepidemiológicos provendo evidências do vírus da leucemia felina (FeLV), que era transmitido horizontalmente entre gatos no ambiente doméstico normal. O estudo também mostrou que a soropositividade para o FeLV

estava diretamente relacionada com o desenvolvimento de linfossarcomas em animais. Embora a indução de malignidades por vírus em galinhas e mamíferos já fosse de ciência por décadas, era a primeira vez que a transmissibilidade de forma natural do retrovírus era demonstrada, envolvida com a etiologia do câncer.

Esta descoberta estimulou um interesse renovado nas pesquisas dos retrovírus tumorais humanos, os quais estavam diminuindo, em consequência da ampla divulgação da crença de que o fenômeno dos retrovírus carcinogênicos, não se estendia fora de condições altamente artificiais, usadas em experiências com animais de laboratório.

O vírus teve o seu isolamento relatado em 1980, sendo inicialmente designado como Vírus da Leucemia da Célula T Humana (*Human T-cell Leukeamia Virus*) ou Vírus Linfoma (*Lymphoma Virus*), mas foi posteriormente renomeado HTLV-I (*Human T-cell Lymphotropic Virus type I*). Em 1977, Takatsuki et al. descreveram uma síndrome, chamada Leucemia da Célula T no Adulto (*ATL – Adult T-cell Leukeamia*). Naquele tempo, este vírus, denominado ATLIV, não estava totalmente caracterizado, mas estudos subseqüentes de cientistas japoneses, americanos e europeus provaram que o ATLIV e o HTLV-I eram idênticos.

Em 1982, um outro retrovírus humano (HTLV-II), compartilhando de uma identidade sequencial de 60% do HTLV-I, foi isolado de um paciente com Leucemia chamada *T-cell hairy cell leukaemia*. Embora vários isolamentos do HTLV-II tenham sido obtidos de pacientes com malignidades linfóides e mielopatias, ainda não há nenhuma evidência epidemiológica ligando-o a alguma patologia em particular.

Retrovírus relacionados com o HTLV-I, designados Vírus T-Linfotrófico Símios (*STLV - Simian T-Lymphotropic Viruses*), foram também identificados em alguns macacos do Velho Mundo (africanos e asiáticos), em alguns dos quais, estavam associados com malignidades linfóides.

Em 1985, os pesquisadores franceses Gessain e De Thé et al., descobriram uma correlação epidemiológica entre a infecção pelo HTLV-I e uma síndrome neurológica denominada PET - Paraparesia Espástica Tropical (*TSP – Tropical Spastic Paraparesis*) na região do Caribe. Logo depois, foi descrita no Japão, uma síndrome com HTLV-I positivo, chamada MAH – Mielopatia Associada ao HTLV-I (*HAM – HTLV-I-associated Myelopathy*). PET e MAH foram posteriormente reconhecidas como a mesma patologia.

O HTLV-I foi ainda subdividido em 3 subtipos por Miura et al. (1997), baseado nas análises genômicas:

1. HTLV-I Cosmopolita: encontrados no Japão e entre habitantes do Caribe, da América do Sul e África ocidental, e pode ser dividida ainda em 3 linhagens:
 - Subtipo Cosmopolita A: amostras representativas de habitantes do Caribe, da América do Sul (Chile e Colômbia), Kuwait, Irã e de algumas amostras japonesas, particularmente encontradas entre descendentes da etnia aino, considerada nativa na área.
 - Subtipo Cosmopolita B: representa a variante predominante entre indivíduos japoneses infectados;
 - Subtipo Cosmopolita C: amostras de isolados do Caribe e da África ocidental;
2. HTLV-I da África Central: amostras do Gabão, que apresenta homologia com o STLV-I de chimpanzés, sugerindo uma possível transmissão interespecies de primatas no passado.
3. HTLV-I da Melanésia: é a mais divergente das demais, e foi identificada em habitantes da Papua-Nova Guiné.

Um recente estudo, realizado em de São Paulo, com amostras de 28 pacientes com HAM/TSP e 41 portadores assintomáticos dessa

retrovirose, mostrou que a maioria era geneticamente semelhante ao subtipo Cosmopolita A, 26 pacientes (92,86%) com HAM/TSP e 29 dos assintomáticos (70,73%) (Segurado 2000).

2.1.1. REGIÕES ENDÊMICAS E INCIDÊNCIA

Regiões endêmicas de infecção do HTLV-I têm sido estabelecidas: além do sudoeste do Japão, especialmente nas Ilhas de Kyushu e Okinawa, algumas regiões do Caribe, em muitas partes da África Equatorial e do Sul (Gabão e Zaire) e outras partes habitadas por descendentes africanos, nas Ilhas Seychelles, em algumas populações nativas da Melanésia (incluindo Papua Nova Guiné e as Ilhas Salomão), na Austrália, Filipinas e nas Américas Central e do Sul (Colômbia, Panamá, Brasil), em algumas partes do Sul da Índia, sudoeste da Ásia e no Oriente Médio (Irã, Iraque e Israel), no sul da Itália e nas Guianas Francesas. Segundo Roman et al. (1988), ocorre uma maior prevalência em regiões de caráter insular (Puccioni-Sohler, 1998; Gallo e Thomson, 1996; Milagres, 1999)

No Brasil foram encontradas algumas áreas endêmicas no Nordeste (Bahia), onde Carod-Artal et al., em estudo publicado no ano 2000, detectaram uma soroprevalência de 0,88% entre mulheres grávidas de classe social mais baixa na cidade de Salvador. Farias et

al., em seu estudo apresentado em 2001, constatou entre os doadores de sangue, uma prevalência de 1,4-1,8% de pessoas soropositivas para o HTLV-I/II. Kitagawa et al., em 1994, encontrou uma soroprevalência de 10% entre imigrantes de Okinawa (Japão) na cidade de Campo Grande (MS) (Puccioni-Sohler, 1998; Gallo e Thomson, 1996).

Provavelmente uma das vias de desenvolvimento do HTLV-I no Brasil ocorreu durante a escravidão, através dos escravos provenientes da África, durante os séculos XVI e XIX (Andrada-Serpa, 1995).

Cartier et al., publicaram um artigo em 1999 sugerindo que a HAM/TSP, uma das patologias causadas pelo vírus HTLV-I, é endêmica no Chile. A soroprevalência entre doadores de sangue no Hospital d'El Salvador, em Santiago foi de 1,67% (Castillo et al., 1991).

A presença do HTLV-I entre populações tão étnica e geograficamente distantes, faz alguns acreditarem que ele está em contato com a raça humana há milhares de anos, o que possibilitou a sua coexistência conosco por todo esse tempo. Isto indica que o HTLV-I desenvolveu um mecanismo de sucesso de transmissão vertical em humanos por muitas gerações. Por outro lado, isto demonstra também, um desenvolvimento limitado além de certas áreas ou grupos étnicos (excluindo a transmissão através dos derivados sanguíneos), implicando

uma pobre disseminação horizontal. Estudos epidemiológicos têm estabelecido que a maioria das transmissões em áreas endêmicas é, verticalmente, da mãe para o filho através da amamentação, e, horizontalmente, do homem para a mulher, através da relação sexual (Gallo e Thomson, 1996).

Informações sobre a soroprevalência do HTLV-I são baseadas em estudos com alta variedade de tamanho da amostra e qualidade e podem não ser confiáveis. Somente no Japão existem estudos na população-base bem conduzidos. Nas áreas endêmicas, a soropositividade para o HTLV-I entre a população adulta varia entre 0,2% e 15%.

Segundo esses pesquisadores, uma baixa soroprevalência refere-se a uma porcentagem entre 0,2% a 2% de adultos soropositivos, enquanto que porcentagens maiores definem as áreas altamente endêmicas.

Segundo De Thé e Bomford, 1993; Blattner e Gallo, 1994, estima-se que no mundo todo, entre 15 e 20 milhões de pessoas estão infectadas com o HTLV-I/II, sendo que 2% a 10% devem desenvolver alguma patologia associada ao vírus ao longo de suas vidas (Iarc Monographs, 1996, Farias, 2001).

Na nona Conferência Internacional de Retrovírus e Doenças Relacionadas foram apresentadas as seguintes estimativas: 2,2 milhões de portadores do HTLV-I em todo mundo; 1200 pacientes portadores de LTA; 3000 portadores de HAM/TSP (Osame, 1999).

Estudos de Tajima e Hinuma, 1984; Tajima et al., 1987; Maloney et al., 1991; Mueller, 1991; Murphy et al., 1991; Blattner e Gallo, 1994, mostraram que em áreas altamente endêmicas, e independentemente das condições sócio-econômicas e culturais, a soroprevalência do HTLV-I é baixa e estável entre as crianças, mas aumenta gradualmente com a idade, mais marcadamente entre as mulheres acima de 50 anos de idade, mas também em homens. Muitos estudos têm sido realizados, tentando explicar esse fenômeno, como o alto índice de transmissão sexual, quando as pessoas estão no pico desta atividade, porém, até o momento nenhuma explicação consistente foi aceita (Iarc Monographs, 1996).

Segundo o Guia para Aconselhamento de Pessoas Infectadas com HTLV-I e II, do Centro de Controle de Doenças nos EUA, de 1993 (*Guidelines for Counseling Persons Infected with HTLV-I and II, CDC: Center for Diseases Control and Prevention and the CSPHS*), em doadores de sangue norte-americanos, a prevalência foi de 0,016%,

sendo 50% do tipo I e 50% do tipo II, sem diferenças entre brancos e negros, entre homens e mulheres, mas com maior prevalência com o aumento da faixa etária.

No Brasil a soroprevalência entre os doadores de sangue relatada na literatura varia de 0,15 a 1,3%. Na Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo os números são de cerca de 64% são do tipo I e 36% do tipo II (Cliquet, 2000).

Hall e Willian demonstraram em uma pesquisa em 1996 que a infecção pelo HTLV-II tem se mostrada endêmica entre algumas populações de índios americanos, como os Navajo e Índios Pueblo no Novo México, Índios Seminole na Flórida, na América do Norte; Índios Guaymi no Panamá, América Central; e na América do Sul: Wayu, Guahibo e Tunebo na Colômbia, Toba e Índios Mataco na Argentina e no leste do Brasil, os Kayapo e Kraho. HTLV-II também parece ser endêmico em algumas tribos de pigmeus do Zaire e Camarões, contradizendo a antiga idéia que o HTLV-II era exclusivamente um “Vírus do Novo Mundo” trazido para as Américas pela migração de populações mongóis infectadas, que seriam os ancestrais dos atuais ameríndios.

Altos índices de infecção pelo HTLV-II também foram documentados em usuários de drogas endovenosas (*IVDUs* – *intravenous drug users*) na América do Norte e em partes da Europa e Sudoeste da Ásia (Iarc Monographs, 1996).

2.1.2.FORMAS DE TRANSMISSÃO E PREVENÇÃO

Existem basicamente três formas de transmissão para o HTLV-I:

A transmissão de mãe para filho representa a maior forma em áreas endêmicas, normalmente pela amamentação por seis meses ou mais. Recentes estudos demonstraram que a transmissão pelo cordão umbilical ou pela placenta é praticamente impossível. Portanto, a correta orientação de mães soropositivas para que não amamentem os seus filhos, tem diminuído a taxa de transmissão do vírus desta forma. Se levarmos em conta que o risco do desenvolvimento na vida adulta da LTA pode estar associado à infecção precoce na vida, podemos entender a importância deste controle (Gessain, 1996).

Vários estudiosos demonstraram que a soroconversão (o desenvolvimento de anticorpos específicos para o vírus detectáveis no soro) nas crianças ocorre entre 18 e 24 meses de idade. Dependendo da população estudada, 10-25% das crianças amamentadas precocemente de mães soropositivas para o HTLV-I, tornam-se

infectadas com o vírus. Esta transmissão está relacionada com a presença do provírus HTLV-I nas células mononucleares no leite materno (Iarc Monographs, 1996). A transmissibilidade durante a amamentação pode ser reduzida pela metade, se a criança for amamentada por menos de três meses, ao invés de seis meses. Talvez a presença de anticorpos maternos no soro do recém-nascido, protejam-no da infecção quando é amamentado por curtos períodos de tempo. Outro fator que parece influenciar é a idade da mãe durante a gestação, já que a prevalência de mulheres grávidas soropositivas abaixo de 26 anos de idade, é menor do que entre as mais velhas, justificadas provavelmente pelo menor tempo de atividade sexual (Parker, 2000).

Por outro lado, alguns estudiosos, dentre os quais podemos citar Tsuji et al. (1990), defendem que a transmissão de mãe para filho também pode ser relacionada ao parto ou ainda por via transplacentária, variando a positividade de 0 a 5% dos recém-nascidos de mães soropositivas que não amamentaram seus filhos (Cliquet, 2000).

A soroprevalência aumenta com a idade, e é significativamente maior entre as mulheres adultas, enquanto a prevalência em menores

de 20 anos, é discretamente maior em homens. Além disso, segundo Kaplan et al. (1990), quanto maior a idade por ocasião da infecção, menor a chance de doença, assim o risco é de 0,16% para um indivíduo infectado aos 30 anos e de 0,11% se infectado aos 50 anos (Milagres, 1999).

A segunda importante forma de transmissão é a sexual, sendo mais eficiente do homem para a mulher. Recentes estudos no Japão demonstraram que a quantidade de portadores entre casados com um risco de transmissão estimado em cerca de 60%, em 10 anos de maridos soropositivos para as esposas, e de apenas 0,4%, de esposas para os maridos no mesmo período. Um estudo recente realizado com prostitutas em Fukuoka (Japão) encontrou uma alta prevalência de soropositividade para o HTLV-I em relação ao restante da população, sugerindo uma alta incidência de transmissão sexual em grupos de alto risco.

A forma de transmissão endovenosa, por transfusão sanguínea parece ser a mais eficiente de todas, com 15-60% de risco de infecção. A infecção pela transfusão sanguínea está associada ao tipo de célula (presença de linfócitos no conjunto sanguíneo, plaquetas

e concentrados de células vermelhas). Está bem documentado que o sangue fresco congelado sem células vivas não é infeccioso.

A triagem dos doadores de sangue foi implementado no Japão em 1986, no Caribe francês em 1989, nos EUA em 1989, no Canadá em 1990, na França em 1991 e na Dinamarca e na Holanda em 1994 (Gessain, 1996).

No Brasil, a utilização de testes na triagem sorológica de doadores de sangue tornou-se obrigatória a partir de novembro de 1993, através da portaria 1376, do Ministério da Saúde, e desde então surgiu a necessidade dos bancos de sangue de notificar e aconselhar os doadores que se apresentam HTLV-I/II soropositivos.

A taxa de soroconversão após a transfusão do sangue contaminado variou de 44 a 63% em áreas endêmicas, enquanto que em estudos realizados em áreas não endêmicas (EUA) ocorreu em cerca de 20% (Cliquet, 2000).

A contaminação através do sangue parece ser um risco específico para o desenvolvimento da HAM/TSP. No Japão e na Martinica, mais de 20% dos pacientes com esta doença, receberam transfusão sanguínea nos cinco anos anteriores ao seu aparecimento. Nos primeiros dois anos da triagem de doadores de sangue no Japão,

houve um decréscimo de 16% no número de pacientes reportados com a doença. Em contrapartida, o desenvolvimento da LTA parece extremamente raro nestes casos, se existirem (Gessain, 1996).

Além da seleção de doadores como a triagem clínica, recusando candidatos à doação que apresentem fatores de risco relacionados à transmissão do HTLV (semelhantes àqueles para o HIV), e a realização de testes de triagem sorológica, os bancos de sangue têm adotado algumas medidas preventivas como a leucodepleção e a estocagem por tempo prolongado, provavelmente por mais de 10 dias, e principalmente, a notificação e o atendimento dos doadores que são soropositivos, orientando-os para não mais doarem sangue, outros órgãos, leite materno e sêmen.

No Hemocentro de São Paulo, que iniciou a triagem dos seus doadores em julho de 1991, a notificação do doador soropositivo é feita por carta enviada ao mesmo, solicitando o seu comparecimento para a realização de exames complementares que não foram possíveis com a amostra da doação. São refeitos o teste de triagem *Elisa* e o teste confirmatório *Western Blot*. Se forem positivos, o doador é atendido por um médico hematologista e hemoterapeuta, que será responsável por:

- ⇒ Orientar sobre o significado do teste, deixando bem claro que não se trata do HIV;
- ⇒ Orientar sobre as formas de transmissão e como preveni-la;
- ⇒ Orientar sobre o risco de doenças, salientando que a probabilidade do mesmo permanecer assintomático por toda vida é grande;
- ⇒ Encaminhar para o ambulatório especializado, onde se dará o seguimento clínico, pelo qual o doador soropositivo receberá avaliação clínica hematológica, neurológica, oftalmológica e dermatológica com seguimento semestral, com o objetivo de detecção precoce de doenças (Cliquet, 2000).

A transmissão de ambos, HTLV-I e II ocorrem com alta eficácia entre os usuários de drogas endovenosas com, porém, uma maior incidência para o tipo II do que para o tipo I, por razões ainda desconhecidas (Gessain, 1996).

Não há transmissão dos HTLV-I e II socialmente; contudo, há risco remoto de aquisição por parte de profissionais da área da Saúde, nos acidentes com agulhas, parecendo que em nível menor se comparado com o associado à influência congênere do HIV (Amato Neto, 1994). Há alguns casos raros relatados de infecção por exposição ocupacional de profissionais da área da saúde (Cliquet, 2000).

As características do ciclo replicativo do HTLV-I, ligando-se a uma célula forte, pode ser também o responsável pela restritividade da sua disseminação horizontal. A ausência dos Linfócitos T Cd_4^+ na vagina exceto durante o período menstrual, pode ser a responsável por essa ineficiência. Estes contrastes com a eficiente disseminação horizontal do HIV-I, um retrovírus que compartilha com o HTLV-I o tropismo para as células Cd_4^+ , e responsável pelo desenvolvimento da AIDS no mundo todo, pode ser explicada pelas estratégias alternativas de replicação adotadas pelo HIV-I, que são muito mais complexas e não serão abordadas neste trabalho (Gallo e Thomson, 1996).

2.1.3. TESTES DIAGNÓSTICOS

Apesar de ter sido descoberto antes do HIV, a utilização de testes na triagem sorológica de bancos de sangue para detecção do HTLV se tornou obrigatória apenas dez anos mais tarde (Cliquet, 2000).

Os testes de indivíduos para propósitos diagnósticos têm três aplicações maiores:

1. Verificar se o paciente com sintomas compatíveis com a infecção pelo HTLV-I está verdadeiramente infectado;
2. Monitorar um indivíduo que tenha sido exposto a evidência de infecção pelo HTLV-I ou HTLV-II;

3. Testar o sangue de doadores voluntários como prevenção.

Os exames mais comuns usados são para detecção de anticorpos no soro ou plasma. Entretanto, alguns exames detectam somente uma exposição no passado ao vírus. A identificação direta do vírus nos fluídos do corpo pode ser obtida pela detecção de antígenos e núcleos ácidos virais, usando procedimentos de diagnóstico molecular (Renu e Walid, 1996).

2.1.3.1. TESTES SOROLÓGICOS

A. ESTRUTURA DO VÍRUS

Os principais componentes do genoma do RNA são as enzimas transcriptase reversa, e a integrase, codificadas pela região *pol*. A estrutura do genoma viral também apresenta as regiões *env* que codifica as glicoproteínas (gp61, gp46 e gp21) do envelope viral, e *gag* que codifica as proteínas (pr53, p33, p24, p19 e p15) do cerne. Outra importante região é a *pX* que codifica proteínas (p40tax, p27rex e p21-X-III) (Flaskerud, 1992; Gabbai, 1994).

B. TRIAGEM PARA HTLV-I/II

Os testes que usam lisados virais não diferenciam o HTLV-I do HTLV-II e, portanto pode ocorrer reação cruzada. Os testes de triagem são indicados para demonstrar a presença de uma infecção

pelo HTLV-I/II. O *ELISA*, normalmente é o teste de escolha, embora existam outros alternativos como aglutinação de partículas em gelatina. Testes baseados em antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos permitem diferenciar HTLV-I e HTLV-II (Cliquet, 2000).

C. CONFIRMATÓRIOS

Os métodos sorológicos para confirmar a presença de anticorpos anti-HTLV-I incluem: radioimunoprecipitação *Western Blot* e imunofluorescência. Neste grupo são também incluídos os peptídeos sintéticos. Através desta análise é possível diferenciar os vírus HTLV-I e HTLV-II (Puccione-Sohler, 1998).

2.1.3.2 TESTES MOLECULARES

A pesquisa do pró-vírus através da reação de cadeia da polimerase (PCR) é uma técnica sensível e específica. Esta demonstra até mesmo pequenas quantidades de genoma viral, nos casos de testes soronegativos. Segundo Bhavagati et al., 1993, o DNA do HTLV-I tem sido encontrado nos linfócitos do sangue periférico e do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com HAM/TSP, através da amplificação do PCR e pela hibridização através do *Southern Blot* (Puccione-Sohler, 1998).

2.1.3.3 TESTES SOROLÓGICOS E MOLECULARES

Figura 1 : Testes sorológicos e moleculares

TESTE		DESCRIÇÃO
Testes de detecção sorológica	Imunoensaio Enzimático (EIA) ELISA (<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>)	Restos de lisados virais ou antígenos sintéticos/recombinantes são coativados na fase sólida seguidos pela adição de soro humano. Anticorpos de antígenos específicos se ligarão e podem ser detectados pela enzima rotulada anticorpos anti-humana IgG. Boa sensibilidade, carência de especificidade.
	Partículas de aglutinação (PA)	Também usa restos de lisados virais e provoca uma absorção física mínima de constituintes sorológicos indesejados. É um teste simples para executar e pode ser interpretado visualmente. Boa sensibilidade, carência de especificidade.
	Exame de imunofluorescência (IFA)	As células humanas infectadas com o vírus, vivos ou inativos são colocadas em reação com soro. As ligações são reconhecidas por fluorescências rotuladas anti-humanas IgG. Especialmente bom para detectar antígenos nas membranas das células vivas.
	Western Blot (WB)	Proteínas virais são separadas por eletroforese e transferidas para um papel chamado nitrocelulose. Soro é colocado em reação com as proteínas separadas e anticorpos para proteínas individuais são identificadas. Alta sensibilidade e específico para produtos de genes individuais.
	Exame de radioimunoprecipitação (RIPA)	Anticorpos HTLV também são detectados usando radiação nos lisados de células infectadas com HTLV. Soros testados são incubados com lisados celulares, limites de anticorpos são precipitados e separados por eletroforese de polímero de gel acrilamida (<i>polyacrilamide gel</i>), e os antígenos marcados são identificados por auto-radiografia. Boa sensibilidade para detecção do <i>env</i> . Necessidade de laboratório intensivo e caro.
Testes para detecção	Hibridização Southern Blot	DNA celular de enzima restrita dos PBMCs (células mononucleares do sangue periférico) ou células cultivadas são colocadas em eletroforese e hibridizadas para uma prova HTLV-I ou HTLV-II. Bom para estudar a integração monoclonal. Sensibilidade pobre e baixo número de cópias provirais.
	Hibridização In Situ	Usada para a localização celular das seqüências de DNA ou RNA do HTLV-I/II. Sensibilidade pobre e baixo número de cópias virais.
	Reação de cadeias de polimerase (PCR)	Alta sensibilidade. O método de escolha para detectar e distinguir entre o HTLV-I e HTLV-II. Pode ser usado para estudar a carga proviral e a distribuição tecidual.
	PCR In Situ	Seqüências provirais são amplificadas intracelularmente detectados por hibridização para uma prova rotulada. Bom para localização celular do vírus. Nova metodologia ainda não padronizada.

Fonte: Höllsberg, 1996.

2.1.4. PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Além da HAM/TSP, de ordem neurológica e da LTA, de ordem linfoproliferativa, outras patologias são atualmente associadas com a

HTLV-I. São elas, síndromes neurológicas como: polimiosite, neuropatia periférica, mielopatia, leucopatia, meningite e vasculite encefálica; de ordem urológica: incontinências urinária e fecal, infecções urinárias recorrentes e impotência sexual; de ordem oftalmológica: uveíte (com opacidade vítrea e moderada irite e vasculite retiniana); de ordem dermatológica: dermatites infecciosas infantis e inflamatórias, presumivelmente autoimunes e ictiose; de ordem hematológica: crioglobulinemia e gamopatia monoclonal; do trato respiratório: broncoalveolite da Célula T e alveolite; de ordem imunológica: tireoidite de ordem reumática: Síndrome de Sjögren, dor em região lombar e artrite crônica; e outros, como: hepatite, miopatia crônica (Gallo e Thomson, 1996; Araújo et al., 1995; LaGrenade et al., 1996, Carod-Artal et al., 2000; Gabbai, 1994; Milagres, 1999).

A Leucemia ou Linfoma da Célula T no Adulto (LTA), foi descrita inicialmente em 1977 e ocorre na idade adulta, com uma média de 58 anos (entre 20 e 80 anos de idade). A razão homem: mulher é de 1,4:1. A classificação é feita em 4 formas: latente (*smouldering*), crônica, linfomatosa e aguda. Os pacientes com as formas aguda e linfomatosa têm uma expectativa média de vida de apenas 6 meses (variação entre

duas semanas e mais de um ano) (Taylor, 1999; Tosswill et al., 2000; Yamaguchi, 2000).

Existem fatores que podem, individualmente ou em conjunto, influenciar o desenvolvimento de alguma patologia particular associada ao HTLV-I, como a HAM/TSP ou a LTA. Isto inclui a forma e o tempo de infecção, e a possibilidade de existência de HTLV-I variantes, com uma afinidade com o sistema nervoso central e/ou maior capacidade de replicação, e a presença de predisposição imunogenética específica.

A forma de infecção é mais comumente visto na HAM/TSP de acordo com a população estudada. Parece que em áreas de baixa endemia, onde as infecções por transfusão sanguínea levam a um precoce ataque e um rápido desenvolvimento de formas de mielites, atrasando o desenvolvimento da doença em si, enquanto que nas áreas de alta endemia de transmissão vertical podem ser mais freqüentes.

Como discutido, a maioria, (95%) dos indivíduos infectados pelo HTLV-I, se mantêm assintomáticos. Menos de 5% desenvolverão alguma doença clínica. Porque um grupo de indivíduos soropositivos ao HTLV-I desenvolve sintomas neurológicos, outro desenvolve uma condição neoplásica e a maioria permanece assintomática é de importância fundamental. Um grande número de possibilidades tem

sido apresentados para explicar esta grande variedade de respostas. Alguns indivíduos podem apresentar predisposição genética para desenvolver alguma patologia.

Há uma associação da HAM/TSP com o complexo humano HLA (*human histocompatibility leukocyte antigen*). Certamente haplótipos de HLA foram encontrados em altos níveis nos pacientes com LTA ou HAM/TSP, comparados com o restante da população japonesa. Um extensivo esforço mundial de estudos de associação entre o HLA e o HTLV-I foi iniciado para tentar determinar se as observações feitas anteriormente pelos japoneses.

O número de parâmetros imunes celulares e humorais têm se demonstrado anormal nos pacientes com HAM/TSP, comparados com outros indivíduos soronegativos para o HTLV-I ou com um grupo de controle mais apropriado: portadores assintomáticos soropositivos do HTLV-I (Jacobson, 1996).

A etiologia da Síndrome de Sjögren permanece desconhecida, mas é provável que de forma multifatorial, ela represente uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e do meio ambiente. Porém, por causa da alta incidência desta síndrome entre os

portadores da HAM/TSP, sugere-se que sejam feitos os testes sorológicos para o HTLV-I para estes pacientes (Nakamura et al., 1997).

2.2. A MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1 (HAM/TSP)

A entidade que hoje se denomina paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-1 foi descrita pela primeira vez por Cruickshank (1956), em pacientes na Jamaica, com o nome de “Síndrome Neuropática de Origem Incerta”. Na África foi descrita por Cosnett (1965), com o nome de “Mielopatia Espástica Inexplicável”; no Brasil, por Spina-França, Salum, Limongi et al. (1980), como “Mielite Primária Crônica”; na Colômbia, por Zaninovic, Biojo e Barreto (1981), com o nome de “Paraparesia Espástica do Pacífico”; e nas Ilhas Seychelles por Kelly e DeMoll (1982), com o nome de “Paraplegia nas ilhas do Oceano Índico” (Gabbai, 1994).

A HAM/TSP é uma mielopatia de evolução crônica, lentamente progressiva. (Milagres, 1999). Existem controvérsias, pois, um estudo de acompanhamento durante 4 anos, de pacientes japoneses portadores de HAM/TSP, realizado por Kuroda et al. em

1995, concluiu que nem sempre a patologia apresenta um curso progressivo, incluindo até melhoras espontâneas.

Segundo Osame et al., o período de incubação entre o tempo de infecção e o desenvolvimento da HAM/TSP é da ordem de anos a décadas, mas segundo Gessain et al., pode ser tão curto como 18 semanas, conforme reportado em um indivíduo que recebeu transfusão de sangue contaminado com HTLV-I (Jacobson, 1996).

O risco de desenvolvimento das complicações neurológicas está em torno de um para 2.000-3000 indivíduos infectados. A idade média do aparecimento dos primeiros sintomas relacionados a HAM/TSP está em torno de 42 anos nas áreas tropicais e 53 anos no Japão. Devido à predominância de mulheres infectadas, a relação da doença de mulher para homem encontra-se em torno de 2,5: 1. A maioria dos pacientes é de origem africana ou asiática, mas também são encontradas em outras raças. No Japão, 20% dos pacientes com HAM/TSP apresentam história prévia de transfusão sanguínea. O tempo médio de surgimento dos primeiros sintomas após a transfusão corresponde a três anos (Puccioni-Sohler, 1998).

Atualmente, vários estudos têm sido realizados a respeito de uma nova entidade denominada Paraparesia Espástica

Tropical HTLV-I Negativa (TSP – HTLV1 Negativa) ou mielopatia espástica crônica progressiva de etiologia desconhecida (*Mielopathies of unknown etiology – MUE*). Um estudo de meta-análise realizado por León et al. mostrou que entre 2811 pacientes com TSP, 1550 (55,1%) eram HTLV-I negativos e ainda permanecem sem diagnóstico, e este grupo é identificado como *não-HAM/TSP*. Diferentes estudos mostraram que esta entidade é Universal, e a maioria dos pacientes é de homens jovens, com sinais clínicos e sintomas predominantes em membros inferiores e distúrbios de sensibilidade, esfincteriano e de impotência variáveis.

Para identificação dos pacientes não-HAM/TSP, os pacientes são submetidos a diagnóstico diferencial com Esclerose Múltipla (MS), Paraparesia Espástica Hereditária ou Familiar (HSP), Meningomielite sífilítica, Deficiência de Vitamina B₁₂, Esquistossomose, Mielopatia vacuolar da AIDS, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), fatores tóxicos ou doenças virais, aracnoidite adesiva, latirismo, pelagra (incapacidade de converter triptofano em niacina), anormalidades crânio-vertebrais (Castro-Costa et al., 2001).

No Chile, em um estudo, concluiu-se que, nos casos soronegativos, seqüências de *gen tax* foram detectadas,

exclusivamente, em 18 de 41 pacientes. Estes resultados confirmam a associação com a infecção pelo HTLV-I em 43,9% dos pacientes HAM/TSP HTLV negativos. Estes achados suportam a hipótese de que provírus defeituosos infectam as células mononucleares do sangue periférico nestes casos, ou que estes pacientes possuam uma quantidade baixa de DNA viral nos linfócitos circulantes (baixa carga viral), ou que estejam associados a outros vírus ou co-fatores ou etiologias. Foram registrados casos também no Brasil e na Colômbia, representando, na maioria dos estudos apresentados, cerca de 40% dos casos (Cartier et al., 1999; Castro-Costa et al., 2001).

No Brasil, cerca de 433 casos de HAM/TSP têm sido descritos no Nordeste e Sudeste do país, dos quais 157 (36,2%) são HTLV-I positivos e 276 (63,7%) são negativos. A média de idade dos pacientes é de 43,8 anos. Ocorre discreto predomínio de mulheres e mulatos, embora haja numerosos pacientes brancos. Dor e sintomas autonômicos parecem expressivos nos pacientes brasileiros com HAM/TSP HTLV-I positivos (Castro-Costa et al., 1994).

2.2.1. QUADRO CLÍNICO

Segundo Greenberg et al., e Osame e McArthur, clinicamente, HAM/TSP é caracterizado pela espasticidade e

hiperreflexia das extremidades inferiores, distúrbios urinários (60% dos casos – Walton e Kaplan, 1993), fraqueza muscular dos membros inferiores e distúrbios sensoriais. A presença de sinais subclínicos neurológicos, dermatológicos ou hematológicos em indivíduos assintomáticos tem sido relatada e indica o início do processo de doença (Jacobson, 1996).

Devido à semelhança clínica com a Esclerose Múltipla, muitos pacientes são erradamente diagnosticados, até que os altos índices de HTLV-I sejam detectados nos exames sorológicos (Walton e Kaplan, 1993).

A doença apresenta uma progressão lenta. Durante a evolução ocorre em geral uma fase de estabilidade com duração de vários anos. Sintomas freqüentes consistem em: fraqueza assimétrica de membros inferiores, lombalgia, incontinência urinária e impotência. O exame neurológico revela paraparesia espástica associada a sinais piramidais como hiperreflexia, reflexo de Babinski, clônus e sinal de Hoffman. Alterações de sensibilidade podem ocorrer, principalmente de predomínio distal, acometendo sensibilidade vibratória ou caracterizada por dor tipo “queimação nos pés”. Lesões do cerebelo, do segundo neurônio motor, do sistema somatossensitivo são

descritas. Existem relatos de neurite óptica e surdez. Em cerca de 10 anos, metade dos pacientes está limitada à cadeira de rodas (Iarc Monographs, 1996).

Alguns estudiosos assumem que os níveis de infecção pelo HTLV-I e infiltrados celulares na lesão, são determinantes na evolução clínica da HAM/TSP. Observações de melhoras espontâneas da paraparesia espástica sugerem que o diagnóstico precoce da patologia resulta em um grande potencial para a recuperação do paciente.

Uma das maiores queixas dos pacientes com HAM/TSP é a incontinência urinária, como consequência da disfunção vesical. A bexiga não existe como uma estrutura independente, mas é parte de um mecanismo reflexo altamente complexo. Na micção normal, há um equilíbrio entre as forças expulsivas e retentoras, de modo que após o adequado esvaziamento da bexiga, não há nenhuma urina residual. O conhecimento desta função esclarece o papel dos mecanismos reflexos na bexiga neurogênica.

As bexigas neurogênicas são classificadas em dois tipos, com base no comprometimento neuronal: neurônio motor superior e inferior. A presença da atividade reflexa na bexiga neurogênica é

consistente com uma lesão do neurônio motor superior, e a ausência da atividade reflexa denota envolvimento do inferior. Sugeriu-se que o reflexo bulbocavernoso seja usado para testar a integridade do arco reflexo sacroespinal, evitando assim trauma ao cone medular e à cauda eqüina. A estimulação da glândula do pênis, da mucosa vesical e uretral, ou do detrusor, produz contração da musculatura do soalho pélvico e do esfíncter anal. A tração de um cateter de demora também serve como estímulo para esse reflexo.

A classificação funcional da bexiga neurogênica pode ser feita da seguinte forma: 1 = bexiga normal; 2 = polaciúria (mais de 6 micções com noctúria); 3 = bexiga com micção imperiosa (dificuldade na contenção); 4 = incontinente (L Cartier et al., 1996).

Em um estudo realizado por Walton e Kaplan, concluiu-se que nas mulheres, os distúrbios urinários iniciam-se junto com a fraqueza de extremidades, enquanto que nos homens iniciam-se somente após cerca de 2 anos. Devido à falha de desenvolvimento de um dispositivo coletor externo para mulheres com bexiga neurogênica, a prevenção de incontinência em mulheres exige atenção especial.

A inervação para a liberação do tônus do esfíncter anal é a mesma que para o esvaziamento da bexiga; a inervação sensitiva para

a apreciação da distensão do intestino terminal é a mesma para a distensão da bexiga. O estímulo para o esvaziamento intestinal é a distensão (Kottke e Lehmann, 1994).

A informação sexual é uma parte tão vital e normal do processo de reabilitação, quanto o fornecimento de outras informações que capacitem o paciente a melhor compreender e adaptar-se a esta situação médica. Por muitos anos, assumiu-se que a incapacidade física deprimia ou eliminava os impulsos sexuais. Esta atitude errônea alimentou uma considerável negligência da função sexual como um componente do processo de reabilitação.

Atualmente as perturbações sexuais são reconhecidas como um complexo assunto para a reabilitação, caracterizando-se por disfunção fisiológica e deficiências sensitivas e motoras, freqüentemente acompanhadas por angústia social e psicológica e uma quantidade maior de centros para cuidados das LME inclui um conselheiro sexual como membro componente da equipe. Muitos centros de reabilitação oferecem programas estruturados para auxiliar os pacientes com o ajustamento sexual (O´Sullivan e Schmitz, 1993).

Oliveira et al., publicaram um artigo em 1998, onde é relatado um caso de HAM/TSP, cuja primeira manifestação foi

insuficiência erétil (IE). O exame neurológico do paciente apresentava somente discreta fraqueza do psoas e aumento dos reflexos patelares. Pacientes com IE de etiologia desconhecida devem ser testados para HTLV-I/II em áreas endêmicas.

O estudo neuropsicológico é um complemento obrigatório do estudo das paraparesias espásticas com a prova de *Wais e Benton*.

Fukushima et al., em seu estudo publicado em 1994, em que tenta estabelecer o envolvimento não só da medula, mas também de outras áreas do sistema nervoso central, concluiu que na escala de Estado Mínimo Mental (*MMS – Mini Mental State*), os pacientes avaliados apresentaram variação entre 26 e 30 (média de 28,8), mas a demência não era óbvia em nenhum paciente. A Avaliação de Demência Clínica (*CDR – Clinical Dementia Rating*) foi de uma amnésia benigna em 36% dos pacientes avaliados.

Outros indícios do envolvimento do nível supraespinal do sistema nervoso central, é que dentre os transtornos motores, além da paraparesia espástica, foi descrita alguma disfunção no território bulbar, como disfagia, disfonia ou disartria (Cartier, 1999), surdez,

atrofia ótica, ptose e alterações pupilares, tremor em mãos e reflexos mandibulares exagerados (Leon-S, 1995).

Foi encontrado envolvimento muscular em 11 pacientes estudados por Gabbai, em 1994, demonstrando que, direta ou indiretamente, o HTLV-I compromete o músculo esquelético.

Os critérios diagnósticos para a HAM/TSP proposto por Osame et al. em 1986, e que foi adotada pela Organização Mundial de Saúde (*WHO – World Health Organization*) em 1989 estão reproduzidos no **ANEXO 1**.

2.2.2. ESPASTICIDADE

A paraparesia espástica pode ser definida como uma incapacidade de direcionar comandos voluntários, exclusivamente para os músculos necessários para o movimento, causando um excesso de ativação de músculos inapropriados, resultando em movimentos associados com severos distúrbios no controle motor.

A capacidade motora dinâmica nos pacientes com paraparesia espástica é severamente comprometida nos movimentos concêntricos, especialmente que exigem alta velocidade. Em

contrapartida, a força voluntária pode estar relativamente bem preservada nos movimentos excêntricos (Knutsson et al., 1997).

As manifestações da espasticidade são reconhecidas clinicamente pela exaltação funcional das atividades reflexas monossinápticas miotáticas. Essas manifestações ocorrem devida lesão do sistema córtico-retículo-espinhal ou justapiramidal e traduzem-se pelo padrão característico de certos grupos musculares: maior responsividade dos músculos ao estiramento e reflexos tendíneos muito aumentados. A espasticidade afeta predominantemente os músculos antigravitacionais, isto é, os flexores dos membros superiores e os extensores dos membros inferiores.

Cartier et al., em um estudo realizado em 1999, concluiu que, em todos os pacientes avaliados (soropositivos e soronegativos para o HTLV) a debilidade muscular das extremidades inferiores foi predominante nos músculos glúteos, flexores de joelho e dorsiflexores do pé, observando-se importante conservação das potências do quadríceps e dos flexores plantares. Nos pacientes com maior déficit da marcha, também se viam comprometidos os músculos antigravitacionais.

Espasticidade ou hipertonia espástica é definida como uma alteração do tônus muscular que compromete a movimentação caracterizada por hiperatividade do reflexo miotático. O estiramento de um músculo de um paciente com espasticidade resulta em contração reflexa muito grande. Essa maior responsividade ao estiramento muscular é resultado de um aumento do ganho do reflexo miotático (Thilmann, 1991) e de redução de seu limiar (Dietz, 1992), e depende da velocidade de estiramento. Toda lesão do sistema nervoso central (SNC) que provoca uma alteração no mecanismo inibitório supra espinhal do reflexo miotático, gera espasticidade (Casalis, 1990; Félix, 2000).

Após a contração muscular reflexa provocada pelo alongamento brusco do músculo e sempre que este estiramento seja mantido, o examinador poderá perceber a diminuição brusca dessa resistência conhecida como “sinal de canivete”, que caracteriza a hipertonia elástica. O sinal de canivete também permite diferenciar a espasticidade de rigidez, pois nesta, a resistência muscular aparece e persiste em qualquer que seja o estiramento e a direção do movimento caracterizando a hipertonia plástica extrapiramidal (Felix, 2000).

A lesão das vias supraespinhais inibitórias causam a hiperatividade dos neurônios gama e é um dos mecanismos geradores da espasticidade. A hiperatividade gama provoca a contração da região polar estriada do fuso neuromuscular, levando ao aumento da sensibilidade das formações anuloespirais e facilitando a descarga frente ao alongamento muscular com a conseguinte contração das fibras musculares extrafusais. A espasticidade é decorrente de um estado de potenciação pré-sináptica dos motoneurônios alfa, que facilita a resposta reflexa miotática perante um estiramento muscular.

Em contrapartida, estudiosos como Delwaide (1985), questionam este mecanismo, sugerindo que a espasticidade é causada pela diminuição da atividade inibitória pré-sináptica dos motoneurônios alfa. Neste caso, devido ao desajuste supra-espinhal, os neurônios internunciais, que exercem uma inibição pré-sináptica sobre as fibras aferentes Ia, estariam insuficientemente ativados, o que causaria a hiperatividade dos motoneurônios alfa.

Os neurônios internunciais inibitórios são os responsáveis também pelo mecanismo de inibição recíproca, que está alterado na espasticidade, e que se traduz pela co-contração agonista-antagonista, que leva a um enrijecimento e lentidão dos movimentos

da região afetada, ou seja, perda da função de inibir o músculo antagonista permitindo a contração simultânea agonista-antagonista.

Adams e Victor, 1989 definem que não só os reflexos tendíneos são patologicamente vigorosos, como também há uma tendência de se disseminarem ou “irradiarem” para outros músculos ou grupos de músculos.

A espasticidade pode ser tanto benéfica como prejudicial para o paciente, uma vez que funcionalmente os espasmos extensores podem ajudar a manter a rigidez do membro na posição ortostática e na marcha, como pode ser prejudicial nas atividades de transferências e autocuidados. A co-contração agonista-antagonista, os espasmos flexores, as alterações visco-elásticas do músculo, clônus e adução excessiva podem também piorar o grau de capacitação funcional do paciente. A hipertonia muscular previne parcialmente a hipotrofia muscular, a desmineralização óssea, edemas de extremidades e trombose venosa profunda. É importante avaliar até que ponto a espasticidade é benéfica para o paciente e quando se torna um fator incapacitante nas ADAPs (atividades de desenvolvimento da autonomia pessoal e social) (Little e Merrit, 1992).

A presença de sinergias, sincinesias, capacidade de contrair um músculo isoladamente, amplitude articular ativa e passiva com movimentos rápidos e lentos e desempenho funcional durante as atividades também devem ser avaliadas (Greve, 1994).

A espasticidade é um fenômeno de difícil mensuração clínica para o seguimento e avaliação de resultados terapêuticos. Kelly e Gautier Smith (1959) escreveram: "...Até agora não foi encontrado nenhum método objetivo de medir a espasticidade e as observações clínicas continuam sendo o melhor método. As medições da amplitude dos movimentos são imprecisas e os registros eletromiográficos mostram muita variação diária. O grau de espasticidade freqüentemente se altera dia a dia." A maioria das classificações se utiliza critérios subjetivos e algumas padronizações têm sido utilizadas para se conseguir avaliações subjetivas.

Os estímulos que podem causar espasticidade são internos ou externos. Estímulos nociceptivos internos, que freqüentemente provocam aumento na espasticidade incluem infecções do trato urinário, cálculos vesicais ou renais, úlceras de pressão, obstipação intestinal, contraturas articulares dolorosas, trombose venosa profunda, e o nível de estresse mental. Estímulos

externos, que são freqüentemente responsáveis por mudanças de tônus incluem temperatura ambiental, estímulos nocivos na pele devido a roupas apertadas, bloqueio ou torção de cateteres, faixas apertadas no reservatório preso à perna, e a posição das partes do corpo.

A espasticidade de origem espinhal ou cerebral produz um tipo de marcha lento e rígido. A maioria dos movimentos espásticos das pernas, parecem vir do quadril, e por causa da fraqueza dos dorsiflexores do tornozelo e aumento do tônus nas pernas, a circundução da perna é necessária, para prevenir o arrastamento dos dedos no chão durante a fase de oscilação da marcha. Quando há uma força adequada, a espasticidade raramente proíbe a deambulação, embora possa torná-la precária. Esta característica altera o tipo de marcha, que geralmente é prontamente reconhecida na clínica. O clínico pode ser surpreendido pelas discrepâncias entre os sinais de espasticidade elicitados quando o paciente encontra-se em supino e o grau de espasticidade aparente quando o paciente anda. Presumivelmente, isto reflete a perda de especificidade na sinergia, o qual pode ter excesso e envolvimento de músculos que normalmente não são incorporados na sinergia, ou

alternativamente, é um mecanismo compensatório para sinergias fracas e inefetivas.

Em indivíduos com pernas espásticas, o padrão da eletroneuromiografia (EMG) da resposta postural automática ajustes posturais antecipatórios e o tipo de marcha, são basicamente preservados, embora haja menos força (escala de déficit), atraso na ativação da musculatura distal e co-contração (Watts e Koller, 1997).

Portanto, a espasticidade é uma manifestação clínica de fácil reconhecimento, porém de difícil quantificação. A sua classificação em leve, moderada e grave é extremamente subjetiva e pode dar diferentes interpretações para diferentes examinadores. Por outro lado, a maioria dos estudos quantitativos que se utilizam recursos de avaliação sofisticada, não têm possibilidade de reprodução em condições clínicas pelo seu grau de complexidade.

Segundo Bohannon e Smith, 1987 e Allison et al., 1996, a Escala Modificada de Ashworth (MAS) é muito usada em pesquisas para avaliar a gravidade da espasticidade muscular, através da medida do tônus muscular (Umphred, 1994).

Figura 2: Escala de Ashworth para classificação da espasticidade

MEDIDA DO GRAU DE HIPERTONIA – Escala de Ashworth - Modificada	
GRAU	DESCRIÇÃO
0	Não há aumento do tônus muscular
1	Sutil aumento no tônus manifestado por agarramento e soltura ou por resistência mínima no final do movimento quando a parte afetada move-se em flexão e extensão
2	Aumento mais acentuado no tônus muscular de um extremo a outro, mas a parte afetada move-se facilmente
3	Aumento considerável do tônus – Movimentação passiva difícil
4	Parte rígida em extensão ou flexão

Fonte: Campos, 2000 (Greve, 1999:353)

A Escala proposta por Lianza, 1995, lança mão de uma graduação baseada no efeito da espasticidade sobre a função, classificando-a em 3 níveis:

Grau 1 : o aumento do tônus é percebida ao exame, porém não interfere na função.

Grau 2 : a espasticidade percebida ao exame interfere com a função.

Grau 3 : o caso em que a espasticidade impede o desempenho de função.

2.2.3. EXAMES DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARES

- a) Exame Neurofisiológico: as alterações eletroneurográficas, como aumento da latência distal com lentidão da velocidade de condução motora proximal (onda F) e distal é uma prova de lesão da mielina. Comprometimento axonal também tem sido relatado. Castillo et al., 1991, demonstraram alterações do potencial evocado somatossensitivo em 86% de 22 pacientes com HAM/TSP. Achados anormais do potencial evocado visual foram documentados em 30% dos casos. Os potenciais evocados visuais, auditivos, componentes espinhais e corticais do potencial somatossensitivo dos MMSS e MMII são freqüentemente anormais, porém sem manifestações clínicas, o que contrasta com as alterações patológicas observadas nos nervos periféricos (Milagres, 1999; Puccione-Sohler, 1998).
- b) Diagnóstico Neurorradiológico: a ressonância nuclear magnética (RNM) da medula espinhal pode ser normal ou demonstrar atrofia no nível torácico. Pequenos sinais sugestivos de desmielinização na proximidade dos ventrículos ou na substância branca dos hemisférios são relatados.
- d) Análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR): pleocitose leve pode ocorrer. Segundo Osame, 1987, cerca de 1% dos linfócitos no sangue

periférico e no LCR apresenta um aspecto atípico semelhante ao encontrado na leucemia de células T do adulto – ATL/L, e denominado *flower cells*. Síntese intratecal de anticorpos ocorre com frequência em pacientes com HAM/TSP. Pela focalização isoelétrica, são demonstrados no LCR e em alguns casos também no soro, presença de banda *IgC* oligoclonal. Uma parte destas imunoglobulinas é dirigida para a proteína p24 do HTLV-I. A síntese intratecal de *IgM* específica para HTLV-I, observada em alguns pacientes, parece representar a fase de replicação ativa do HTLV-I. Anticorpos para as proteínas do *gag* (p19, p24 e p53) e do *env* (gp46 e gp62) do HTLV-I são encontradas no soro e LCR de indivíduos infectados. A avaliação de rotina do LCR permite diferenciar a HAM/TSP de outras condições do sistema nervoso. Clinicamente é impossível diferenciá-la da esclerose múltipla (EM), cujos pacientes apresentam resposta poliviral no sistema nervoso central para sarampo, rubéola e vírus varicela zoster, denominada reação *bystander*, o que não ocorre nos casos de HAM/TSP (Puccione-Sohler, 1998).

e) Imunofenotipagem: os pacientes com HAM/TSP apresentam uma ativação mais intensa do sistema imune em relação aos indivíduos soropositivos assintomáticos. Pacientes com HAM/TSP têm

significativamente maiores níveis de células Cd_8 do que os portadores assintomáticos do HTLV-I. Estes resultados enfatizam o valor prognóstico da mensuração da expansão das células Cd_8 durante o seguimento clínico com o indivíduo infectado (Ureta-Vidal, 2001).

2.2.4. PATOGÊNESE

O mecanismo de patogênese da HAM/TSP não está totalmente esclarecido, apesar de relatos demonstrando a presença do vírus nas células do LCR e da medula espinhal. Com base nesses achados, tem sido sugerido, que a infecção de células gliais pelo HTLV-I, desencadeia uma reação imune citotóxica, com liberação de citocinas como o fator de necrose tumoral, o qual induz à desmielinização. Entretanto a escassez de células gliais infectadas indica que outros fatores devem colaborar para as lesões observadas no sistema nervoso central. O surgimento de um processo auto-imune como resultado da infecção de células T auto-reativas representaria uma hipótese alternativa. Segundo Sonoda et al., 1993, genes de suscetibilidade genética parecem apresentar um importante papel na determinação da resposta imunológica do hospedeiro. HLA-haplótipos específicos têm sido associados a HAM/TSP (Puccione-Sohler, 1998).

In Vitro, o HTLV-I tem a habilidade de imortalizar os linfócitos. Possivelmente, os mecanismos para esta transformação induzida do linfócito pelo HTLV-I, incluem a trans-ativação celular do *IL-2* e dos genes receptores de *IL-2* por uma proteína reguladora (*Tax*), ativação de células oncogênicas como o *c-fos*, regulação do DNA reparando enzimas como a β -polimerase, ou aberrações cromossômicas (Dekaban, Couthart e Franchini, 1996).

A patogenicidade está relacionada ao estado imunitário do hospedeiro, pois em algumas cobaias foi administrado ciclofosfamida com aumento da incidência de paraparesia e diminuição da incidência de tumores.

Os linfócitos T Cd_4 são os maiores reservatórios do vírus e, na hipótese citotóxica, os linfócitos T Cd_4 infectados seriam ativados, migrariam para o SNC e infectariam células locais. Os linfócitos T Cd_8 citotóxicos reconheceriam os antígenos virais nas células locais do SNC infectadas e causariam desmielinização, em outra hipótese denominada auto-imune. A localização de lesões em regiões médias e baixas da medula torácica poderia ser explicada por condições hemodinâmicas de irrigação medular (Milagres, 1999).

2.2.5. NEUROPATOLOGIA

A patologia da HAM/TSP também precisa ser mais bem estudada, mas as primeiras descrições incluíam uma grave degeneração simétrica dos tratos piramidais e colunas posteriores. As vias espinocerebelares e espinotalâmicas são afetadas em alguns casos (Iwasaki em 1990 constatou desmielinização do trato espinotalâmico em autópsias realizadas – em Kakigi, 1992). A perda de células nervosas é evidente na coluna de Clarke e nos cornos anteriores. A desmielinização aparece nas raízes espinhais posteriores e nos nervos óptico e auditivo. Nos casos mais agudos observam-se exsudatos inflamatórios na medula e nas raízes espinhais.

Recentes estudos mostrando descrições patológicas através de material de autópsia da HAM/TSP indicaram que a doença afeta a medula espinhal, predominantemente no nível torácico. Pode haver a perda de mielina e axônios nas colunas: lateral, anterior e posterior. Estas lesões estão associadas com a infiltração linfocitária perivascular e parenquimal com a presença de macrófagos espumosos, proliferação de astrócitos e glioses fibrilares. Ocorre desmielinização perivascular, com fibrose proeminente leptomeníngea e perivascular muito extensa na região torácica. Similar aos resultados

obtidos das amostras da autópsia, a biópsia do paciente com HAM/TSP mostrou inflamação no parênquima e na leptomeninge.

Análises imunoquímicas de material do sistema nervoso central da HAM/TSP revelaram informações importantes os quais podem estar diretamente relacionadas com a patogênese dessa doença. A predominância de células inflamatórias observadas nas amostras de autópsia da medula espinhal tem o fenótipo de células T Cd_8^+ . Segundo Bhigjee et al e Kubota et al, estas células inflamatórias Cd_8^+ têm mostrado correlação com o tempo de duração da doença. Entre 2 e 4 anos de duração da doença, existe uma distribuição igualada entre as células Cd_8^+ e Cd_4^+ ; depois de 10 anos da doença, ocorre um aumento maior que 95% da Cd_8^+ (Jacobson, 1996).

Enquanto a maioria das lesões na HAM/TSP localiza-se na medula espinhal torácica, outras lesões no sistema nervoso central têm sido demonstradas por Tomografia Computadorizada, Ressonância Nuclear Magnética e estudos eletrofisiológicos (potencial evocado visual, potencial evocado somatossensitivo, potencial evocado auditivo, do tronco cerebral). Estudos patológicos demonstraram infiltração perivascular de células mononucleares na substância branca da ponte, mesencéfalo, cérebro, tálamo e cerebelo, e também da

substância branca da ponte, mesencéfalo, cérebro, tálamo e cerebelo, e também da substância branca cerebral periventricular (Fukushima, 1994; Milagres, 1999).

2.2.6. TRATAMENTO

O tratamento foi realizado em esquema de administração de altas doses de metil-prednisolona (1g ao dia, por três dias), mensalmente, por no mínimo seis meses.

O mecanismo de ação da metil-prednisolona e dos corticosteróides em geral é semelhante ao cortisol que é um hormônio esteroide, normalmente secretado pelo córtex da glândula adrenal em resposta ao ACTH. Sua ação é estabelecida após ligação com receptores nucleares que então ativam a cromatina para regular a expressão do gene, produzindo efeitos através do organismo.

O tratamento prolongado com corticosteróides sistêmicos causa uma variedade de efeitos adversos que podem comprometer a qualidade de vida, porém não são críticos (NAKAGAWA et al, 1996). Os pacientes foram informados que, entre outros, os efeitos colaterais mais comuns são a insônia, labilidade emocional, ganho de peso,

fraqueza muscular, poliúria, cálculos renais, diabetes mellitus, supressão dos hormônios sexuais, amenorréia ocasional em mulheres, candidíase e infecções oportunistas, osteoporose com fraturas, ou necrose asséptica dos ossos, particularmente dos arcos costais e manifestações tardias. Os pacientes foram rotineiramente reavaliados clínica e laboratorialmente, com o objetivo de prevenção destes efeitos.

As características clínicas a serem avaliadas no grupo de pacientes que receberam o tratamento e no grupo controle foram, segundo DUNCAN et al: 1- Disfunção esfinteriana, 2-dor e parestesias, 3- espasticidade, 4- paresias e paralisias (piramidais), 5- sensibilidade (à picada de agulha). Foi solicitado para que todos os pacientes realizassem fisioterapia motora sob orientação semanal. Na seleção destes pacientes com HAM/TSP para o tratamento foram consideradas as idades, o sexo, a severidade da doença e complicações que podem comprometer a qualidade de vida, como em NAKAGAWA et al, 1996.

Em 1987 OSAME e colaboradores observaram que mais de 50% dos pacientes com diagnóstico de HAM/TSP tiveram boa resposta ao tratamento com corticosteróides.

DUNCAN & RUDGE (1990), relataram que à curto prazo há benefícios para o paciente com HAM/TSP, porém que os efeitos da metilprednisolona são limitados. A análise destes autores foi restrita à uma série de nove pacientes, sendo estes submetidos a uma única pulsoterapia.

KIRA et al. em 1991, realizaram estudo em que aplicaram elevadas concentrações de corticosteróides em esquema de pulsoterapia em pacientes portadores de HAM/TSP e notaram uma estabilização temporária das mielopatias, porém não observaram alterações em relação a sua evolução crônica.

ARAÚJO et al publicaram em 1993 uma série de 23 casos de pacientes portadores de HAM/TSP, tratados com metil-prednisolona e obtiveram algum benefício apenas naqueles que apresentavam menor tempo de evolução da doença.

Em 1996 NAKAGAWA et al apresentou um seguimento terapêutico de duzentos pacientes com HAM/TSP, acompanhados por sete anos. Estes pacientes foram subdivididos em grupos com diferentes modalidades de tratamento: prednisona oral, hidrocortisona, plasmaferese (linfocitofereze), injeção intratecal de hidrocortisona, altas doses de metil-prednisolona intravenosa,

interferon-alfa, azatioprina, altas doses de vitamina C, eritromicina, sulfasalazina, mizobirina, fosfomicina e tiriotropina. Os autores concluíram que em detrimento de alguns efeitos colaterais não críticos, os tratamentos com terapia imunomoduladora podem ter algum efeito benéfico na HAM/TSP, e a função destes agentes é relatada na fisiopatologia da doença.

2.2.6.1. TRATAMENTO DOS DISTÚRBIOS ESFINCTERIANOS

Em um estudo realizado por Walton e Kaplan, concluiu-se que nas mulheres, os distúrbios urinários iniciam-se junto com a fraqueza de extremidades, enquanto que nos homens, iniciam-se somente após cerca de 2 anos. Devido à falha de desenvolvimento de um dispositivo coletor externo para mulheres com bexiga neurogênica, a prevenção de incontinência em mulheres exige atenção especial, e podem ser usadas terapias com exercícios ativos e ativos assistidos com enfoque na musculatura da região pélvica. As seguintes manobras são propostas na literatura:

- ⇒ Credê: percussão intermitente e ritmada da região suprapélvica. Com o tempo, o organismo se adapta ao estímulo, respondendo melhor a ele;

- ⇒ Prensa: compressão manual sobre a bexiga, aumentando a pressão vesical; e
- ⇒ Valsava: através da inspiração forçada e retenção do ar, ocorre o aumento da pressão abdominal e assim, compressão das vísceras e bexiga.

O paciente deverá ser orientado a executar os exercícios em casa, e quando houver necessidade, a fazer cateterização permanentemente, ou de modo intermitente.

2.2.6.2. TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO

Por ser uma doença de acometimento progressivo e lento, e sem perspectiva de tratamento definitivo, é necessária a abordagem por uma equipe interdisciplinar coordenada, para que sejam atendidos problemas distintos, e o curso, em alguns aspectos, imprevisível desta incapacidade neurológica crônica. Os profissionais precisam manter uma atitude positiva e solícita, para o tratamento de problemas complexos e freqüentemente multifacetados.

As metas em longo prazo de um programa de fisioterapia poderiam ser as seguintes:

1. Melhorar o estado dos sintomas neurológicos detectados à apresentação.

2. Melhorar ou manter o nível ótimo de funcionamento físico e psicológico.
3. Impedir ou retardar o desenvolvimento de complicações secundárias.

Segundo a ONU, o objetivo da cinesioterapia na espasticidade é principalmente evitar deformidades, manter a amplitude articular, proporcionar melhor equilíbrio muscular entre agonistas e antagonistas, alcançar e melhorar as funções do paciente, além de torná-lo independente nas atividades de desenvolvimento da autonomia pessoal e social, ADAPS.

Há um alto índice de queixas quanto à fraqueza muscular, principalmente em membros inferiores, isto por causa da ação da espasticidade. O tônus muscular e padrões motores anormais podem ser adequados, através do uso de uma série de abordagens de tratamentos fisioterapêuticos. São, dentre outras, o uso de modalidades físicas (manobras e posturas de relaxamento e facilitação neuromuscular por causa de sua ênfase nos movimentos diagonais, que evitam o cansaço precoce), exercícios terapêuticos tanto em solo, como na água, através da hidroterapia, posicionamento, uso de recursos auxiliares como bolas terapêuticas, rolos, theraband,

pranchas de equilíbrio e equipamentos de eletrotermoterapia e mecanoterapia, ou qualquer combinação desses itens.

O diagnóstico precoce da HAM/TSP é importante para retardar a progressão da doença. Os pacientes com a enfermidade mais avançada provavelmente não vão ser beneficiados pelo tratamento antiinflamatório ou retroviral (Carod-Artal et al., 2000). Vários estudos sobre tratamento medicamentoso chegaram às mesmas conclusões, porém não encontramos nenhum estudo analisando o resultado de tratamentos fisioterapêuticos, nem em fase precoce, nem em fase avançada, e acreditamos que seja extremamente benéfico para os pacientes.

Portanto exercícios terapêuticos iniciados precocemente no curso da doença, e continuados pelas sessões regularmente marcadas, podem ajudar o paciente a manter a mobilidade e suas funções de modo efetivo. Além disso, Casalis (1997), Kottke e Lehmann (1994) e Merrit (1997), defendem que o uso de drogas para controlar a espasticidade é indicado somente quando não há melhora unicamente com cinesioterapia, ou como coadjuvante desse, bem como, e principalmente, quando esta hipertonia é generalizada, dificultando ou impedindo a função, tendo como fatores indesejados a

necessidade constante do aumento da dosagem e os efeitos colaterais.

Outra constatação importante do nosso trabalho é a queixa sobre cansaço, principalmente em atividades que necessitam de maior gasto energético como subir escadas. As atividades funcionais devem sempre ser enfatizadas e serem consideradas situações diversas como horário que o paciente toma os medicamentos, os efeitos colaterais destes, mudanças de tempo e situações de estresse.

Pease (1998) sugere que a estimulação elétrica funcional (FES) pode modular a espasticidade em pacientes com lesão na medula espinhal. Melhora da função motora após estimulação elétrica, foi relatada pelo fortalecimento do músculo espástico, e inibição do antagonista, associado a exercícios terapêuticos de fortalecimento, resistidos, de condicionamento aeróbico e natação, e administração de medicamentos para controle da espasticidade.

Segundo Greve et al. (1992), a estimulação funcional é uma corrente capaz de produzir uma contração útil em músculos paralisados, promovendo um ganho funcional. O estímulo elétrico é realizado no nervo e pode ser aferente ou eferente. Na estimulação

aferente o estímulo que passa pela medula espinhal e via reflexa causa a contração muscular. Na eferente, o estímulo é dado no nervo, que provoca despolarização da placa motora e contração muscular. A condição necessária para o uso da estimulação funcional é a integridade do neurônio motor inferior. Nos pacientes espásticos, pode propiciar fortalecimento muscular, ortostatismo e locomoção recíproca, através da estimulação eferente no quadríceps, através do qual se consegue o ortostatismo e da estimulação aferente do nervo fibular, que via reflexa medular, promove a tríplice flexão dos membros inferiores.

O´Sullivan (1993), defende que a estimulação elétrica funcional tem sido usada na redução da espasticidade e do clônus, pela utilização de mecanismos de inibição recíproca. Visto que o clônus do tornozelo é um problema comum para pacientes que andam, a estimulação fibular pode ser uma efetiva medida para a melhora das funções. Relações recíprocas intersegmentares e arcos reflexos intactos são pré-requisitos para o uso deste tipo de terapia.

Em seu estudo, publicado em 1994, Kerrigan realizou análises laboratoriais da marcha, incluindo mensurações eletromiográficas, cinemáticas, cinética e dinâmica, que

demonstraram que o quadríceps não era ativado de forma apropriada, como esperado e sugere que, ao contrário, a flexão reduzida do joelho era secundária à fraqueza dinâmica do flexor plantar do tornozelo. Uma modificação na órtese tornozelo-pé e exercícios específicos de fortalecimento do flexor plantar do tornozelo foram, então, prescritos e resultaram em melhoras cinemáticas e cinéticas nas análises subseqüentes da marcha e um sentimento subjetivo do paciente de que a marcha estava melhor.

Portanto, para a avaliação dos pacientes, os estudos eletromiográficos não apresentaram alterações, por outro lado, alguns autores como O'Sullivan demonstrou que terapias com eletroestimulação apresentam resultados positivos e poderia ser uma das técnicas fisioterapêuticas utilizadas em pacientes portadores da HAM/TSP.

A hidroterapia pode favorecer a adequação do tônus dos pacientes portadores de HAM/TSP, pelos efeitos benéficos da água: fornecer apoio, aquecimento e diminuição dos efeitos da gravidade. O apoio facilita o alongamento dos grupos musculares maiores, e ajuda a conseguir movimento. O aquecimento tem efeito relaxante. A diminuição dos efeitos da gravidade, torna a água um

ambiente que permite confiança e liberdade de movimentos, raras vezes atingida em outros meios. Ademais, a imersão em água pode ampliar o tratamento do paciente, apresentando benefícios terapêuticos, psicológicos e sociais.

Portanto, a hidroterapia pode ser um importante coadjuvante no tratamento dos portadores de HAM/TSP, pelos efeitos benéficos verificados acima. Além disso, como já sabemos, a transmissão do vírus não ocorre no ambiente das piscinas terapêuticas.

Constatamos em nosso estudo, que o ideal é que as sessões fisioterapêuticas sejam realizadas duas vezes por semana, já que a maioria dos pacientes (66,7%), o fez nesta periodicidade. Quanto aos que realizaram as sessões três vezes por semana, ou relataram piora ou indiferença, concluímos também que a escolha do tipo de terapia também é importante. Uma vez que a maioria, relatou melhora, porém alguns pacientes (7,1%) relataram que, esta melhora depende do terapeuta e/ou da técnica utilizada, e outros (14,3%) relataram piora.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do tratamento com corticoesteróides nos pacientes com diagnóstico precoce (até três anos) de mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Verificar a eficácia terapêutica do uso da metil-prednisolona por seis meses, em pacientes portadores recentes de HAM/TSP, em relação a manutenção do grau de incapacidade, após 24 meses do início do tratamento .

3.2.2. Verificar se há influência da fisioterapia na manutenção do grau de incapacidade.

A hipótese a ser testada é a de que a metil-prednisolona sob a forma de pulsoterapia, estabiliza, por tempo prolongado, o grau de incapacidade dos pacientes portadores de HAM/TSP.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Pacientes

Os pacientes estudados nesta investigação foram recrutados entre os portadores de HAM/TSP, atendidos no ambulatório de neurologia do HCFMUSP, no período de julho de 1999 a março de 2001.

4.1.1. Critérios de Inclusão: Pacientes com diagnóstico estabelecido de HAM/TSP, pela OMS [ANEXO 1], cujos sintomas se iniciaram há menos de três anos, sem contra indicação clínico-laboratorial para uso de corticóides, que se dispusessem a comparecer ao ambulatório a cada três meses e que concordassem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido [ANEXO2].

4.1.2. Critérios de Exclusão: Pacientes com HAM/TSP, cujos sintomas se iniciaram há mais de 3 anos; com contra-indicação

clínico-laboratorial para uso de corticosteróides; portadores de co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, de tuberculose, hipertensão arterial não controlável ou diabetes; em uso de interferon alfa; portadores de outras doenças neurológicas; ou que não concordassem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2 Métodos

Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: um para receber a medicação proposta e outro grupo controle. O critério utilizado para a aleatorização foi: número ímpar do registro do paciente no hospital, grupo controle; número par, grupo experimental. Todos os pacientes, de ambos os grupos utilizavam os mesmos medicamentos sintomáticos: amitriptilina como analgésico e baclofen, como miorrelaxante.

Os pacientes eram submetidos a exames clínicos e laboratoriais (hemograma, bioquímica de sangue, protoparasitológico de fezes e teste tuberculínico - PPD)

Os pacientes do grupo experimental (grupo 1), foram submetidos à pulsoterapia endovenosa mensal de 3 dias com metil-

prednisolona, na dosagem de um grama, diluída em 500 mL de soro glicosado, gota a gota, durante duas horas, com controle da pressão arterial, em ambiente de hospital – dia. Foram realizadas seis sessões de pulsoterapia para cada paciente.

Tanto os pacientes do grupo 1 como do grupo controle (grupo 2) eram submetidos, por ocasião do primeiro atendimento, a exame neurológico completo e classificados quanto ao seu estágio de incapacidade, por meio do uso das escalas de Nakagawa-Osame [ANEXO 3] e de Kurtzke [ANEXO 4]. A classificação do grau de incapacidade era repetida a cada quatro meses, aproximadamente, realizada pelo mesmo profissional, fisioterapeuta, que desconhecia a condição do paciente ser do grupo experimental ou do grupo controle. Este procedimento foi adotado para evitar viés de aferição.

Figura 3 – delineamento do estudo

Os pacientes dos dois grupos receberam orientação especializada para fisioterapia e aspectos psicológicos relativos à doença, além de receberem relatórios médicos periódicos para serem apresentados aos órgãos públicos, com a finalidade de obter apoio financeiro para aposentadoria e transporte coletivo.

O tipo de estudo realizado é classificado como um ensaio clínico controlado, randomizado, aberto.

Para calcular a eficácia do tratamento com metilprednisolona foi verificada a incidência de pacientes que se mantiveram no mesmo grau de incapacidade, após vinte e quatro meses de acompanhamento, em cada grupo do estudo. A eficácia do tratamento foi avaliada pela razão entre a incidência de estabilização no grupo experimental e aquela detectada no grupo controle. A

significância estatística foi determinada pelo intervalo de confiança de 95% no programa EPI-INFO 2000, versão 1.0.

Para avaliar a influência da fisioterapia, utilizou-se da observação de que alguns pacientes de fato seguiram a orientação da fisioterapeuta que aplicava um protocolo [ANEXO 5], tanto no grupo experimental como no grupo controle. Essa constatação era realizada por ocasião das consultas, por meio de informação solicitada em questionário específico. Assim, identificou-se os pacientes que realizaram assiduamente fisioterapia assistida por profissionais de diferentes instituições em função da sua possibilidade de acesso. Foram comparados esses pacientes com os que não realizaram fisioterapia, quanto à manutenção ou piora do grau de incapacidade. As medidas de associação foram determinadas da mesma maneira que as de avaliação da pulsoterapia.

Figura 4 – relação dos 13 pacientes do grupo experimental (grupo1), submetidos ao tratamento com metil-prednisolona em pulsoterapia mensal.

GRUPO 1 – PULSADOS						
N.	Pacientes	Reg HC	Sex	Id.	Osame	Kurtzke
1	S. L. B	3026444A	F	59	0	1

2	M. L. A. S.	3042038B	F	51	2	2
3	L. R. S.	3246691J	M	39	4	4
4	M. N.C.	3358564H	F	43	0	0
5	Z. S. A.	3095442J	F	43	4	3
6	E. P. S.	2106069H	F	45	6	6
7	A. C. N. C.	3314793C	F	59	1	1
8	A. E.F. C.	2984091A	F	47	4	3
9	L. M. C.	13515658F	F	20	5	6
10	J. V. C.	3091308G	M	54	3	2
11	H. F. S.	3189502H	M	51	0	2
12	G. B. S.	2509787J	M	37	2	2
13	D. S. M.	3223368G	F	33	4	2

Figura 5 – relação dos 13 pacientes do grupo controle (grupo2), não submetidos ao tratamento com metil-prednisolona em pulsoterapia mensal.

GRUPO 2 - NÃO PULSADOS

N.	Pacientes	Reg HC	Sex	Id.	Osame	Kurtzke
1	B. E. S.	13440382G	F	63	5	6
2	D.S. R. S.	3160321B	F	58	0	1
3	O. B. L.	3027109D	M	29	1	2
4	L. R. F.	2931528G	F	42	6	6
5	M. S. B.	2465100A	F	45	5	6
6	D. N. S.	3341473G	F	47	1	1
7	A. M. S.	4000099I	F	48	5	6
8	C. A. S. S.	3104943H	F	47	3	1
9	A. L. S. F.	13526765B	F	35	4	3
10	J. S. A.	13545609D	M	53	3	3
11	W. B.	2896286D	M	51	5	6
12	V. S.	3122038G	M	51	3	3
13	M. P. S.	13533323H	F	37	4	3

Figura 6 – Aspectos clínicos dos grupos 1 e 2 (experimental e controle)

N.	Nome	Profissão	Bexiga	Intest.	Patelar	Babinski	Marcha	Correr	Escadas
1	S.L.B	Artesã	normal	normal	++D	++D	normal	ok	ok
2	M.L.A S	Copeira	normal	pouc obst	+BIL	+BIL	Eapástica	não	apoio
3	L.R.S	Ass.Adm	retenção	obstipado	++++BIL	++++BIL	Espástica	não	apoio
4	M.N.C	Aux.Escrit.	normal	obstipado	+++BIL	normal	normal	OK	OK
5	Z.S.A	Dona de casa	urg.moderada	obstipado	++BIL	++BIL	normal	não	devagar
6	E.P.S	Aposentada	neurogênica	obstipado	+++BIL	+BIL	Esp.leve	não	não
7	ACNC	Dona de casa	pouco retenç	obstipado	+BIL	++BIL	normal	não	OK
8	AEFC	Aposentada	gde urgência	pouc.obst	++++BIL	++++D++++E	Esp.méd.	não	apoio
9	L.M.C	Estudante	neurogênica	obstipado	+++BIL	++BIL	espástica	não	apoio
10	J.V.C.	Aposentado	neurogênica	obstipado	+++BIL	normal	Esp.leve	não	difícil

11	H.F.S.	motorista	neurogênica	obstipado	++BIL	+BIL	normal	OK	OK
12	G.B.S	Aux.limpeza	neur.grave	obstipado	+++BIL	+BIL	normal	não	difícil
13	D.S.M	Dona de casa	normal	normal	++BIL	normal	Esp.leve	não	apoio
14	BES	Aposentada	urgência	normal	+BIL	++BIL	cautelosa	não	apoio
15	D.S.R.S	Dona de casa	normal	normal	normal	normal	normal	OK	OK
16	O.B.L.	Processador	normal	normal	+++BIL	+BIL	Pouca fl.	pouco	ok
17	L.R.F.	Téc.labor	Pouco neurog	obstipado	+++BIL	+++BIL	braços	não	não
18	M.S.B	Manicure	neurogênica	obstipado	+++BIL	+++BIL	c/apoio	não	apoio
19	D.N.S.	Comerciante	retenção	normal	+BIL	normal	normal	não	OK
20	AMS	Aposentada	urgência	obstipado	+++BIL	+++BIL	bengala	não	devagar
21	C.A.S.S	Aposentada	neurogênica	obstipado	++BIL	+++BIL	normal	não	OK
22	A.L.S.F	Doméstica	neurogênica	obstipado	+++BIL	normal	Espástica	não	apoio
23	J.S.A	Mestre obras	neur.leve	obstipado	++++BIL	++++BIL	Esp.leve	não	apoio
24	W.B.	aux. escritór	normal	normal	+++BIL	+BIL	bengala	não	difícil
25	V.S.	Aposentado	neur.leve	normal	++BIL	++++D++E	Espástica	não	apoio
26	M.P.S.	Dona de casa	neurogênica	obstipado	++BIL	normal	Esp.méd	não	apoio

Figura 7 – distribuição dos pacientes dos grupos experimental e controle quanto ao sexo.

Figura 8 – distribuição dos grupos experimental e controle quanto á idade.

4.2.1. Análise estatística

- Foram utilizados métodos não paramétricos para avaliação dos dados;
- Os dados estocásticos foram analisados pela mediana, amplitude dos dados e “out-liers”;
- O teste de Wilcoxon foi aplicado para avaliar os dados utilizando o teste de Mann-Whitney para agrupar o conjunto de pacientes tratados e o grupo controle e interrelacioná-los.

Figura 9 – distribuição dos pacientes do grupo submetido ao tratamento quanto ao grau de incapacidade (escalas de Nakagawa-Osame e Kurtzke).

Figura 10 – distribuição dos pacientes do grupo que não foi submetido ao tratamento quanto ao grau de incapacidade (escalas de Nakagawa-Osame e Kurtzke).

Tabela 1 – distribuição dos pacientes dos grupos experimental e controle quanto ao grau de incapacidade nas escalas de Nakagawa-Osame e Kurtzke; e quanto á realização de fisioterapia de forma adequada ou inadequada.

Número	Tratamento	Osame	Osame	Osame	Kurtzke	Kurtzke	Kurtzke	Fisio
Patient	S=1/N=0	In	m	fin	in	M	fin	Adeq=1/inadeq=0
1	1	1	4	2	1	3	3	1
2	1	2	1	1	2	3	3	1
3	1	4	4	4	4	4	5	1
4	1	1	1	1	1	3	1	1
5	1	4	4	4	3	3	3	1
6	1	6	6	7	6	6	7	0
7	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	4	4	4	3	4	5	1
9	1	5	6	6	6	6	6	1
10	1	3	3	4	2	3	5	0
11	1	1	1	1	2	2	1	0
12	1	2	2	2	2	3	3	0
13	1	4	4	4	2	2	2	0
14	0	3	5	5	3	6	6	0
15	0	1	1	1	1	1	1	1
16	0	1	1	1	2	1	1	0
17	0	5	6	6	6	6	6	0
18	0	5	5	5	6	6	6	1
19	0	1	1	1	1	1	1	1
20	0	5	5	5	6	6	6	0
21	0	3	3	3	3	3	3	1
22	0	4	4	5	3	3	5	0
23	0	3	4	4	3	3	5	0
24	0	5	5	5	6	6	6	1
25	0	3	4	4	3	3	5	0
26	0	4	4	4	3	3	3	1

5. Resultados

Observamos que não há diferença na manutenção do grau de incapacidade, entre o grupo experimental (grupo1) e o grupo controle (grupo 2).

Os grupos subdivididos entre os que fizeram fisioterapia, e os que não fizeram, independente de terem ou não sido submetidos à pulsoterapia, apresentaram os seguintes resultados, após aplicado o programa de domínio público EPI – INFO 2000, versão 1.0:

- Risco relativo (RR) igual a 0,5, portanto a fisioterapia foi um fator de proteção.
- Intervalo de confiança para 95% foi de 0,18 – 1,37.
- Qui-quadrado (Yates, corrigido) = 0,28, mostram que a diferença não foi estatisticamente significativa.

Figura 11 – Evolução temporal do grau de incapacidade dos pacientes dos grupos experimental e controle distribuídos entre os grupos que realizaram fisioterapia e àqueles que não o fizeram.

Figura 12 - Evolução temporal do grau de incapacidade dos pacientes dos grupos experimental e controle distribuídos no grupo que realizou fisioterapia.

Figura 13 - Evolução temporal do grau de incapacidade dos pacientes dos grupos experimental e controle distribuídos no grupo que não realizou fisioterapia.

obs: Os limites da figura representam os percentis 25 e 75. A linha horizontal representa a mediana; e as extremidades superior e inferior das linhas externas verticais representam o maior e o menor valor encontrado.

Figura 14 – medianas encontradas após aplicação de teste estatístico entre as diferenças de “scores” (graus de incapacidade).

Mann-Whitney para as diferenças entre o score final e o inicial	p=0.0154
,=24 meses	
Mann-Whitney para o score final	p=0.1688

Figura 15 – distribuição das medianas dos graus de incapacidade em relação às avaliações inicial e final dos grupos de pacientes que realizou fisioterapia e do que não o fez.

Medianas (Escores da Escala de Incapacidade de Nakagawa-Osame) X Avaliações dos Pacientes

6. Discussão

6.1. Sobre o ensaio clínico

HAM/TSP é uma mielopatia lentamente progressiva que ocorre em portadores do HTLV-1. Diversos autores como Kajiyama *et al* (1986), Bartholomew *et al* (1986), Spina-França *et al* (1990), Kuroda *et al* (1991), Izumo *et al* (1996), Gasmi *et al* (1997), Domingues *et al* (1997) e mais recentemente Casseb & Penalva-de-Oliveira (2000) e Osame (2002), concordam que embora a patogênese da HAM/TSP não está elucidada definitivamente, seus estudos demonstram que há envolvimento do sistema imune. Resultados destes estudos inferem

que a HAM/TSP é associada a múltiplos fenômenos imunológicos anormais.

Há evidências, que o desenvolvimento da HAM/TSP deva ser dependente do perfil de citocinas produzidas pelo hospedeiro infectado com o HTLV-1, em decorrência de fatores ainda não totalmente elucidados como a carga viral e HLA dependentes (Kitze & Usuku, 2002). Desde que os linfócitos CD4 são os maiores reservatórios para o HTLV-1, há três hipóteses que envolvem a ação das células CD4 direta ou indiretamente na patogênese da HAM/TSP : *hipótese citotóxica* – linfócitos CD4 infectados seriam ativados, migrariam para o SNC e infectariam células locais. Linfócitos CD8 citotóxicos reconheceriam os antígenos virais nas células do SNC infectadas e causariam a desmielinização; *hipótese autoimune* – Células T CD4 infectadas fariam reação cruzada com antígenos do SNC, causando resposta imune específica e desmielinização; *hipótese com resposta imune inespecífica* – a presença de IFN- γ , secretado por linfócitos T CD4 infectados pelo HTLV-1, induziria a micróglia a secretar citocinas, como TNF- α e outras, que destruiriam a mielina (Milagres, 1999), (Jacobson et al, 2002), (Barmak et al,2002).

Estudos de revisões e pesquisas recentes, tem demonstrado que linfócitos infectados pelo HTLV-1 produzem citocinas séricas como IFN- γ , TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-12, GM-CSF. Nos portadores de HAM/TSP há predomínio de IFN- γ , TNF- α , IL-1 e IL-12, configurando perfil celular Th1 de produção de citocinas (Ochi et al, 2001), (Kubota et al, 2003), (Tomaru et al, 2003).

A partir da premissas descritas nos parágrafos anteriores decidimos testar o tratamento com um tipo de imunomodulador (corticosteróide) e realizar avaliações por um longo período de tempo, considerando a característica insidiosa da HAM/TSP.

A escolha do corticosteróide foi determinada por ser uma droga que vem sendo utilizada e aceita como tratamento de escolha nas mielopatias, em particular na HAM/TSP. Ademais apresenta riscos mínimos e reversíveis de efeitos colaterais, além de perfis farmacocinético e farmacodinâmico extensamente estudados e conhecidos.

Nosso objetivo era estabilizar o grau de incapacidade dos pacientes do grupo tratado, evitando a progressão da doença, porém ainda nos faltava uma metodologia para as avaliações.

Os pacientes de nossa amostra tinham evidências clínicas radiológicas e sorológicas de HAM/TSP. Segundo o estudo de Izumo, Osame, Nakagawa et al (1996), a disfunção motora é a base mais importante da avaliação. Portanto nossos instrumentos para estabelecer a metodologia para as avaliações foram o escore de incapacidade motora de Osame ou também denominada escala de incapacidade de Osame (anexo 3) e a escala de incapacidade de Kurtzke (anexo 4). Com o exposto acima neste parágrafo definimos nosso material e método e iniciamos esta pesquisa.

Já na revisão da literatura para o presente trabalho, observamos que não havia estudos controlados descritos na literatura descrevendo o uso de metil-prednisolona ou mesmo os benefícios da fisioterapia para o tratamento dos pacientes que desenvolviam a mielopatia associada ao HTLV-1.

Alguns autores como Osame (1987), Duncam e Rudge (1990), Kira *et al* (1991) e Araújo *et al* (1993), publicaram séries de casos com amostras relativamente pequenas de pacientes portadores de HAM/TSP, tratados com corticosteróides e acompanhados por períodos de no máximo seis meses. Estes autores em geral sugeriam

que os corticosteróides poderiam oferecer benefícios nas fases iniciais da doença.

Nakagawa *et al* (1996), realizou uma revisão sistemática com duzentos pacientes tratados, porém com diversas modalidades de imunomoduladores, sendo a amostra de pacientes que receberam metil-prednisolona de 10 pacientes, dos quais apenas 30% apresentaram uma resposta moderada a excelente em curto prazo.

Os resultados do presente estudo revelaram que não há benefícios com o uso da metil-prednisolona para a manutenção do grau de incapacidade dos pacientes portadores de HAM/TSP, quando observados e classificados periodicamente por 24 meses. Sob este aspecto já havia uma tendência na literatura especializada em não aceitar a pulsoterapia com metil-prednisolona como tratamento definitivo da HAM/TSP. Nossa pesquisa confirmou esta hipótese, com a proposta de controle da maioria das variáveis.

6.2. Sobre a fisioterapia

Este estudo não foi inicialmente planejado para avaliar o efeito da fisioterapia. Porém, durante a sua realização, verificou-se que ela parecia ter influência no grau de incapacidade, fato analisado

e confirmado. Comparou-se os aspectos fisioterapêuticos com os trabalhos de Kerrigan (1994). Portanto a fisioterapia foi um fator de proteção para a estabilidade do grau de incapacidade, porém o número de pacientes não foi suficientemente grande para que a diferença fosse estatisticamente significativa.

7. Conclusões

I. Não há diferença na manutenção do grau de incapacidade entre os portadores de HAM/TSP submetidos a pulsoterapia com metilprednisolona e aqueles com a doença, que não receberam este tipo de tratamento.

II. A fisioterapia foi um fator de proteção para a estabilidade do grau de incapacidade entre os portadores de HAM/TSP.

8. Anexos

ANEXO 1

Diagnóstico de HAM/TSP segundo recomendações da OMS, 1989.

Principais manifestações neurológicas

- Paraparesia espástica crônica, a qual progride lentamente, algumas vezes permanece estável após progressão inicial.
- Fraqueza de membros inferiores, de predomínio proximal.
- Distúrbio da bexiga é geralmente um aspecto inicial, enquanto a constipação ocorre mais tardiamente; impotência ou diminuição da libido é comum.
- Sintomas sensitivos como sensação de formigamento, queimação, etc, são mais proeminentes do que os sinais físicos objetivos.
- Dor lombar com irradiação para as pernas é comum.
- Sensação de vibração é freqüentemente prejudicada, enquanto a propriocepção está menos afetada.
- Hiperreflexia de membros inferiores com clônus e sinal de Babinski.
- Reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes.

Achados neurológicos menos freqüentes

- Sinais cerebelares; atrofia óptica; surdez; nistagmo; outros déficits de nervos cranianos; tremor de mãos; ausência ou diminuição do reflexo Aquileu.
- Convulsões, disfunção cognitiva, demência ou alteração da consciência são manifestações raras.

Outras manifestações neurológicas, as quais podem estar associadas com PET/MAH

- Atrofia muscular; fasciculações (raro); polimiosite, neuropatia periférica; polirradiculoneurite; neuropatia craniana; meningite; encefalopatia.

Manifestações sistêmicas não neurológicas, as quais podem estar associadas com PET/MAH:

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

Diagnóstico laboratorial

- Presença de anticorpos anti-HTLV-I ou antígenos no sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR).
- LCR pode mostrar leve pleocitose.
- Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou LCR.
- Aumento leve ou moderado de proteínas pode estar presente no LCR.
- Isolamento viral quando possível do sangue e/ou do LCR.

Fonte: Höllsberg, 1996, 202; Puccione-Sohler, 1998, 1

ANEXO 2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ☐ SEX ☐

M F

DATA NASCIMENTO:...../...../.....

ENDEREÇO.....**Nº**

.....**APTO:**.....

BAIRRO:

.....**CIDADE**.....

CEP.....**TELEFONE:**.....**DDD**

(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....**SEXO:** M ☐ F ☐

DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....

ENDEREÇO:.....

.....**Nº**.....**APTO.:**.....

BAIRRO:.....**CIDADE**.....

CEP:.....**TELEFONE:**(.....).....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Estudo Prospectivo do Tratamento de Pacientes com Mielopatia Associada ao HTLV-1 / Paraparesia Espástica Tropical.

2. PESQUISADOR: Carlos Bernardo Tauil
CARGO/FUNÇÃO: Médico / Pós-Graduando
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N° 86.992
UNIDADE DO HCFMUSP: Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

O Sr./Sra. será submetido à tentativa de tratamento de sua doença com um medicamento que deverá ser tomado pela veia, diluído em um frasco de soro, em aproximadamente três horas, por 3 dias seguidos, no hospital-dia de nossa instituição. Durante o tempo em que o Sr./Sra. estiver recebendo o soro com o medicamento, um profissional da saúde irá medir a sua pressão para verificar se o Sr./Sra. não está apresentando alguma reação. O tratamento será de uma vez por mês, com a duração de no mínimo 6 meses.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

NOME : Carlos Bernardo Tauil

ENDEREÇO COMERCIAL : Departamento de Neurologia da FMUSP

FONE : 30827548/30620063

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador

ANEXO 3

Escala de Avaliação de Incapacidades de Nakagawa-Osame

GRAU	DESCRIÇÃO
0	Paciente anda e corre normalmente
1	Paciente anda normalmente, porém corre com dificuldade
2	Marcha anormal (talonante ou espástica)
3	Incapaz de correr, porém não necessita de apoio para subir e descer escadas
4	Necessita de apoio para subir e descer escadas
5	Necessita de apoio em uma mão para andar
6	Necessita de apoio nas duas mãos para andar
7	Incapaz de andar, porém movimenta-se com apoio em mãos e joelhos ("engatinha")
8	Incapaz de "engatinhar", porém consegue virar-se na cama
9	Incapaz de virar-se na cama, porém movimenta os dedos dos pés
10	Totalmente restrito ao leito, sem qualquer movimentação voluntária dos membros inferiores

Fontes: Milagres, 1999:40-41; Moritoyo, 1995.

ANEXO 4

Escala de Avaliação de Incapacidades de Kurtzke

PONTUAÇÃO ESPECÍFICA DA ESCALA DE INCAPACIDADE: ESCALA DE KURTZKE
0 = Exame neurológico normal (todos grau 0 nos grupos funcionais)
1 = Sem incapacidade, sinais mínimos (Babinski, ataxia dedo a nariz mínima, diminuição no senso de vibração) (grau 1 nos grupos funcionais)
2 = Incapacidade mínima – leve fraqueza ou rigidez, leve distúrbio da marcha, ou leve distúrbio visuomotor (1 ou 2 graus funcionais 2)
3 = Incapacidade moderada – monoparesia, leve hemiparesia, ataxia moderada, perda sensorial conturbadora, ou sintomas urinários ou oculares proeminentes ou combinações de disfunção menores (1 ou 2 graus funcionais 3 ou vários graus 2).
4 = Incapacidade relativamente grave não impedindo a habilidade de trabalhar ou realizar atividades normais da vida, excluindo a função sexual. Inclui a habilidade de estar ativo 12 horas por dia (1 grau funcional 4 ou vários graus 3 ou menos)
5 = Incapacidade grave o suficiente para impedir o trabalho, com a capacidade motora máxima sendo caminhar sem auxílio por alguns quarteirões (1 grau funcional 5 apenas ou uma combinação de graus inferiores)
6 = Assistência (bengalas, muletas, órteses) necessária para andar (1 grau funcional 6 ou uma combinação de graus inferiores)
7 = Restrito a cadeira de rodas – capaz de fazer a propulsão sozinho e sentar e sair da cadeira sozinho (combinações com pelo menos 1 grau funcional acima de 4)
8 = Restrito ao leito, mas com uso efetivo de braços (combinações geralmente do grau 4 ou acima em vários grupos funcionais)
9 = Totalmente dependente no leito (combinações geralmente de graus funcionais 4 ou acima na maioria dos grupos funcionais)
10 = Morte devido a esclerose múltipla

Fonte: Umphred, 1994 (Kurtzke JF: Neurology 11(8):688, 1961)

ANEXO 5

Protocolo de Tratamento Fisioterapêutico dos Pacientes HAM/TSP

Objetivos:

- Diminuição da Espasticidade

- Aumento e/ou manutenção da ADM
- Melhora e/ou manutenção da marcha
- Analgesia (joelho, lombar)
- Aumento e/ou manutenção da força
- Equilíbrio
- Diminuição e/ou aumento de sensibilidade em mmii
- Propriocepção

Tratamento:

Cinesioterapêutico;

- Alongamento global com ênfase em mmii
- Dissociação de cinturas
- Treino de marcha em diferentes tipos de solo, escada, rampa com pés descalços
- Fortalecimento global com ênfase em mmii
- Treino de controle de tronco
- Orientação postural
- Treino de equilíbrio estático e dinâmico

Eletroterapia;

- TENS, O.C → analgesia
- FES → estimular quando em estágio avançado

Hidroterapia;

- Tratamento cinesiterapêutico
- Relaxamento

Orientação em caso de apoio para deambular, ou cadeira de rodas

Orientação psicológica

Tempo de terapia;

- De 30 à 45 minutos de acordo com a evolução do paciente
- 2 vezes por semana cinesioterapia
- 1vez por semana hidroterapia

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- VERNANT, J. C.; MAURS, L. ; GESSAIN, A. ; BARIN, F. ; GOUT, O. ; DELAPORTE, J. M. ; SANHADJI, K. ; BUISSON, G. ; de-THÉ, G. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. **Annals of Neurology.** , v.21, n.21, p.123-130, 1987.

- 2- YOSHIDA, M.; OSAME, M. ; KAWAI, H. ; TOITA, M. ; KUWASAKI, N. ; NISHIDA, Y. ; HIRAKI, Y. ; TAKAHASHI, K. ; NOMURA, K. ; SONODA, S. ; EIRAKU, N. ; IJICHI, S. ; USUKU, K. Increased replication of HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy. **Annals of Neurology.** , v.26, n.3, p.331-335, 1989.

- 3- GESSAIN, A. ; FRANCIS, H. ; SONAN, T. ; GIORDANO, C. ; AKANI, F. ; PIQUEMAL, M. ; CAUDIE, C. ; MALONE, G. ; ESSX, M. ; THÉ, G. De HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Africa. **The Lancet.** , p.698, 1996.

- 4- OSAME, M. ; JANSSEN, R. ; KUBOTA, H. ; NISHITANI, H. ; IGATA, A. ; NAGATAKI, S. ; MORI, M. ; GOTO, I. ; SHIMABUKURO, H. ; KHABBAZ, R. ; KAPLAN, J. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. **Annals of Neurology.** , v.28, n.1, p.50-56, 1990.

- 5- TAJIMA, K.; TOMINAGA, S. Epidemiology of adult T-cell leukemia / lymphoma in Japan. **Cur. Top. Microbiol. Immunol.** 115: 53-65, 1985.

- 6- NAKAGAWA, M.; IZUMO, S.; IJICHI, S.; KUBOTO, H.; ARIMURA, K.; KAWABATA, M.; OSAME, M. – HTLV-I associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. **J. Neurovirol**, 1:50-61, 1995.

- 7- LEHKY, T. J. ; FOX, C. H. ; KOENIG, S. ; LEVIN, M. C. ; FLERLAGE, N. ; IZUMO, S. ; SATO, E. ; RAINE, C. S. ; OSAME, M. ; JACOBSON, S. Detection of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax RNA in the central nervous system of HTLV-I-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis patients by situ hybridization. **Annals of Neurology**. , v.37,n.2,p.167-175, 1995.

- 8- MILAGRES ACP , JORGE MLSC, MARCHIORI PE, SEGURADO AAC. Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 – Associated Myelopathy in São Paulo, Brazil : Epidemiologic and Clinical Features of a University Hospital Cohort. **Neuroepidemiol.** 2002; 21: 153-158.

- 9- IWASAKI, Y. Pathology of chronic myelopathy associated with HTLV-I infection (HAM/TSP). **J. Neurol. Sci.**96:103-123, 1990.

- 10- JEFFERY KJM et al. HLA alleles determine HTLV-I proviral load and the risk of HTLV-I associated myelopathy. **Proc Natl Acad Sci**, 96: 3848-3853, 1999.
- 11- OGATA, A. ; NAGASHIMA, K. ; TASHIRO, K. ; MIYAKAWA, A. ; MIKUNI, C. MRI-pathological correlate of brain lesions in a necropsy case of HTLV-I associated myelopathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.** , n.56, p.194-196, 1993.
- 12- HARA, Y.; TAKAHASHI, M. ; UENO, S. ; YOSHIKAWA, H. ; YORIFUJI, S. ; TARUI, S. MR Imaging of the brain in myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I **Journal of Computer Assisted Tomography.** , v.12, n.5, p.750-754, 1998.
- 13- BHAGAVATI, S. ; EHRLICH, G. ; KULA, R. W. ; KWORK, S. ; SNINSKY, J. ; UDANI, V. ; POIESZ, B. J. Detection of human T-cell lymphoma / leukemia virus type I DNA and antigen in spinal fluid and blood of patients with chronic progressive myelopathy. **The New England Journal of Medicine.** , v.318, n.18, p.1141-1147, 1988.

- 14- CASTRO, L. H. M. ; CHAVES, C. J. ; CALLEGARO, D. ; NÓBREGA, J. P. S. ; SCAFF, M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil. **Arq Neuro-Psiquiat.** , n.47, p.501-502, 1989.

- 15-CASTRO-COSTA, C. M. De ; CARTON, H. ; GOUBAU, P. ; D'ALMEIDA, J. A. C. Brazilian studies on tropical spastic paraparesis. **Arq Neuropsiquiatr.** , n.52, p.585-591, 1994.

- 16- GABBAI, A. A. ; WILEY, C. A. ; OLIVEIRA, A. S. B. ; SMITH, R. ; SCHMIDT, B. ; NÓBREGA, J. A. M. ; BORDIN, J. O. ; ROMÁN, G. C. Skeletal muscle involvement in tropical spastic paraparesis / HTLV-1-associated myelopathy. **Muscle & Nerve.** , p.923-930, 1994.

- 17- ANDRADE FILHO, A S.; SANTOS, S.R.S.; BRITES, C.; HARRIGTON JR., W.; REINHART, I. C. B.; FREITAS, F. M. S.; SILVA, M. C.; BADARÓ, R. HTLV-I/II as a common etiology of myelopahies in Bahia, Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.** :29(6): 757-61, 1996.

- 18-ARAUJO, A. de Q. C.; ANDRADE-FILHO, A S; CASTRO-COSTA, MENNA-BARRETO, M; ALMEIDA, S M. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. **Journal Acquirid Immune Deficiencie Syndrome Human Retrovirology**; 19 (5) : 536-41, 1999.

- 19- FERREIRA Jr., O. C. ; CARVALHO, M. B. ; GUERRA, C. ; FABRON, A. L. ; ROSEMBLIT, J. ; HAMERSCHLAK, N. Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brazil. **Transfusion.** , v.35, n.3, p.258-263, 1995.

- 20- GOUT, O. ; GESSAIN, A. ; IBA-ZIZEN, M. ; KOUZAN, S. ; BOLGERT, F. ; THÉ, G. De ; LYON-CAEN, O. The effect of zidovudine on chronic myelopathy associated with HTLV-1. **Journal of Neurovirology.** , 238 :108-110, 1991.

- 21- KURODA, Y.; FUJIYAMA, F.; NAGUMO, F. – Analysis of factors of relevance to rapid clinical progression in HTLV-I associated myelopathy. **J. Neurol. Sci.**, 105:61-66, 1991.

- 22- GASMI, M. ; D'INCAN, M. ; DESGRANGES, C. Transfusion transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) from an asymptomatic blood donor: conservation of LTR U3, *env*, and *tax* nucleotide sequences in a recipient with HTLV-I-associated myelopathy. **Transfusion.** , v.37, p.60-64, 1997.

- 23- DOMINGUES, R. B. ; MUNIZ, M. R. ; JORGE, M. L. G. ; MAYO, M. S. ; SAEZ-ALQUEZAR, A. , CHAMONE, D. F. ; SCAFF, M. ; MARCHIORI, P. E. Human T cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis in São Paulo,

Brazil: association with blood transfusion. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** n.57, p.56-59, 1997.

24- KAJIYAMA, W. ; KASHIWAGI, S. ; IKEMATSU, H. ; HAYASHI, J. ; NOMURA, H. ; OKOCHI, K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. **The Journal of Infectious Diseases.** , v.154, n.5, p.851-857, 1986.

25- HJELLE, B. Human T-cell leukemia / lymphoma viruses. **Arch Pathol Lab Med.** , v.115, p.440-450, 1991.

26- BARTHOLOMEW, C. ; CLEGHORN, F. ; CHARLES, W. ; RATAN, P. ; ROBERTS, L. ; MAHARAJ, K. ; JANKEY, N. ; DAISLEY, H. ; HANCHARD, B. ; BLATTNER, W. HTLV-I and tropical spastic paraparesis. **The Lancet.** , p.99-100, 1986.

27- SPINA-FRANÇA, A. ; LIVRAMENTO, J. A. ; MACHADO, L. R. ; GOMES, H. R. ; VIANNA, L. S. ; CASTRO, L. H. M. ; NOBREGA, J. P. S. ; BACHESCHI, L. A. HTLV-1 antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. **Arq Neuro-psiquiat.** , n.48, p.441-447, 1990.

- 28- CASSEB, J; PENALVA-DE-OLIVEIRA, A. C. The pathogenesis of tropical spastic paraparesis/ human T- cell leukemia type I – associated to myelopathy **Braz. J. Med. Biol. Res.** 33(12): 147-151, 2000.
- 29- ROMÁN, G. C. The neuroepidemiology of tropical spastic paraparesis. **Annals of Neurology**. 23 (suppl.): s113-s120, 1988.
- 30- FITZGERALD, P.A Clinical Use of Glucocorticoids *in* Endocrinology, Current 2000 – Medical Diagnosis & Treatment, 39th Edition Lange Medical Books / Mc Graw-Hill, 1999.
- 31- MUNIZ, M. R. ; CARAMELLI, P. ; DOMINGUES, R. B. ; MARCHIORI, P. E. ; BACHESCHI, L. A. ; SCAFF, M. Cranial and spinal MRI findings in HTLV-I-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis. **Neurology**. n.46, p.A239-A240, 1996.
- 32- MILAGRES, ACP. *Mielopatia associada ao vírus HTLV-I – avaliação dos aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos de 86 pacientes.* São Paulo, 1999. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo.
- 33- CLIQUET, M. G. ; Youko,N. et al. Clinical and Epidemiological evaluation of seropositive blood donors for anti-HTLVI/II. 48th

Annual meeting of the American Association of Blood transfusion.

AABB'95. N.Orleans, LA, USA, 1995.

34- GABBAI, AA. *O músculo esquelético na Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-I: estudo de 11 pacientes.*

São Paulo, 1994. Tese (Concurso de livre - docência de neurologia)

– Escola Paulista de Medicina.

35- ALCINDOR, F.; VALDERRAMA, R. ; CANAVAGGIO, M. ; LEE, H. ; KATZ, A. ; MONTESINOS, C. ; MADRID, R. E. ; MERINO, R. R. ; PIPIA, P. A. Imaging of human T-lymphotropic virus type I-associated chronic progressive myeloneuropathies. **Neuroradiology.** , n.35, p.69-74, 1992.

36- MISRA, A.K., MISHRA, S.K., EIGEN, A.C.; TOURTELLOTTE, W.W. Successful immunosuppressive therapy for HTLV-1 - associated myelopathy. **Journal of Neurological Sciences** 151: 97-101, 1997.

37- IZUMO, S.; GOTO, I.; ITOYAMA, Y.; OKAJIMA, t.; WATANABE,S.; KURODA, Y.; ARAKI, S.; MORI, M.; NAGATAKI, S.; MATSUKURA, S.; AKAMINE,T.; NAKAGAWA,M.; YAMAMOTO,I.; OSAME,M.

Interferon-alpha is effective in HTLV-I – associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. **Neurology** 46:1016-1021, 1996.

- 38- SHIRABE, S.; NAKAMURA, T.; TSUJINO, A.; NISHIURA, Y.; FURUYA, T.; GOTO, H.; SUENAGA, A.; NAKANE, S.; YOSHIMURA, T.; NAGATAKI, S. Successful application of pentoxifylline in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy. **J. Neurol. Sci.** 151: 97-101, 1997.
- 39- TAYLOR, G. P.; HALL, S. E.; NAVARRETE, S.; MICHIE, C. A.; DAVIS, R.; WITKOVER, A. D.; ROSSOR, M.; NOWAK, M. A.; RUDGE, P.; MATUTES, E.; BANGHAM, C.R.M.; WEBER, J. N. Effect of Lamivudine on Human T- Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) DNA copy number, T-cell phenotype, and anti-tax cytotoxic T-cell frequency in patients with HTLV-1 associated myelopathy. **Journal of Virology** 73(12): 10289-10293, Dec. 1999.
- 40- HÖLLSBERG, P; HAFLER, DA. *Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I*. 1^a ed. Boston: John Wiley & Sons, 1996.

41- KERRIGAN, DC; GLENN, MB. An illustration of clinical gait laboratory use to improve rehabilitation management. **Am J Phys Med Rehabil** 1994; 73: 421-427.

42- WHO (World Health Organization). Handbook of basic documents.
5 ed. Geneva, p.3-20, 1952.

43- WHO (World Health Organization). International classification of impairment, disabilities and handicaps. Geneva: WHO, 1980.

44 - TAJIMA Y, KISHIMOTO R, SUDOH K, MIYAZAKI Y, KIKUCHI S, TASHIRO K. Spinal Magnetic Resonance Image alterations in human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy patients before and after immunomodulating treatments. **J Neurol.** jun;250(6):
750- 3, 2003.

45 - SHIMAZAKI Y, KURAOKA S, TAKEDA F, WATANABE T, INUI K.

Mitral valve re-replacement for impaired bioprosthesis after 19 years in a patient undergoing steroid treatment. **J Heart Valve Dis.**12(1):45-7; Jan, 2003.

46 - OSAME M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). **J Neurovirol.** 8(5):359-64. Oct ,2002.

47 - KITZE B, USUKU K. HTLV-1-mediated immunopathological CNS disease. **Curr Top Microbiol Immunol.** 265:197-211. 2002.

48 - SAITO M, BRAUD VM, GOON P, HANON E, TAYLOR GP, SAITO A, EIRAKU N, TANAKA Y, USUKU K, WEBER JN, OSAME M, BANGHAM CR. Low frequency of CD94/NKG2A+ T lymphocytes in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, but not in asymptomatic carriers. **Blood.** 2003 Jul 15;102(2):577-84. Epub Jan 30, 2003.

49 - KUBOTA R, FURUKAWA Y, IZUMO S, USUKU K, OSAME M.

Degenerate specificity of HTLV-1-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Blood**. 101(8):3074-81. Apr,2003.

50 - JACOBSON S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. **J Infect Dis**. 186 Suppl 2:S187-92. Dec, 2002.

51 - OCHI H, WU XM, OSOEGAWA M, HORIUCHI I, MINOHARA M, MURAI H, OHYAGI Y, FURUYA H, KIRA J. Tc1/Tc2 and Th1/Th2 balance in Asian and Western types of multiple sclerosis, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and hyperIgEaemic myelitis. **J Neuroimmunol**.119(2):297-305; Oct, 2001 .

52 - HAMASAKI S, NAKAMURA T, FURUYA T, KAWAKAMI A, ICHINOSE K, NAKASHIMA T, NISHIURA Y, SHIRABE S, EGUCHI K. Resistance of CD4-positive T lymphocytes to etoposide-induced apoptosis mediatedby upregulation of Bcl-xL expression in patients

with HTLV-I-associated myelopathy. **J Neuroimmunol.** 2;117(1-2):143-8. Jul, 2001.

53 - BARMAN K, HARHAJ E, GRANT C, ALEFANTIS T, WIGDAHL B. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. **Virology.** 308(1):1-12; Mar , 2003.

54 - TOMARU U, YAMANO Y, NAGAI M, MARIC D, KAUMAYA PT, BIDDISON W, JACOBSON S. Detection of virus-specific T cells and CD8+ T-cell epitopes by acquisition of peptide-HLA-GFP complexes: analysis of T-cell phenotype and function in chronic viral infections. **Nat Med.** 9(4):469-76. Apr,2003.