



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde



ASPECTOS NEUROLÓGICOS DA INFECÇÃO
PELO HTLV-1 NA BAHIA:
RESULTADOS DE UMA COORTE DE 8 ANOS

Davi Tanajura

Tese de Doutorado

Salvador (Bahia), 2013

Ficha Catalográfica

T161a Tanajura, Davi

Aspectos Neurológicos da Infecção pelo HTLV-1 na
Bahia: resultados de um estudo de coorte de 8 anos/ Davi
Tanajura, Salvador, 2013.

196f.: il.

Orientador – Edgar Marcelino de Carvalho Filho
Tese (Doutorado), Faculdade de Medicina Bahia,
Universidade Federal da Bahia, 2013.

1. HTLV-1; 2. Neurologia; 3. Coorte; 4. Bahia
I. Carvalho Filho, Edgar Marcelino de II. UFBA. III. Título.
CDU 616.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde



ASPECTOS NEUROLÓGICOS DA INFEÇÃO PELO HTLV-1 NA BAHIA:

RESULTADOS DE UM ESTUDO DE COORTE DE 8 ANOS

Davi Tanajura

Professor orientador: Edgar M. De Carvalho

Tese apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE,
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da
Bahia, como pré-requisito obrigatório para obtenção
do grau de **Doutor** em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2013

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

Prof. Dr. Aluísio Augusto Cotrim Segurado – Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Doutor em doenças infecciosas e parasitárias

Prof. Dr. Oswaldo Massaiti Takayanagui – Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Doutor em Neurologia.

Prof. Dr. André Luis Muniz Alves dos Santos – Médico neurologista. Doutor em Medicina e Saúde. Pós-doutor em Neuroimunologia. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital da Bahia e Coordenador de Neurologia do Hospital São Rafael.

Profa. Dra. Silvane Braga Santos – Professora Adjunto de Parasitologia da Universidade Estadual de Feira de Santana. Doutora em imunologia.

Prof. Dr. Paulo Novis Rocha – Médico Nefrologista. Doutor em Medicina com área de concentração em imunologia, Prof. Adjunto da Universidade Federal da Bahia(UFBA)

“As doenças, em geral, são muito antigas e pouco mudaram sua forma. Somos nós que mudamos a medida que aprendemos a reconhecer o que era anteriormente imperceptível.”

**Jean Martin Charcot em
De l'Expectation en médecine**

*Aos meus pais Eduardo e Rose
A minha esposa Luisa
A meu irmão Gabriel*

EQUIPE

André Luiz Muniz Alves dos Santos, neurologista

Anselmo Souza, biólogo

Camila Farias, bióloga

Cristina Toledo-Cornell, estudante de graduação de medicina

Cristiano Sampaio, secretário

Daniel Paranhos, estudante de graduação de medicina

Dilma Simplicio, técnica em laboratório

Dílson Neves, técnico em laboratório

Dorival Araújo, técnico em laboratório

Edgar M. De Carvalho, imunologista, reumatologista

Érica de Castilho, secretária

Glória Orge, bioquímica

Ingrid Barboza, estudante de graduação em medicina

Isadora Siqueira, infectologista

José Abraão Neto, urologista

Lorena Dantas, dermatologista

Lúcia Passos, enfermeira

Maria de Lourdes Bastos, pneumologista

Matheus Tannus, urologista

Natália Barbosa, bióloga

Néviton Castro, urologista

Orlando Mário Sanches, técnico de laboratório

Paulo Lessa, gerente de projetos

Paulo Oliveira, urologista

Rosana Andrade, fisioterapeuta

Silvane Braga, bioquímica, imunologista

Tânia Luna, bióloga

Thais DellaVechia, psicóloga

Valeria Bittencourt Gusmão, reumatologista

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- ◆ UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 - Faculdade de Medicina da Bahia

- ◆ CORNELL UNIVERSITY
 - Weill Cornell Medical College

FONTES DE FINANCIAMENTO

- ◆ Ministério da Educação, Governo Federal do Brasil.
 - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES),
 - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
 - Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia em Doenças Tropicais (INCT-DT) número do projeto 573839/2008-5

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Edgar M. de Carvalho, por ter servido de exemplo de retidão e seriedade em pesquisa científica, por ter me mostrado "o caminho das pedras".
- Ao Dr. André Muniz, por minha formação como médico neurologista, por minha introdução ao HTLV-1.
- Ao Dr. Marshall J. Glesby, por ser meu mentor nos Estados Unidos, por ter aperfeiçoado meus conhecimentos em estatística e epidemiologia.
- Aos Drs. Anselmo Souza e Silvane Santos pela parceria e amizade.
- A Glória Orge e Lúcia Santos por manterem e abraçarem o ambulatório dos pacientes com HTLV-1.
- Aos funcionários e colaboradores do Serviço de Imunologia (SIM), em especial os diretamente envolvidos com a pesquisa do HTLV-1.
- Aos colegas de pós-graduação, por fortalecerem a pesquisa na Bahia e por serem companheiros
- Aos diversos estudantes de graduação com quem tive oportunidade de ensinar e aprender.
- Ao pacientes com HTLV-1 por serem tão solícitos e perseverantes com o nosso projeto.

Índice

Índice de Tabelas e gráficos	5
I. Resumo	9
II. Objetivos	11
III. Introdução	13
IV. Revisão da Literatura	16
O HTLV-1	17
Doenças Associadas	20
Imunologia e patogênese do HTLV-1	21
A paraparesia espástica tropical	23
HTLV-1 e sintomas neurológicos relacionados a mielopatia	24
Bexiga hiperativa associada ao HTLV-1	24
Disfunção erétil	27
Disautonomia	27
Sintomas piramidais	28
HTLV-1 e sintomas neurológicos não relacionados a mielopatia	28
Neuropatia periférica	28
Neuropatia craniana	29
Miopatia	29
Manifestações cerebelares	30
Esclerose lateral amiotrófica	30
Sintomas cognitivos e alterações cerebrais	30
V. Material e Métodos	32
Desenho do estudo	33
População estudada	33

Critérios de inclusão e exclusão	34
Avaliação clínica	35
Definição de caso	35
Estudo imunológico	36
Determinação de carga pró-viral	37
Análise estatística	37
Óbitos	38
Ética em pesquisa	38
VI. Resultados	39
VII. Discussão	67
VIII. Propostas de estudo	73
IX . Conclusões	75
X. Summary	77
XI. Referências Bibliográficas	79
XII. Anexos	89
Anexo I – Artigo encaminhado para publicação	90
Anexo II – Artigos Publicados durante o período do doutorado	115
Artigo I - Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1 Infected Patients and its Association with Overactive Bladder	116
Artigo II – Detrusor areflexia as an end stage of neurogenic bladder in HAM/TSP	118
Artigo III – Immunopathogenesis and Neurological Manifestations Associated to HTLV-1 Infections	120
Artigo IV – Immunological and Viral Features in Patients With Overactive Bladder Associated With Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection	122

Artigo V – Interferon Beta-1a Improves Urinary Symptoms, Reduces Proviral Load, and Modifies the Immune Response in a Patient with HAM/TSP	124
Artigo VI – Neurological symptoms and signs in HTLV-1 patients with overactive bladder syndrome	126
Artigo VII – Helminthic infection and the risk of neurologic disease progression in HTLV-1	128
Artigo VIII – Sensory Symptoms and Immune Response in Individuals Infected with HTLV-1	130
Artigo IX – Immunologic Response and Proviral Load in Human T-lymphotropic Virus Type 1 Infected Individuals With Erectile Dysfunction	132
Anexo III – Questionário de admissão na coorte	134
Anexo IV – Questionário de retorno na coorte	150
Anexo V – Escala de incapacidade funcional	161
Anexo VI – Escala de incapacidade motora de OSAME	170
Anexo VII – Escala ambulatorial de Hauser	172
Anexo VIII – Termo de consentimento livre e esclarecido	174
Anexo IX – Parecer da CONEP e aprovação do projeto	184

*Índice de quadros,
tabelas e gráficos*

Figura 1 - Países de alta prevalência para o HTLV-1.	18
Figura 2 - Prevalência de sorologia positiva para HTLV-1 em pacientes selecionados a partir de bancos de sangue.	19
Quadro 1 - Principais doenças associadas ao HTLV-1	20
Figura 3 – Pacientes encaminhados para o ambulatório de HTLV de acordo com a fonte de origem	33
Quadro 2 – Quantidade de visitas (V) registradas na coorte em relação ao ano de estudo.	41
Figura 4 – Total de visitas realizada de acordo com o ano de estudo.	43
Figura 5 – Número de pacientes de acordo com a quantidade de retorno registrado.	44
Figura 6– Classificação dos pacientes com ELISA positivo para o HTLV-1 de acordo com o Western Blot.	46
Figura 7 – Classificação dos pacientes de acordo com o diagnóstico neurológico	47
Tabela 1 - Características epidemiológicas e demográficas dos 440 indivíduos infectados pelo HTLV-1 de acordo com o diagnóstico	49
Figura 8 – Comparação entre carga pró-viral nos grupos diagnósticos de pacientes admitidos na coorte.	50
Figura 9 – Comparação entre níveis de IFN- γ (pg/dl) nos grupos diagnósticos de pacientes admitidos na coorte.	51

Figura 10 – Comparação entre níveis de TNF- α (pg/dl) nos grupos diagnósticos de pacientes admitidos na coorte.	52
Tabela 2 – Análise de sobrevida – Sintomas referidos em pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP avaliados por período de 8 anos.	54
Tabela 3 – Análise de sobrevida – Exame neurológico nos indivíduos com HTLV-1 sem HAM/TSP no período de 8 anos.	56
Figura 11 – Curvas de Kaplan-Meier de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS entre grupos com mais ou menos de 100.000 cópias/10 ⁶ PBMC.	58
Figura 12 – Curvas de Kaplan-Meier de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS entre gêneros masculino e feminino.	59
Figura 13 – Curvas de Kaplan-Meier de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS entre grupos maiores ou menores que 60 anos.	60
Tabela 4 – Análise de Cox univariada de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS.	61
Figura 14– Curvas de Kaplan-Meier com relação aos níveis de TNF- α utilizando o ponto de corte de 2000 pg/ml	63
Figura 15– Curvas de Kaplan-Meier com relação aos níveis de IFN- γ utilizando o ponto de corte de 2000 pg/ml	64

Figura 16 – Curvas de Kaplan-Meier para os principais sintomas neurológicos nos indivíduos infectados pelo HTLV-1. 65

Figura 17 – Causas de morte entre 10 paciente no período de 2004-2011. 66

I. Resumo

Introdução: O vírus linfotrópico para células T humanas (HTLV-1) é o agente causal da mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), doença observada em cerca de 5% dos indivíduos infectados. Apesar da baixa prevalência, um grande número de indivíduos infectados pelo vírus que não preenchem critério para HAM/TSP apresentam queixas neurológicas relacionadas a manifestações urinárias, motoras e sensitivas. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte com 414 pacientes infectados pelo HTLV-1, em Salvador-Bahia. Os indivíduos do estudo foram avaliados anualmente e as taxas de incidência foram calculadas para cada variável do banco de dados. **Resultados:** Um total de 163 pacientes tinham diagnóstico de HAM/TSP, seja definido, possível ou provável, 251 indivíduos eram assintomáticos do ponto de vista neurológico. Este último grupo foi selecionado para análise de sobrevida. Acompanhamento de pelo menos três anos foi observado em 51% da amostra para a maioria das variáveis estudadas. A taxa de incidência expressada em 1000 pessoas/ano foi de 206 para parestesias em mãos, 186 para parestesias em pés, 129 para noctúria e 126 para urgência. No exame neurológico a taxa foi de 76 para aparecimento de hiperreflexia em membros inferiores, 52 para paraparesia, 36 para o sinal de Babinski. Com a escala de EDSS aplicada anualmente, observou-se uma incidência de 134 a cada 1000 pessoas/ano para piora de pelo menos 1 ponto na escala. As curvas de Kaplan Meier aplicadas de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS mostraram pior sobrevida com o sexo feminino e carga pro-viral maior que 100.000 cópias por 10^6 células mononucleares periféricas. Durante a coorte 5 indivíduos desenvolveram HAM/TSP definitivo. Conclusões: O desenvolvimento de sintomas neurológicos teve alta incidência durante o período de 8 anos. A incidência de bexiga hiperativa associada ao HTLV-1 foi de 19% e a de HAM/TSP de 1,47%.

II. Objetivos

Principal

- Descrever os aspectos neurológicos e incidência de sintomas em pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP, no seu curso longitudinal em uma coorte de 8 anos.

Secundários

- ◆ Identificar fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de doença neurológica associada ao HTLV-1.
- ◆ Descrever principais formas neurológicas de doenças associadas ao HTLV-1.
- ◆ Descrever a incidência de HAM/TSP
- ◆ Descrever desfechos na população de assintomáticos e de HAM/TSP

III. Introdução

O vírus linfotrófico para células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus a ser descrito nessa espécie, inicialmente identificado em um paciente com linfoma cutâneo (Poiesz et al. 1980). É um vírus endêmico em todo o mundo com prevalência estimada entre 11 e 20 milhões de pessoas (de Thé and Bomford 1993), sendo atribuído a diversas manifestações clínicas. Entre as principais estão a mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e a Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL) (Araujo and Silva 2006).

São consideradas áreas de alta prevalência para o vírus o sudeste do Japão, as ilhas do Caribe, a América Central e do Sul, Norte e Oeste da África, algumas áreas do Oriente Médio e da Oceania (Antoine Gessain and Cassar 2012).

Estima-se que cerca de 5% dos indivíduos com HTLV-1 desenvolvam HAM/TSP, sendo o tempo de incubação do vírus de cerca de 20 a 40 anos (Martin et al. 2010). Apesar da baixa prevalência e longo curso da HAM/TSP, indivíduos com HTLV-1 podem apresentar sinais e sintomas neurológicos sem critérios diagnósticos para mielopatia.

Estudo transversal comparando sintomas em pacientes com HTLV-1 e doadores sadios mostra que parestesias, fraqueza em membros, sintomas urinários, hiperreflexia, sinal de Babinski e disfunção erétil são mais comuns em portadores do vírus (Caskey et al. 2007).

Existem poucos estudos de coorte sobre HTLV-1, sendo que a maioria é em indivíduos com HAM/TSP (Olindo et al. 2006) (Martin and Taylor) (Martin et al. 2010). Somente um estudo acompanhou pacientes com HTLV-1 assintomáticos e alta incidência de sintomas neurológicos foi identificada (Biswas et al. 2009).

Não se sabe ao certo se sintomas neurológicos ou outros sintomas clínicos relacionados ao HTLV-1 precedem ou não HAM/TSP. Alguns fatores de risco como

sexo feminino, idade avançada de carga pró-viral estão associados à condição de mielopatia, no entanto a ordem de aparecimento destas manifestações não está esclarecida.

Nosso estudo tem como objetivo determinar a incidência de sintomas neurológicos em uma população com HTLV -1 sem HAM/TSP, previamente assintomática.

IV. Revisão da Literatura

1. O HTLV

O vírus linfotrópico para células T humanas do tipo 1 (HTLV - *Human T cell lymphotropic virus*) foi o primeiro retrovírus a ser identificado em seres humanos, inicialmente isolado em um paciente com linfoma cutâneo no início da década de 80 (Poiesz et al. 1981). Apesar de só ter sido descoberto recentemente, a infecção do HTLV em seres humanos data muitos anos, sendo este originado de mutações do STLV (vírus linfotrópico para células de símios) acontecidas primariamente no continente africano (Verdonck et al. 2007).

O HTLV é um vírus da família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e do gênero *Deltaretrovirus*. Apesar de infectar preferencialmente células T CD4, também é encontrado em células T CD8, células B e células dendríticas (Antoine Gessain and Cassar 2012).

Apesar de o HTLV-1 ser o tipo mais prevalente e com maior potencial patogênico, existem ainda outros 3 tipos: o HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4. Estes outros tipos estão pouco relacionados com doenças nos seres humanos (Kalyanaraman et al. 1982)(Wolfe et al. 2005).

O genoma do HTLV-1 consiste de duas fitas de RNA, cujo genes mais importantes são os estruturais *GAG*, *ENV* e *POL*, e os regulatórios *TAX*, *REX*. Mais recentemente um gene chamado *HBZ* que está diretamente relacionado com aumento de carga viral e gravidade de doença neurológica associado ao vírus foi identificado (Souza et al. 2012).

O HTLV-1 infecta as células T humanas através de receptores GLUT-1, NPR1 e HSPG. Uma vez na célula o vírus se integra ao DNA do hospedeiro e transcreve-se em novas partículas virais que são transmitidas a outras células por contato direto(Souza et al. 2012).

As estimativas de prevalência do HTLV-1 variam muito. Um estudo de 1993 avaliou que cerca de 11 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 em todo mundo (de Thé and Bomford 1993), mas um trabalho mais recente aponta que 5 a 10 milhões de pessoas estejam infectadas (Antoine Gessain and Cassar 2012).

O HTLV-1 é endêmico na maior parte do mundo, sendo áreas de maior prevalência o Sul e Sudoeste do Japão (>10% de infectados), as ilhas Caribenhas como Jamaica, Trindade e Tobago, Martinica (6%), países da África Subsaariana como Benin, Guiné Bissau, e Camarões (até 5%), o Irã no Oriente Médio, a Melanésia na Oceania, e alguns países da América do Sul como Brasil, Peru, Equador, Colômbia e Guianas (1 a 5 % de infectados - Figura 1) (Proietti et al. 2005).

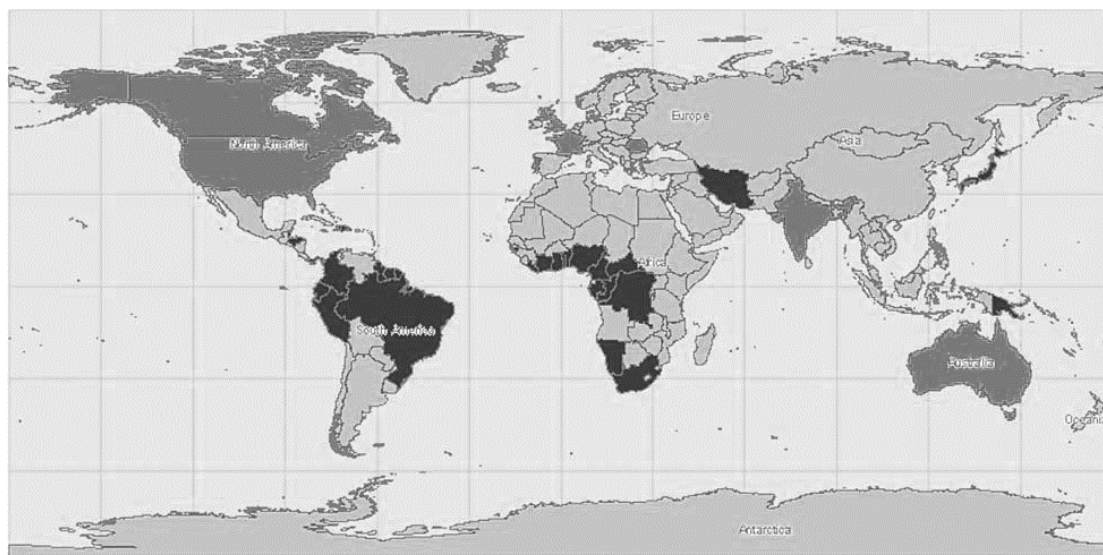


Figura 1 - Países de alta prevalência para o HTLV-1. As cores escuras indicam prevalências entre 1 e 10% e as cores intermediárias e claras prevalências abaixo de 1%. Adaptado de Proietti et. al. 2005.

No Brasil, em estudo utilizando doadores de sangue, as maiores prevalências foram observadas em estados do Nordeste, a saber, Bahia e Maranhão (Figura 2) (Catalan-Soares, Carneiro-Proietti, and Proietti 2005). Em Salvador, capital da

Bahia, estudo epidemiológico mostra prevalência de infectados em até aproximadamente 2% da população geral(Dourado et al. 2003).

Existem quatro subtipos de HTLV-1, classificados de A até D, sendo o subtipo A o mais comum (tipo Cosmopolita). Dentro deste subtipo existem ainda grupos moleculares diferentes, sendo o Transcontinental o mais prevalente (Catalan-Soares, Carneiro-Proietti, and Proietti 2005).

A transmissão do HTLV se dá de diversos modos, sendo os principais a materno-infantil (principalmente pelo aleitamento), a sexual e a contaminação através de sangue, hemoderivados, agulhas e seringas, tendo esta última diminuído consideravelmente após implantação da triagem para o vírus em bancos de sangue(Carneiro-proietti et al. 2002).

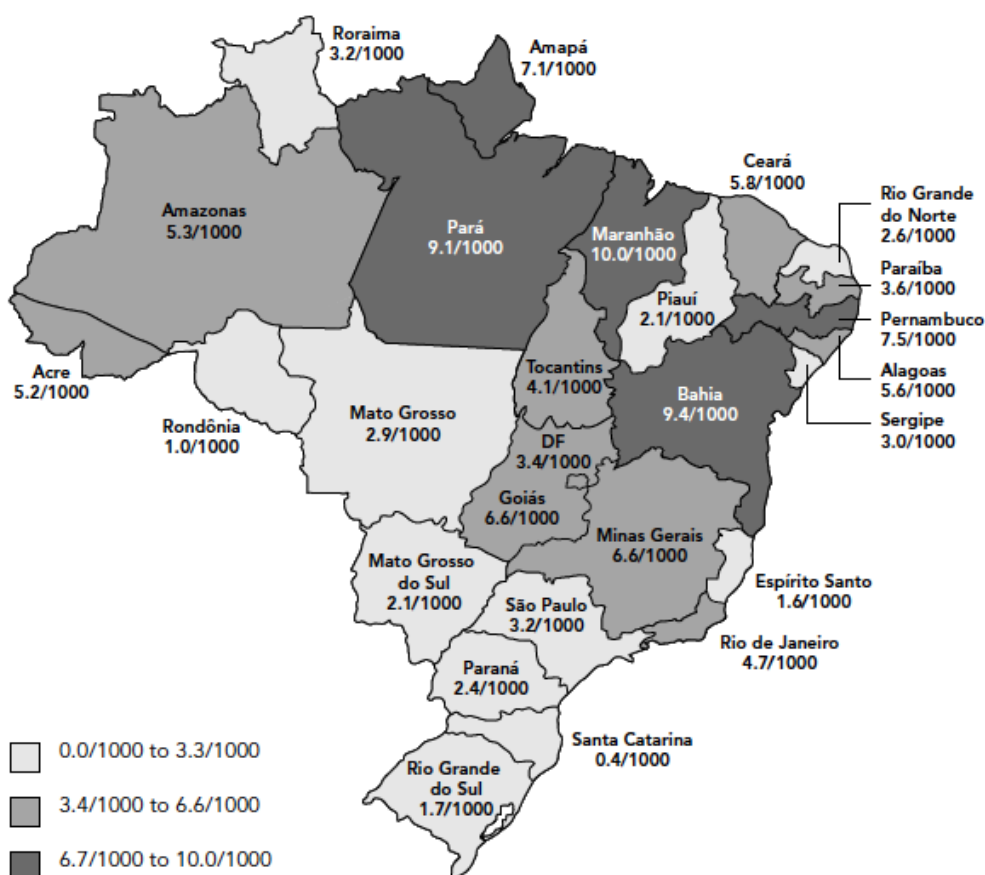


Figura 2 - Prevalência de sorologia positiva para HTLV-1 em pacientes selecionados a partir de bancos de sangue. Adaptado de Catalan-Soares 2005(Catalan-Soares, Carneiro-Proietti, and Proietti 2005).

Doenças Associadas

Existe uma forte associação do HTLV-1 com o Linfoma/ Leucemia de células T do adulto(ATLL), com a mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical(HAM/TSP) e com a dermatite infecciosa na infância(Antoine Gessain and Cassar 2012).

Outras nosologias tem sido comumente relacionadas ao HTLV-1 porém com menos evidência através de estudos clínicos e experimentais, são elas a uveíte, miosite, artrite, dermatite infecciosa do adulto e pneumonite (Quadro 1)(Antoine Gessain and Cassar 2012).

Quadro 1 - Principais doenças associadas ao HTLV-1

Doença no adulto	Associação
ATLL	++++
HAM/TSP	++++
Uveíte	+++
Dermatite infecciosa	+++
Miosite	+++
Artrite associada ao HTLV-1	++
Pneumonite infiltrativa	++
Câncer cervical invasivo	+
Câncer pulmonar de pequenas células	+
Síndrome de Sjögren	+

Doenças na infância	Associação
Dermatite infectiva	++++
HAM/TSP	++++
ATLL	++++
Linfadenopatia persistente	++

A força de associação foi baseada em estudos epidemiológicos, assim como estudos moleculares, modelos animais e ensaios clínicos. ++++ - associação comprovada, +++ - provável associação, ++ - associação plausível, + - associação possível.

Adaptado e traduzido de Gessain & Mahieux, 2012(Antoine Gessain and Cassar 2012).

Do ponto de vista das manifestações neurológicas o HAM/TSP parece ser somente a "ponta do iceberg" e um espectro de manifestações tem sido atribuída a presença do vírus(Araujo and Silva 2006). Dentre esses podemos dividir em manifestações relacionadas à doença medular(bexiga neurogênica, sinais piramidais isolados, síndrome combinada posterior, disfunção erétil e disautonomias cardiovascular) e aquelas não relacionadas à doença medular (polineuropatia, miopatia, distúrbios cognitivos, neuropatia craniana, síndrome cerebelar, doença do neurônio motor)(Souza et al. 2012). Como são essas objetos de nosso estudo, especificaremos adiante.

Imunologia e patogênese do HTLV

O HTLV-1 leva a uma ativação crônica e persistente das células T, levando a uma proliferação destas células e produção aumentada de citocinas. Essa produção espontânea de citocinas é vista tanto em indivíduos com doença neurológica ou

hematológica quanto aqueles sem. O perfil de citocinas em resposta ao HTLV-1 é do tipo Th1 e inclui principalmente produção de TNF- α e INF- γ (Bangham 2003).

Na ATLL células infectadas expressando a proteína Tax são seletivamente selecionadas por outras proteínas regulatórias e pelo sistema imune do hospedeiro levando a uma expansão clonal e acúmulo de mutações(Bangham 2000).

No HAM/TSP existem três mecanismos aceitos para explicar a patogênese: o da citotoxicidade direta em que células T citotóxicas destroem células infectadas; o da autoimunidade em que o mimetismo de auto antígenos com proteínas virais provocam autodestruição; e o mais popular que é o mecanismo de dano circundante (*by stander*) em que células T CD4 infectadas pelo HTLV-1 seriam alvo de linfócitos T citotóxicos levando a secreção de citocinas inflamatórias que destruiriam o tecido celular adjacente(Cooper, van der Loeff, and Taylor 2009).

Em achados histopatológicos de medula em pacientes com HAM/TSP, existe predominância de células CD8 no infiltrado de placas desmielinizantes. A maioria dessas células anti-HTLV-1 reconhecem a proteína Tax. Algumas mutações nesse tipo de proteína podem ser responsáveis pela grande variação da doença neurológica associada ao HTLV-1 e suas diversas formas de apresentação(Bangham 2000).

Em relação também a manifestação de doença, a presença de alelos do tipo HLA se relaciona com a especificidade da resposta T. Estudo populacional genético no Japão identificou que o HLA-A*2 apresentou fator de proteção para HAM/TSP, e outro alelo o DRB1*0101 aumenta o risco para a doença(Jeffery et al. 1999).

Células T periféricas cronicamente ativadas por Tax, migram para o sistema nervoso central onde produzem uma grande quantidade de citocinas e metaloproteinases que são tóxicas para o tecido neurológico circundante.

A paraparesia espástica tropical

Assim como o HTLV-1, HAM/TSP é uma doença antiga, e suas primeiras descrições datam do final do século XIX e início do século XX quando a doença era ainda conhecida como "paraparesia espástica tropical" ou "neuropatia jamaicana" (Cruickshank 1956). Somente alguns anos após a identificação do HTLV-1 é que um estudo epidemiológico na Martinica identificou uma associação entre a paraparesia espástica tropical e anticorpos para o HTLV-1 no sangue (Gessain et al. 1985). Em tempo semelhante, estudiosos no Japão também descreveram a associação entre anticorpos anti-HTLV e uma mielopatia endêmica no sul do país, passando assim a chamar mielopatia associada ao HTLV-1 (Osame et al. 1986). Decorrido pouco tempo, em consenso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) unificou os nomes diferentes para uma só doença: a mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (Osame 1990).

HAM/TSP é uma síndrome caracterizada por fraqueza em membros inferiores (paraparesia) crônica de curso prolongado e por vezes estática ao longo dos anos, acompanhada de hiperreflexia e sinais de liberação piramidal como o sinal de Babinski. Sintomas urinários são comuns sendo estes habitualmente relacionados com bexiga neurogênica, e sintomas sensitivos de redução da sensibilidade vibratória principalmente em membros inferiores também estão presentes (De Castro-Costa et al. 2006).

A incidência de HAM/TSP em pacientes portadores de HTLV-1 é aproximadamente 2% em regiões do Caribe, por tempo definido (Maloney et al. 1998). A maior prevalência e o pior curso da doença se dá em mulheres. Outro fator também relacionado a quadros clínicos mais graves é a carga viral elevada (Araujo e Silva 2006).

Na HAM/TSP o HTLV-1 afeta principalmente o segmento medular torácico e os principais tratos acometidos são os da coluna lateral, em especial o trato cortico-espinhal(Iwasaki 1990).

HTLV-1 e sintomas neurológicos relacionados a mielopatia

Bexiga hiperativa associada ao HTLV-1

Nas primeiras descrições da paraparesia espástica tropical observou-se cerca de 61% de prevalência de sintomas urinários, sendo estes principalmente do tipo urgência e incontinência (Cruickshank 1956).

Estudos pioneiros que incluíram exames urodinâmicos, relataram que as alterações mais comumente vista nos casos de disfunção urinária dos pacientes com HAM/TSP eram a hiperatividade detrusora e a dissinergia detrusor-esfíncter, estas compatíveis com lesão medular a nível torácico nas colunas laterais - achados típicos da doença (Hiyoshi et al. 1987)(Shibasaki et al. 1988)(Komine et al. 1991).

Em uma série de casos com 25 pacientes(Imamura et al. 1991), houve registro de que em 16% dos pacientes entrevistados, os sintomas urinários precederam os sintomas piramidais. No entanto outros trabalhos mostram a disfunção urinária surgindo após a piramidal, sendo a ordem de aparecimento destes sintomas ponto ainda controverso (Komine et al. 1991)(Namima et al. 1990).

Os sintomas urinários parecem piorar com a evolução do quadro clínico de HAM/TSP, e ainda algumas descrições na literatura com estudos de urodinâmica mostram casos de bexiga hiporreflexa e arreflexa(Imamura et al. 1991)(Castro et al. 2007).

Em relato de caso publicado durante essa Tese descrevemos a alteração urinária de uma paciente com HAM/TSP que previamente tinha hiperatividade detrusora

comprovada por estudo de urodinâmica e que anos após evoluiu com arreflexia do músculo. Os autores na discussão interrogam se esta não seria a evolução natural da doença do ponto de vista da lesão do sistema nervoso autonômico, em que com o passar do tempo houve extensão do dano (Tannus et al. 2011).

Mais recentemente a prevalência de sintomas urinários em HAM/TSP tem sido relatada como acima de 90%(Matsuo et al.)(Sakiyama et al. 1992)(Castro et al. 2007) e até o momento não existe nenhum tratamento específico para essa condição, sendo a terapia somente sintomática através de medicações anticolinérgicas, bloqueadores alfa-1 adrenérgicos, toxina botulínica e cateterismo.

Em outro relato de caso publicado durante a tese mostramos melhora de sintomas urinários e redução de carga-viral em paciente com HAM/TSP que fez uso regular de interferon beta 1a(Costa, Sundberg, et al. 2012), podendo essa ser uma possibilidade terapêutica para futuros ensaios clínicos.

Poucos estudos, no entanto, tem descrito as manifestações urinárias de pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP. Silva e colaboradores em 2009(Silva et al. 2009) descreveram a presença de bexiga neurogênica através de estudo urodinâmico em 10 de 231 pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP. Os mesmos autores descreveram que a alteração mais comum foi de dissinergia esfíncter-detrusor e que esses pacientes tinham carga viral mais elevada comparados com outros que eram assintomáticos e de níveis semelhantes comparados a portadores de HAM/TSP(Silva et al. 2007).

Em estudo de Caskey e colaboradores(Caskey et al. 2007) a prevalência de sintomas urinários em pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP foi maior do que em doadores assintomáticos nos itens de noctúria e incontinência urinária, mas não houve diferença significativa, corrigido para baixo nível econômico. Separados de acordo

com a presença de sintomas urinários, os pacientes com HTLV-1 e sintomas urinários tiveram maior prevalência de sintomas neurológicos e orais.

Castro e colaboradores (Castro et al. 2007) descrevem a prevalência de sintomas urinários, concluindo como sendo os mais comuns noctúria(35,8%), incontinência (29,8%), urgência (25,2%), aumento de frequência (22%) e disúria em (15,6%). Esses autores em outro trabalho descrevem as alterações urodinâmicas desses pacientes sendo a hiperatividade detrusora a mais comum (37%)(Castro et al. 2007). Apesar de alta a prevalência de disúria nesses pacientes esse sintoma pouco se deve a infecção, sendo a urocultura positiva em apenas 19%(Rocha et al. 2007).

Em estudo com 102 pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP, separados em 2 grupos de acordo com a presença ou não de sintomas urinários, notou-se que no grupo com bexiga hiperativa associada ao HTLV-1 houve uma maior prevalência de sintomas neurológicos com referência a sintomas sensitivos e motores, no entanto não foram notadas alterações significativas no exame físico. Os pacientes com bexiga hiperativa também tiveram carga pro-viral maior que pacientes assintomáticos do ponto de vista urinário(Costa et al. 2012).

Do ponto de vista de trabalhos de coorte, um estudo de Biswas e colaboradores(Biswas et al. 2009) feito com pacientes com HTLV-1 e HTLV-2 comparados com pacientes saudáveis mostrou que os pacientes com HTLV-1 tiveram a ocorrência maior de sintomas urinários do que os últimos. Sintomas como fraqueza em membros inferiores, hiperreflexia e alteração na sensibilidade vibratória também foram mais prevalentes em grupos de HTLV-1 e HTLV-2.

Disfunção erétil e HTLV-1

A quase totalidade dos casos de HTLV-1 e disfunção erétil tem sido descritas no Brasil. O primeiro relato é em um paciente com HAM/TSP em que disfunção erétil era o sintoma inicial, sendo a paraparesia instalada após o quadro (Oliveira et al. 1998).

A prevalência de disfunção erétil em pacientes com HTLV-1 foi estimada em 40% em um estudo, e se considerados somente pacientes com HAM/TSP esse número pode chegar a 88% (Castro et al. 2005). Em pacientes sem HAM/TSP e com disfunção erétil outros achados são também relatados como hiperreflexia e alterações urinárias. Os autores chamam atenção que parcela destes pacientes são jovens e que infecção pelo HTLV-1 é a única morbidade. Boa resposta terapêutica ao inibidores da fosfodiesterase 5 foi descrita por esses autores (Oliveira, Castro e Carvalho 2007).

Em outro estudo foi identificado 100% de disfunção erétil em pacientes com HAM/TSP e de 35,9% em pacientes com HTLV-1 sem critérios para HAM/TSP, Nesse trabalho a disfunção erétil esteve associada com as disfunções urinárias (Oliveira et al. 2010) .

Disautonomia e HTLV1

Sintomas relacionados com o sistema nervoso autônomo cardiovascular como síncope, hipotensão postural, alteração de ritmo cardíaco são descritos em pacientes com HTLV-1, porém com frequência baixa (Leite 2003). Em estudo com 20 pacientes HAM/TSP comparados com controle Alamy e colaboradores (Alamy et al. 2001) acharam maior frequência de variação de pressão com mudança postural e com teste de força sustentada, e variação de ritmo cardíaco com respiração. Esses parâmetros ainda não foram estudados em pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP.

Sintomas piramidais

Alguns sintomas piramidais como hiperreflexia, sinal de Babinski e sinal de Hoffman pode aparecer em pacientes com HTLV-1 sem o diagnóstico de mielopatia - ou seja sem paraparesia. Em avaliação de 196 pacientes sem HAM/TSP, em estudo brasileiro, os autores encontraram 15 pacientes (7,7%) com alteração de reflexos tendinosos profundos(Leite 2003).

Zunt e colaboradores(Zunt et al. 1999) utilizaram-se de dispositivo para medir espasticidade em pacientes com HTLV-1 e encontraram diferenças significativas comparando com soronegativos. Os pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP tinham maior espasticidade comparados com controles.

HTLV-1 e sintomas neurológicos não relacionados a mielopatia

Neuropatia Periférica e HTLV-1

A neuropatia periférica é um achado pouco estudado em pacientes com HTLV-1. Estudo eletrofisiológico identificou que cerca de 30% dos pacientes com HAM/TSP tem envolvimento de nervos periféricos. Os pacientes em sua maioria tinham polineuropatia sensitivo-motora com lesão axonal predominante(Saeidi et al. 2011). Um estudo brasileiro com pacientes HTLV-1 sem HAM/TSP mostrou comprometimento sensitivo em 13%, sendo confirmado em 6% após melhor estratificação da neuropatia com exame de eletroneuromiografia.

O achado mais comum em testes eletrofisiológicos foi polineuropatia sensitivo-motora de caráter misto (desmielinizante e axonal). Neste estudo foram procedidos biópsia de nervo sural sendo infiltrado inflamatório o achado em metade dos casos estudados(Leite et al. 2004).

Em outro trabalho foram comparados 92 pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP com 145 indivíduos assintomáticos e observamos prevalência aumentada de outros sintomas neurológicos como bexiga hiperativa e sintomas motores nessa população (Tanajura, Glesby e Carvalho 2013). Um diferente padrão de resposta imune com baixos níveis de citocinas inflamatórias também foi encontrado no grupo com neuropatia periférica.

Neuropatia craniana

Poucos estudos descreveram a relação entre neuropatias cranianas e HTLV. Pacientes com paralisia facial estudados na América Central tinham em cerca de 20% sorologia positiva para HTLV-1, enquanto a prevalência de HTLV-1 na população local era apenas de 3,5% (Bartholomew et al. 1997). Outros estudos também descrevem paralisias faciais, inclusive episódios de repetição, sendo todos estes também de relatos nas Américas Central e do Sul (Gil Villar et al. 2011) (Deligny et al. 2002).

A neurite óptica também foi descrita em associação com o HTLV-1, especialmente na forma de neuromielite óptica e em alguns casos uma associação com anti-aquaporina 4 foi encontrada (Olindo et al. 2010) (Yoshida et al. 1998) (Koga et al. 2009) (Komaba et al. 1996).

Miopatia e HTLV-1

Dois tipos de miopatias foram identificadas em pacientes com HTLV-1 a polimiosite e a miosite por corpos de inclusão.

A polimiosite aparece na maior parte dos casos descritos em pacientes com HAM/TSP (Gilbert et al. 2001). A presença do vírus nos músculos é detectada em alguns pacientes (Tangy et al. 1995).

A miosite por corpos de inclusão foi descrita sem a associação com HAM/TSP em um estudo. No mesmo trabalho os pacientes com doença apresentavam alta carga-pró-viral(Matsuura et al. 2008).

Em ambos casos a resposta ao tratamento com corticoides e o curso da doença é pior do que em casos sem infecção por HTLV-1.

Manifestações cerebelares

As manifestações cerebelares também tem sido descritas de forma rara e esporádica em pacientes com HTLV-1, sendo estas especialmente associada a síndrome piramidal na forma espinocerebelar(Carod-Artal et al. 1999)(Castillo et al. 2000)(Fujiki et al. 1999).

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) relacionada ao HTLV-1

Uma síndrome semelhante a esclerose lateral amiotrófica tem sido descrita em pacientes com HTLV-1. Em uma coorte no Rio de Janeiro Silva e colaboradores descrevem 5 casos. As principais diferenças entre essa síndrome similar a ELA e a ELA é o seu curso mais prolongado e a presença de bexiga neurogênica(Silva et al. 2005).

Sintomas cognitivos e alterações cerebrais

Existe interpretação de que o HTLV-1 cause uma doença sistêmica e não somente hemática e medular. Nesse sentido alguns autores pesquisaram alterações encefálicas, principalmente do ponto de vista radiológico e cognitivo. Morgan e colaboradores(Morgan et al. 2007) descreveu alterações na substância branca cerebral de 85% dos pacientes infectados com HTLV-1 assintomáticos e 80% dos pacientes

com HAM/TSP em uma amostra selecionada, sendo essa diferença não significativa. Testes cognitivos aplicados mostram menores valores em pacientes com HAM/TSP, no entanto estes não se correlacionavam com o número de lesões. A carga viral também não teve associação com essas variáveis.

Comparados com controles sadios, indivíduos com HTLV-1 assintomáticos e com HAM/TSP tinham menores escores em testes cognitivos, sem diferença no entanto entre si. Os domínios mais afetados foram memórias visuais e espaciais, atenção e habilidades visuais e motoras(Silva et al. 2003).

V. Material e Métodos

Desenho do Estudo

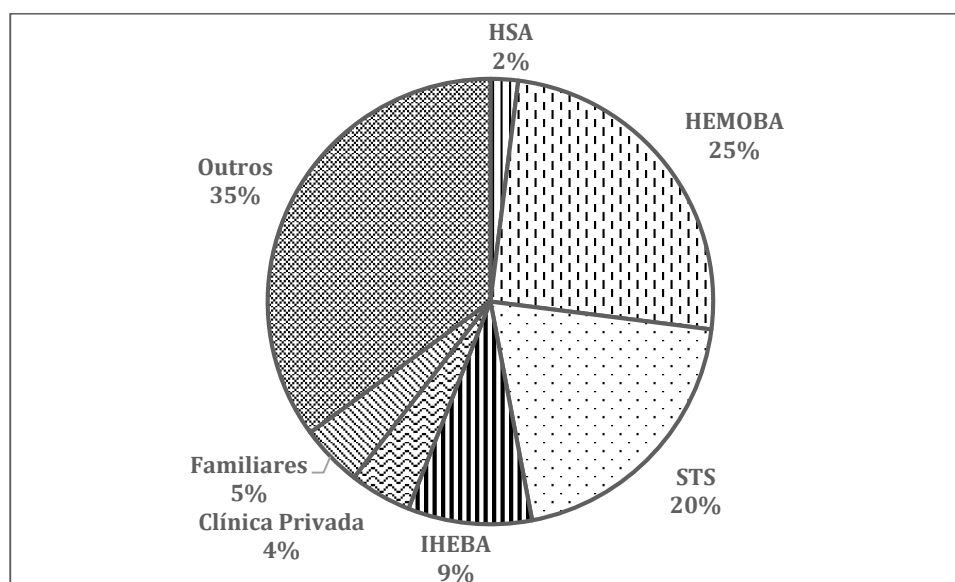
Estudo de coorte de 8 anos com acompanhamento anual de pacientes infectados com o HTLV-1.

População estudada

Pacientes infectados pelo vírus do HTLV-1 e acompanhados no ambulatório Multidisciplinar de HTLV do Serviço de Imunologia (SIM)/ Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (HUPES)/ Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Esses pacientes foram primariamente referenciados de três bancos de sangue (HEMOBA, IHEBA e STS) da cidade de Salvador-Ba, como mostra a Figura 3. Além disso, uma proporção pequena de pacientes é referenciada por familiares, médicos assistentes ou grandes hospitais.

Figura 3 – Pacientes encaminhados para o ambulatório de HTLV de acordo com a fonte de origem.



Legenda: HSA – Hospital Santo Antônio; STS – Serviço de Transfusão de Sangue; HEMOBA – Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia; IHEBA – Instituto de Hematologia da Bahia.

De 2004 a 2011, uma coorte de 511 indivíduos infectados com HTLV foi sistematicamente acompanhada, com avaliações anuais. Avaliação de diversas especialidades foi efetuada, entre elas incluindo infectologia, pneumologia, neurologia, urologia, dermatologia, reumatologia, odontologia, otorrinolaringologia, psicologia e enfermagem.

Dessa população 414 foram infectados pelo HTLV-1 exclusivamente. Os demais 97 tem dupla infecção HTLV-1/HTLV-2, somente HTLV-2, sorologia indeterminada, ou foram excluídos pelos critérios descritos abaixo.

Critérios de Inclusão

- ◆ Pacientes com diagnóstico de HTLV-1 pelo teste de Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) – (Cambridge Biotech Corp., Worcestre, MA, USA); e confirmados por teste de Western-Blot –HTLV blot (Genelab, Singapore).
- ◆ Idade entre 18 e 70 anos;
- ◆ Habilidade para fornecer o consentimento livre e esclarecido

Critérios de exclusão

- ◆ Portadores de outras doenças com limitação funcional que possa interferir no exame neurológico;
- ◆ Co-infecção com HIV
- ◆ Portadores de outras mielopatias como esclerose múltipla, mielite transversa, infarto medular, degeneração subaguda combinada da medula, neurosífilis, neuroesquistossomose, neurotuberculose. Tais nosologias foram excluídas através de exames laboratoriais ou de imagem.

- ◆ Diagnóstico de alguma doença imunossupressora ou gravidez.

Avaliação clínica

Os dados clínicos e neurológicos foram coletados sistematicamente e transferidos para banco de dados eletrônico, através de formulário padronizado conforme Anexos 2 e 3 desta Tese. Todos os indivíduos foram submetidos a exame físico geral e exame neurológico. Pacientes com sintomas urinários ou suspeita de bexiga neurogênica associada com HTLV-1 realizaram sumário de urina, urocultura, ultrassonografia de vias urinárias e estudo urodinâmico.

Em pacientes com suspeita de HAM/TSP, o estudo do líquido (LCR) foi obtido para determinação de anticorpos anti-HTLV (parte do atual critério). Duas escalas foram utilizadas para classificar os pacientes com HTLV-1 e manifestações neurológicas ou HAM/TSP. A escala OMDS “Osame Motor Dysfunction Scale” (Matsuzaki et al. 2000) e a escala EDSS “Extended Disability Status Scale” (Kurtzke 1983). A OMDS avalia, sobretudo, a disfunção de marcha. A EDSS tem sido utilizada há vários anos na esclerose múltipla, em que vários sistemas funcionais são avaliados para determinar a incapacidade doença.

Como não existe tratamento estabelecido para a infecção por HTLV-1, a maioria dos pacientes não recebeu terapia específica, utilizando apenas tratamento sintomático.

Definição de caso

HTLV assintomático: Ausência de quaisquer sintomas neurológicos objetivos, detectados através de exame físico ou complementar.

Bexiga neurogênica associada ao HTLV-1: sintomas de urgência associado ou não a incontinência e usualmente com noctúria segundo definido pela Sociedade Internacional de Continência(Abrams et al. 2002).

HAM/TSP - Definido por critérios da OMS acrescido dos critérios utilizados por Castro-Costa e colaboradores(De Castro-Costa et al. 2006).

Estudo imunológico

Separação e cultura de células

Um total de 30 ml de sangue heparinizado foi coletado e a separação das células mononucleares do sangue periférico (CMSP) foi realizada pelo gradiente de densidade utilizando Ficoll-Hypaque e ajustado para uma concentração de 3×10^6 células/ml em RPMI 1640 contendo 10% de soro normal humano, penicilina, estreptomicina e L-glutamina. As culturas foram incubadas a 37°C, com 5% CO₂ por 72 horas. Após incubação, os sobrenadantes foram coletados e mantidos a -20°C, para determinação posterior de citocinas.

Dosagem de Citocinas por ELISA

As citocinas (IFN- γ e TNF- α) foram determinadas no sobrenadante de culturas de CMSP utilizando o método de ELISA “sandwich”. Foram utilizados reagentes comercialmente disponíveis (Pharmingen, San Diego, CA, USA) e o resultado expresso em pg/mL, utilizando uma curva padrão construída com citocinas recombinantes.

Determinação da carga pró-viral

A carga de DNA pró-viral de HTLV-1 em PBMC foi mensurada por PCR em tempo real, utilizando o detector de sequências ABI PRISM 7700 (Applied Biosystems, Foster City, CA) como descrito previamente por Nagai et al. (Nagai et al. 1998). O DNA foi extraído de 1×10^6 células utilizando o Kit de extração Puregene DNA Isolation Kit (Gentra, Minneapolis, MN) de acordo com as instruções do fabricante e 100 ng da solução de amostra de DNA foi analisada. O valor da carga pró-viral foi calculado pela seguinte fórmula: número de cópias de HTLV-1 (pX) por 100 células = (número de cópias de pX) / (número de cópias de β -actina / 2) x 100.

Análise estatística

Os dados coletados foram inseridos em um banco de dados padronizado e analisados utilizando o programa STATA versão 12 para Windows. A mediana e percentis foram utilizados para avaliação das variáveis contínuas, e as proporções para descrever as variáveis categóricas. O teste t de Student foi utilizado para comparar as médias e o teste do qui-quadrado para as proporções. Foi considerado significativo um valor de $p \leq 0,05$ ($\alpha = 5\%$). O teste de ANOVA de uma via com pós teste de *Bonferroni* foi utilizado com comparações de médias entre três grupos.

Em análise de sobrevivência consideramos com falha o desenvolvimento de um sintoma neurológico em um dado espaço de tempo(t). A censura foi aplicada a morte, perda de seguimento e saída da coorte caracterizadas como o não aparecimento por mais de 2 anos ou não estabelecimento de contato telefônico.

As curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas como curvas de sobrevida e o *log-rank* teste foi utilizado para comparar curvas. A regressão de Cox foi utilizada para

definir razões de azar (*hazard ratio*) nas variáveis estudadas, relacionadas com os parâmetros de sobrevivência.

Óbitos

Em óbitos ocorridos durante a coorte foram buscados os atestados de óbito respectivos, informações junto a hospitais onde foram atendidos os falecidos e informações de familiares. A causa de morte foi considerada a partir de combinação desses dados, além de história pregressa dos indivíduos.

Ética em pesquisa

O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (Fiocruz-BA) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) aprovaram o projeto de pesquisa em questão conforme Anexo VIII deste projeto. Todos pacientes preencheram termo de consentimento livre e esclarecido e concordaram em participar do nosso projeto.

VI. Resultados

Em nossa coorte o acompanhamento de pacientes foi realizado com no mínimo uma avaliação anual entre os períodos de 2004 e 2012. Um total de 511 indivíduos foi cadastrado na avaliação inicial (V0), sendo que a maioria preencheu o questionário entre os anos de 2004 e 2005 (167 e 106 indivíduos respectivamente). Como esta é uma coorte dinâmica os pacientes tiveram sua primeira avaliação em diferentes anos.

Quanto ao acompanhamento, 299 (58,51%) tinham registrado uma visita de retorno(V1) e 90(17,61%) tinham sete retornos(V7), ou seja 8 registros em nosso estudo. Em relação ao número de pacientes acompanhados por ano, percebe-se que entre os anos de 2007 e 2010 foi registrado o maior número de visitas (247, 262, 254, 256 indivíduos avaliados respectivamente). As avaliações do ano de 2012 incluídas são aquelas registradas nos primeiros meses do ano e não representam o período inteiro.

O quadro 2 especifica a quantidade de visita por ano na coorte e seus totais.

Quadro 2 – Quantidade de visitas (V) registradas na coorte em relação ao ano de estudo.

Ano	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Total
2004	167								167
2005	106	103							209
2006	58	55	96						209
2007	49	37	58	103					247
2008	44	25	39	54	100				262
2009	31	28	20	30	46	99			254
2010	29	23	23	17	22	50	92		256
2011	27	24	21	20		24	44	84	160
2012		4	5	5		5	3	6	22
Total	511	299	262	229	168	178	139	90	

Em análise gráfica identificamos a quantidade de visitas realizada por ano (entre 2004 e 2011, excluindo 2012) e percebemos ascendência com o tempo e um leve decréscimo no último ano (Figura 4).

Em outra análise, do número de pacientes de acordo com a quantidade de visitas de retorno acumulada, notamos uma natural descensão do gráfico, uma vez que se trata de coorte dinâmica e os pacientes que continuam ingressando no estudo ainda não tiveram a oportunidade de retorno subsequente. Outra justificativa para a queda na curva é o do registro de perdas do acompanhamento, ou de pacientes que não retornaram, estão falecidos ou mudaram de localidade (Figura 5).

Figura 4 – Total de visitas realizada de acordo com o ano de estudo.

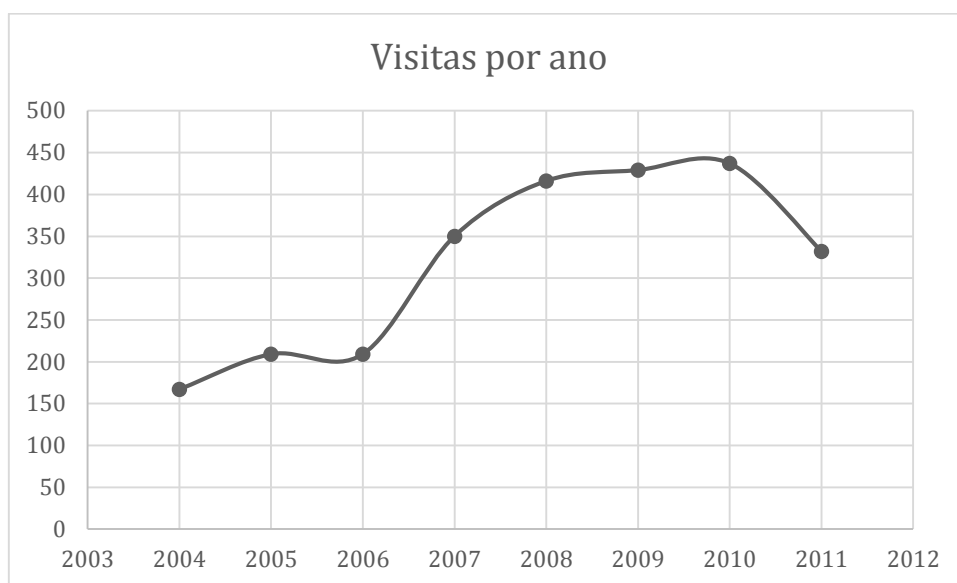
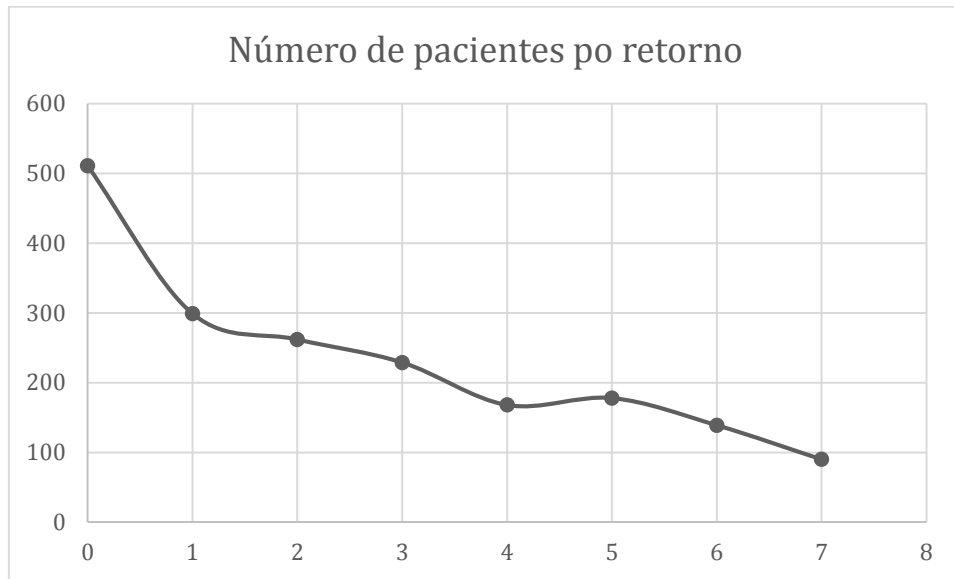


Figura 5 – Número de pacientes de acordo com a quantidade de retorno registrado.



Dos 511 pacientes com registro no cadastro 440 tinham *Western Blot* positivo para HTLV-1. Os demais foram classificados de acordo com a Figura 6.

Utilizamos dessa amostra de pacientes com HTLV-1, sendo estes então classificados de acordo com o diagnóstico. Foram excluídos nesta etapa 26 pacientes por falta de diagnóstico no banco de dados, dos demais 76 tinham HAM/TSP definitivo de acordo com critérios da OMS(World Health Organization 1988) e de Castro-Costa(De Castro-Costa et al. 2006), 87 tinham HAM/TSP provável ou possível (pacientes com bexiga neurogênica isolada, síndrome piramidal ou com outros sinais neurológicos sugestivos, mas sem paraparesia), e 251 eram assintomáticos do ponto de vista neurológico (Figura 7).

Figura 6– Classificação dos pacientes com ELISA positivo para o HTLV-1 de acordo com o Western Blot.

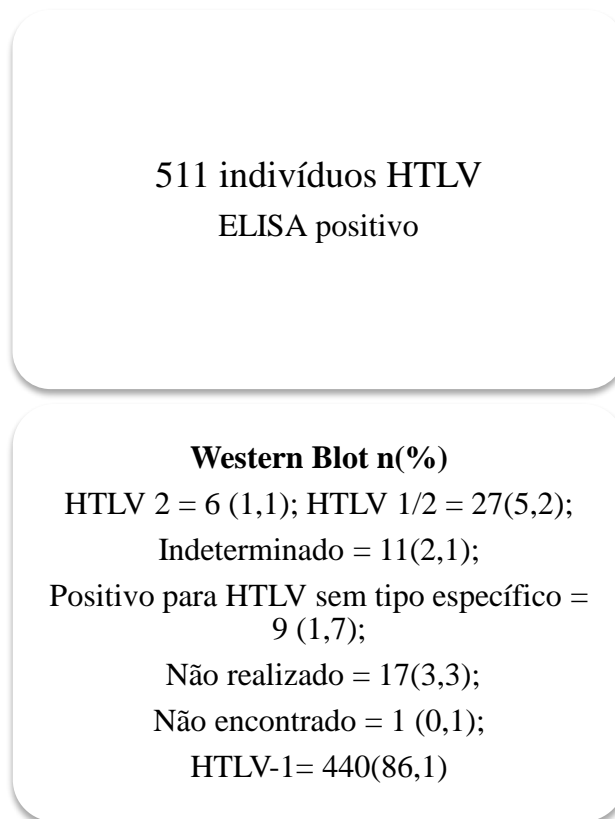
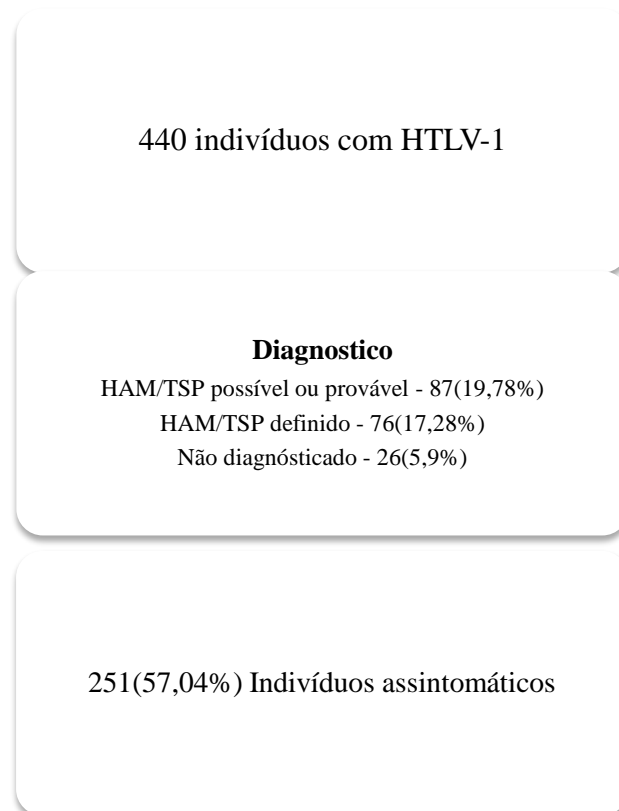


Figura 7 – Classificação dos pacientes de acordo com o diagnóstico neurológico



Em relação aos grupos de diagnóstico analisamos variáveis socioeconômicas e demográficas como mostra a tabela 1, havendo apenas diferenças em relação à idade, sendo o grupo com HAM/TSP com maior média comparado com os demais.

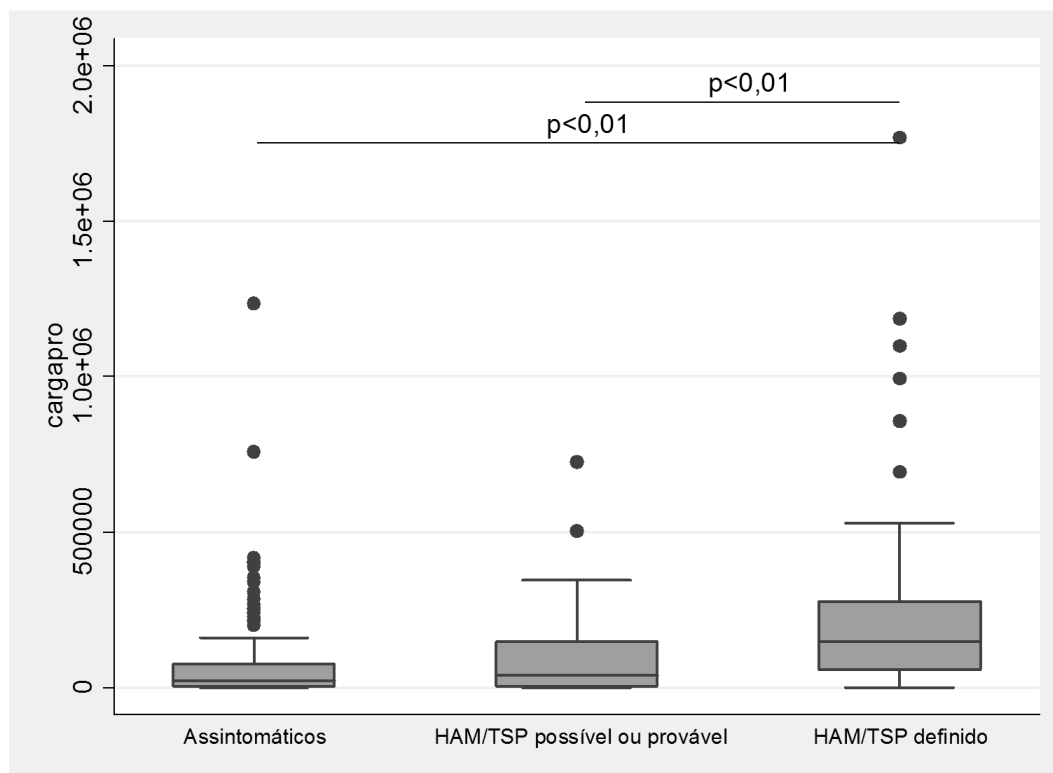
Para fins de posterior análise de sobrevida comparamos primariamente o nível de citocinas e carga pró-viral entre os pacientes de diferentes grupos de diagnóstico. Com relação à carga pró-viral, a Figura 8 mostra uma diferença estatística entre o grupo com HAM/TSP definido e os demais (ANOVA de uma via e pós-teste de *Bonferroni* - $p < 0,01$). As comparações com as citocinas IFN- γ e TNF- α mostram a mesma diferença entre os grupos, estando o grupo com HAM/TSP definitivo com maiores níveis (Figuras 9 e 10).

Tabela 1 - Características demográficas dos 440 indivíduos infectados pelo HTLV-1 de acordo com o diagnóstico.

	Sem HAM/TSP (n=251)	Provável ou possível HAM/TSP (n=87)	HAM/TSP (n=76)	<i>P</i>
Idade	44.56 ± 12.16	47.88 ± 11.57	52.38 ± 14.04	<0.01 ^a
Sexo Feminino	143(56.97)	58(66.67)	51(67.11)	0.13 ^b
Amamentação				
< 1 ano	72(58.54)	24(51.0)	17(51.52)	
1 – 3 anos	39(31.71)	13(27.66)	14(42.42)	0.15 ^b
> 3 anos (n=203)	12(9.76)	10(21.28)	2(6.06)	
Histórico de transfusões (n=409)	38(15.38)	22(25.29)	16(21.33)	0.09 ^b
Uso de drogas endovenosas	8(3.20)	4(4.60)	2(2.67)	0.76 ^b
Relação Homossexual (n=304)	16(8.89)	3(5.45)	2(4.00)	0.27 ^b
Infecção por HBV(n=277)	14(7.73)	8(13.79)	2(5.26)	0.26 ^b

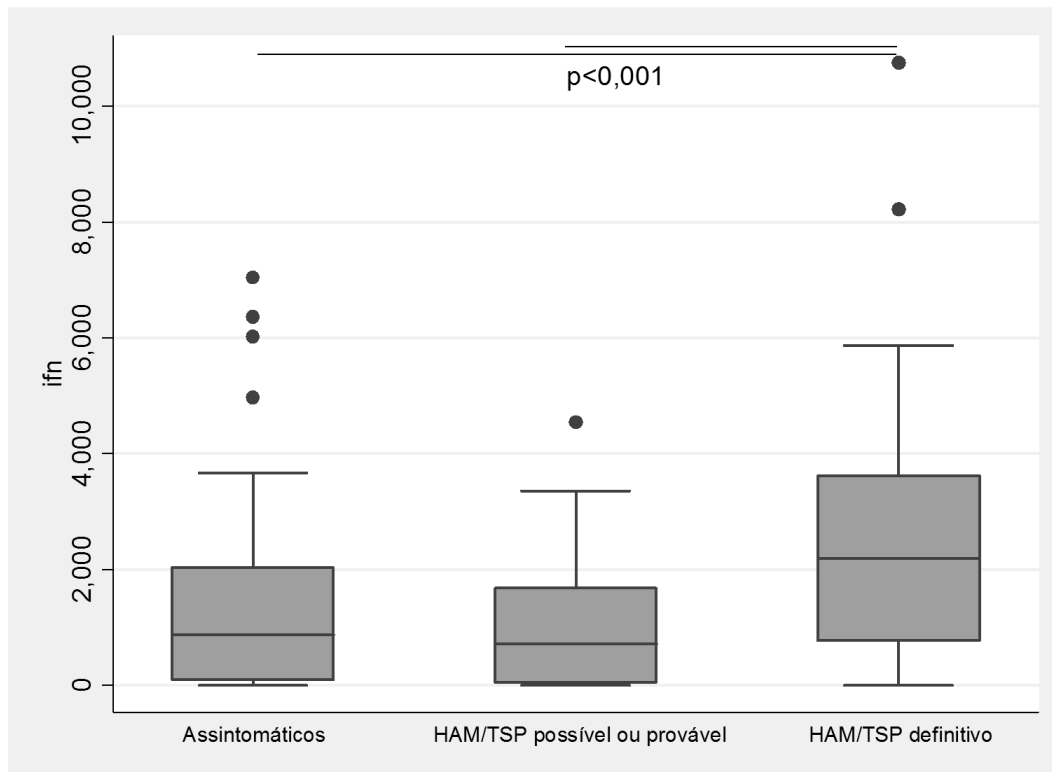
^aANOVA de uma via; ^bqui-quadrado

Figura 8 – Comparação entre carga pró-viral nos grupos diagnósticos de pacientes admitidos na coorte.



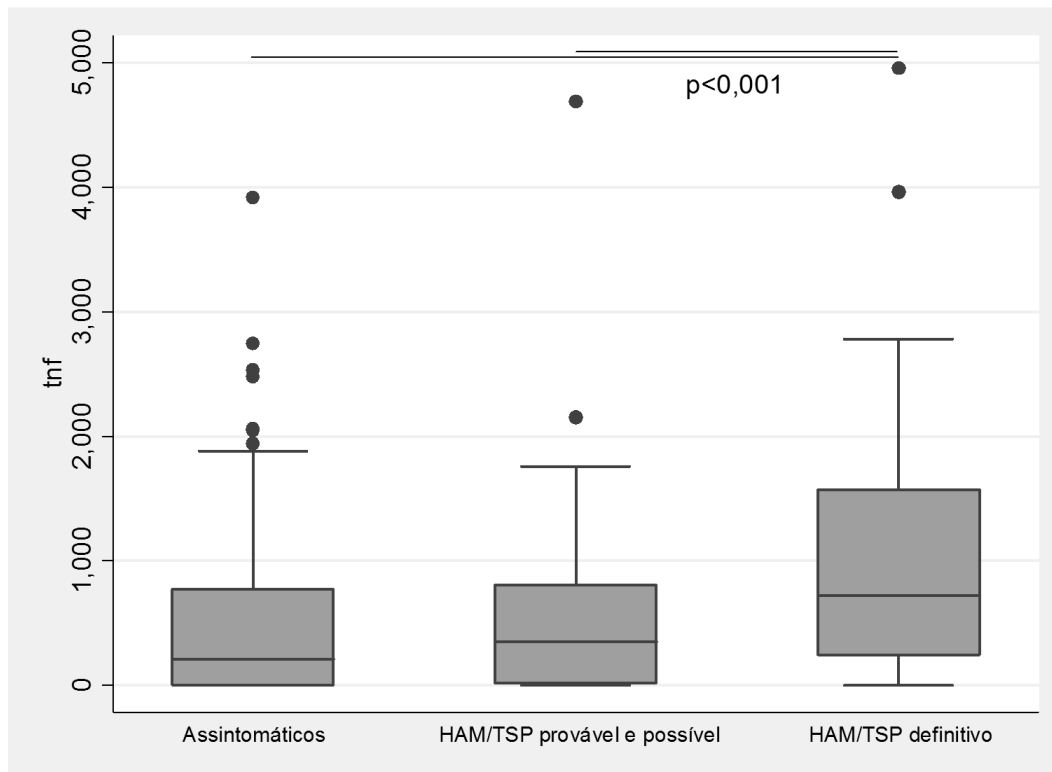
Teste de ANOVA de uma via com pós-teste de Bonferroni.

Figura 9 – Comparação entre níveis de IFN- γ (pg/ml) nos grupos diagnósticos de pacientes admitidos na coorte.



Teste de ANOVA de uma via com pós-teste de Bonferroni.

Figura 10 – Comparação entre níveis de TNF- α (pg/ml) nos grupos diagnósticos de pacientes admitidos na coorte.



Teste de ANOVA de uma via com pós-teste de Bonferroni.

Utilizamos os 251 indivíduos assintomáticos e seu seguimento para fins de análise de sobrevida em nosso trabalho.

Durante o período de 8 anos desta coorte 5 indivíduos desenvolveram HAM/TSP definitivo (4,3 a cada 1000 pessoas/ano). Todos estes indivíduos foram classificados no início como HAM/TSP provável ou possível. A mediana de tempo foi de 2 anos para o desenvolvimento da doença.

Da amostra de 251 indivíduos entre 68,9% e 100% não possuíam os sintomas para qual estiveram sendo avaliados no início da coorte, de acordo com a variável em questão. Destes entre 73,7 e 77,6% tinham pelo menos 2 registros no estudos, sendo estes utilizados para a análise de sobrevida.

A tabela 2 mostra os dados de densidade de incidência dos sintomas referidos pelos indivíduos em resposta ao questionário padronizado (Anexo 2 e 3).

Parestesias em mãos e em pés foram os sintomas de maior taxa de incidência (206 e 186 a cada 1000 pessoas/ano, respectivamente). Em relação aos sintomas urinários, noctúria e urgência tiveram a maiores taxas em nossa amostra (129 e 126 a cada 1000 pessoas/ano respectivamente). Em sintomas motores, dificuldade de correr foi referido em 177 a cada 1000 pessoas/ano e dificuldade de andar em 124 a cada 1000 pessoas/ano.

Tabela 2 – Análise de sobrevida – Sintomas referidos em pacientes com HTLV-1 sem HAM/TSP avaliados por período de 8 anos.

	População inicial sem o respectivo sintoma n/N(%)	Amostra com seguimento n/N(%)	Proporção de falhas n/N(%)	Taxa de incidência ^a /1000 pessoas/ano
Sintomas sensitivos				
Parestesias nas mãos	173/251(68.9)	129/173(74.5)	73/129(56.6)	206.2
Parestesias nos pés	188/251(73.7)	141/188(75.0)	76/141(53.9)	186.7
Sintomas urinários				
Noctúria	214/251(85.2)	160/214(74.7)	65/160(40.6)	129.7
Urgência	251/251(100)	187/251(74.5)	73/187(19.0)	126.9
Retenção	238/251(94.8)	178/238(74.7)	50/178(28.0)	79.1
Incontinência	226/251(90.0)	169/226(74.7)	69/169(40.8)	95.8
Sintomas motores				
Dificuldade de andar	221/251(88.0)	164/221(74.2)	64/164(39.0)	124.0
Dificuldade de correr	215/251(85.6)	159/215(73.9)	77/159(48.4)	177.4

^aAnálise de sobrevida

No exame físico, os pacientes apresentavam incidência de sintomas piramidais e alterações nas escalas padronizadas, de acordo com a Tabela 3. O sinal de maior incidência foi o de hiperreflexia em membros inferiores (75 a cada 1000 pessoas/ano), seguido de paraparesia, hiperreflexia em membros superiores e sinal de Babinski (52, 45 e 36 a cada 1000/ pessoas-ano respectivamente).

Nas escalas, o EDSS demonstrou piora de pelo menos 1 ponto em 133 a cada 1000 pessoas-ano e o índice ambulatorial uma piora de 10 segundos em 12 a cada 1000 pessoas ano.

Tabela 3 – Análise de sobrevida – Exame neurológico nos indivíduos com HTLV-1 sem HAM/TSP no período de 8 anos.

	População inicial sem o respectivo sintoma n/N(%)	Amostra com seguimento n/N(%)	Proporção de falhas n/N(%)	Taxa de incidência ^a /1000 pessoas/ano
Exame neurológico				
Hiperreflexia em membros superiores	194/236(82.2)	135/194(69.6)	20/135(14.8)	45.0
Hiperreflexia em membros inferiores	198/244(81.1)	148/198(74.7)	34/148(22.9)	75.8
Paraparesia	240/240(100)	180/240(75.0)	34/180(18.8)	52.5
Sinal de Babinski	243/243(100)	181/243(74.5)	25/181(13.8)	36.6
Escalas				
EDSS ¹	-	185/251(73.7)	78/185(42.1)	133.7
Índice ambulatorial ²	-	184/237(77.6)	9/184(4.8)	12.1

^aAnálise de sobrevida

¹Foi considerado como falha a piora de pelo menos um ponto na escala EDSS

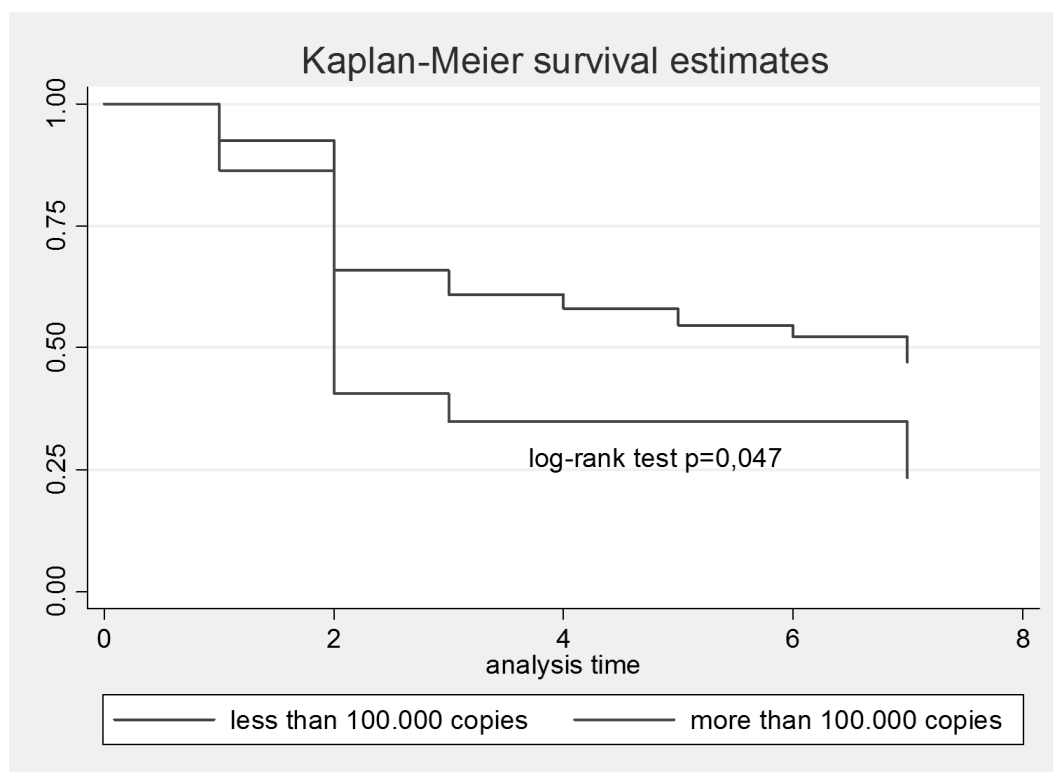
²Foi considerado como falha no índice ambulatorial a piora de pelo menos 10 segundos para caminhar em relação à medida anterior.

Por ser um parâmetro que avalia diversos aspectos neurológicos o EDSS foi utilizado a fim de realizar curvas de Kaplan-Meier com variáveis que poderiam estar relacionadas com a piora neurológica.

A carga pró-viral alta com números maiores que 100.000 cópias do vírus por 10^6 células mononucleares periféricas foi indicador de pior curva de sobrevida, analisados de acordo com as curvas de Kaplan-Meier e testes *log-rank* de comparação. A idade com ponto de corte em 60 anos não mostrou diferenças entre os grupos.

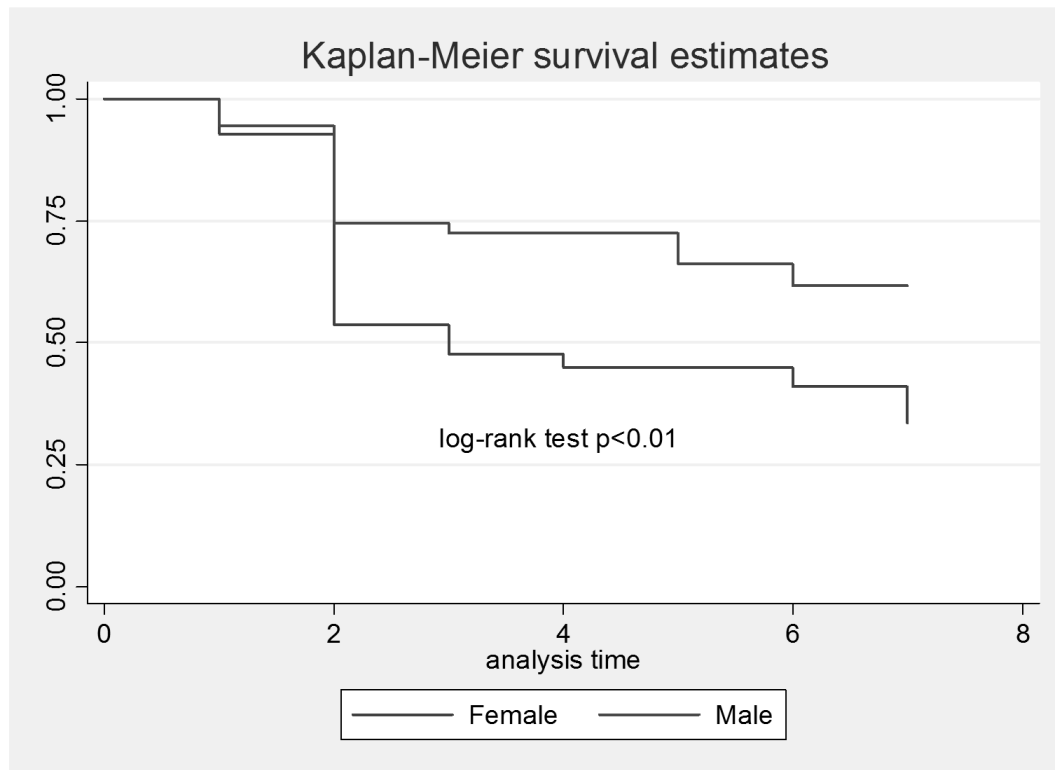
Análise com regressão de Cox mostrou resultados similares àqueles encontrados nas curvas de Kaplan-Meier. Outras variáveis estudadas como comorbidades e infecções não se mostraram significantes (tabela 4).

Figura 11 – Curvas de Kaplan-Meier de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS entre grupos com mais ou menos de 100.000 cópias/ 10^6 PBMC.



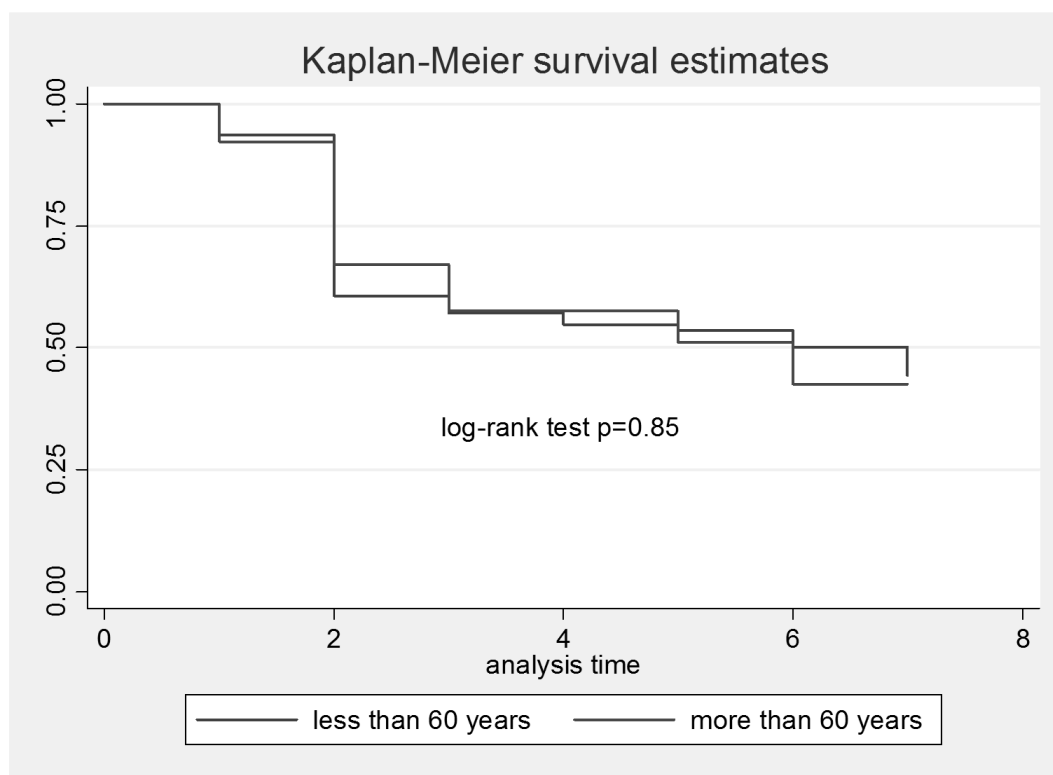
*PBMC – Células mononucleares periféricas.
Curva abaixo – mais do que 100.000 cópias
Curva acima – menos do que 100.000 cópias*

Figura 12 – Curvas de Kaplan-Meier de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS entre gêneros masculino e feminino.



Curva abaixo sexo feminino
Curva acima sexo masculino

Figura 13 – Curvas de Kaplan-Meier de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS entre grupos maiores ou menores que 60 anos.



Curva abaixo – mais de 60 anos

Curva acima – menos de 60 anos

Tabela 4 – Análise de Cox univariada de acordo com a piora de pelo menos 1 ponto no EDSS.

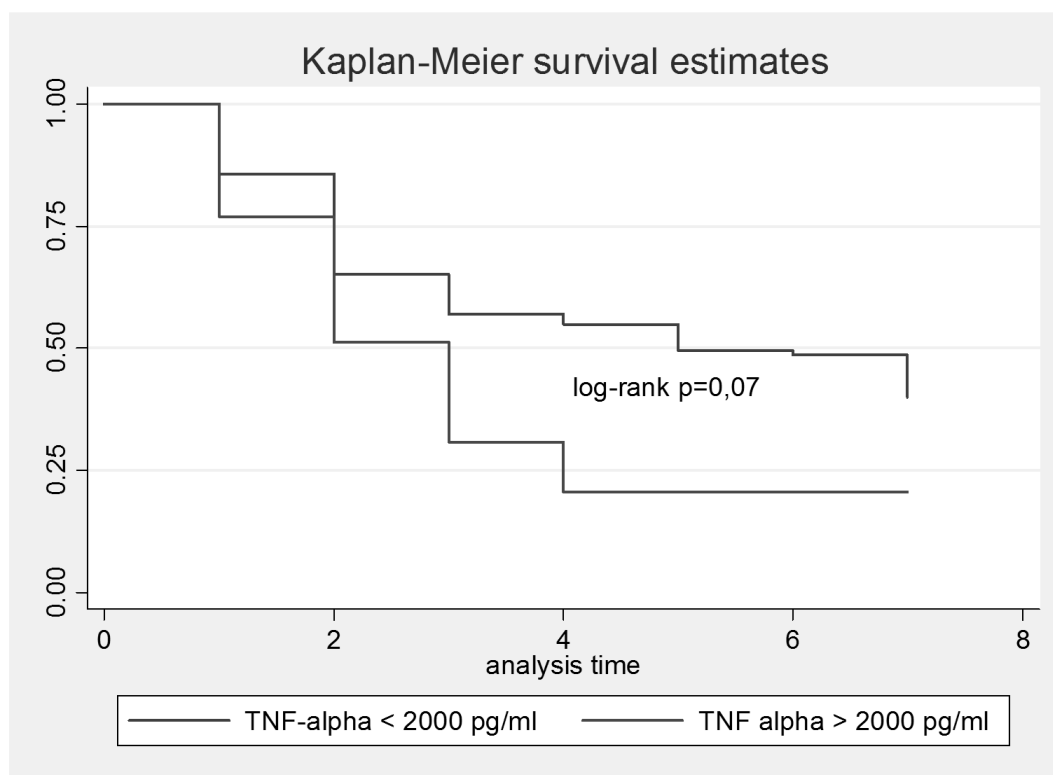
	HR(IC95%)	P
Sexo (F=1 M=0) n=251	1.80 (1.09-2.97)	.02
Idade n=251	1.01(.99-1.03)	.13
Transfusão n=247	1.13(.65-1.97)	.64
Diabetes n=251	1.15(.78-4.71)	.84
Hipertensão n=251	1.13(.68-1.88)	.62
Hipotireoidismo n= 251	2.01(.63-6.40)	.23
Síndrome Seca n=127	1.73(.96-3.12)	.06
Periodontite n=127	1.18(.65-2.12)	.57
Hepatite B n=178	.38(.09-1.58)	.18
Hepatite C n=177	.90(.28-2.87)	.86
Sífilis n=137	1.11(.47-2.58)	.83
Chagas n=129	1.18(.42-3.27)	.74
Parasitológico de fezes positivo n=95	.72(.40-1.29)	.27
Hemoglobina (<12.9 mg/dl =1 >13.0mg/dl=0) n=92	.99(.56-1.77)	.99
Leucócitos (>10000=1 <9999 = 0) n=87	.68(.16-2.81)	.59
Carga pró-viral (>100000 = 1 <99999=0) n=127	1.70(.93-3.11)	.04

Citocinas pró-inflamatórias dosadas também foram comparadas através de curvas de Kaplan-Meier com ponto de corte de 2000 pg/ml. TNF- α apresentou significância limítrofe nessa análise, mas diferenças não foram encontradas com IFN- γ (Figuras 14 e 15).

Curvas individuais de Kaplan-Meier para sintomas principais mostram uma possível ordem de aparecimento dos mesmos sendo os urinários mais precoces e os motores mais tardios (Figura 16).

Houve 10 óbitos durante a coorte sendo a causa principal leucemia/linfoma de células T do adulto (Figura 17).

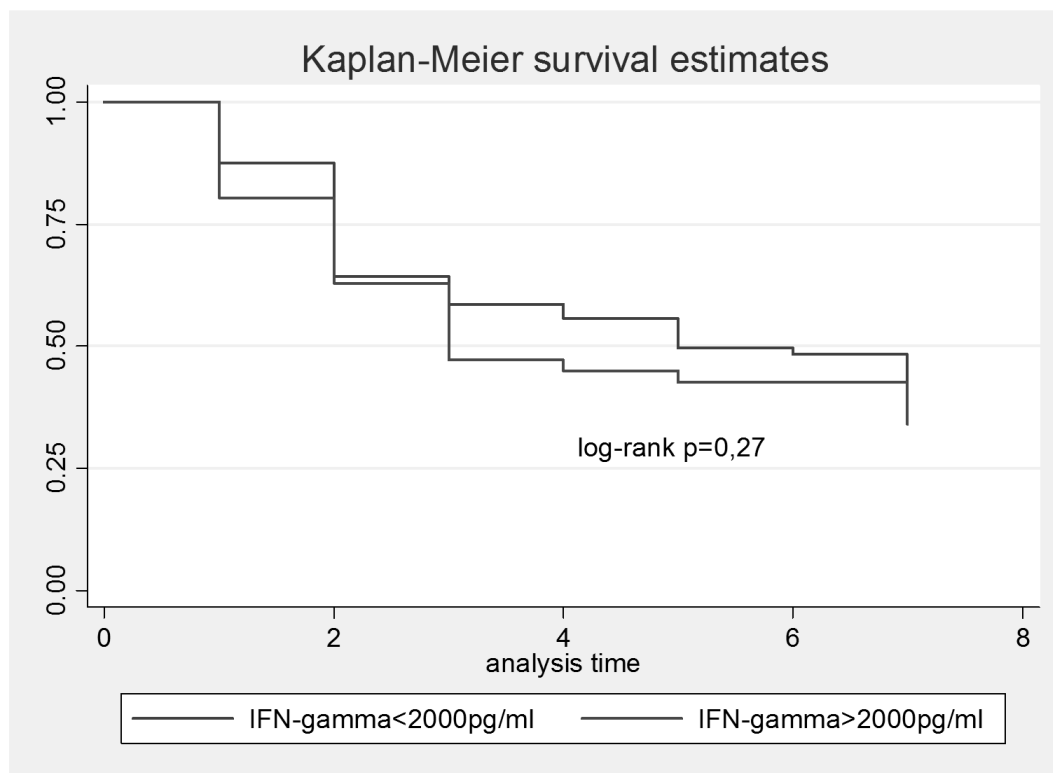
Figura 14 – Curvas de Kaplan-Meier com relação aos níveis de TNF- α utilizando o ponto de corte de 2000 pg/ml, considerando a piora de 1 ponto na escala de EDSS.



Curva abaixo – TNF maior que 2000 pg/ml

Curva acima – TNF menor que 2000 pg/ml

Figura 15– Curvas de Kaplan-Meier com relação aos níveis de IFN- γ utilizando o ponto de corte de 2000 pg/ml

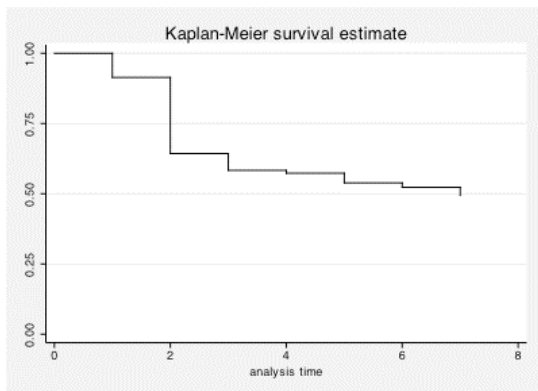


Curva abaixo – IFN maior que 2000 pg/ml

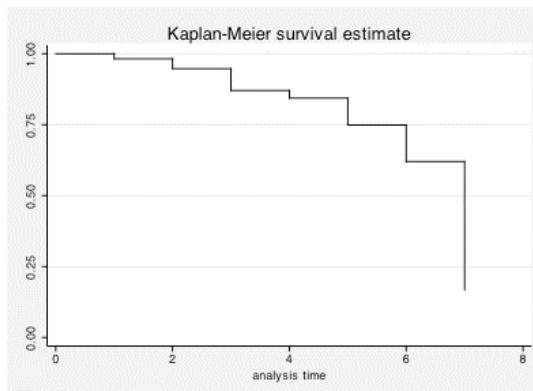
Curva acima – IFN menor que 2000 pg/ml

Figura 16 – Curvas de Kaplan-Meier para os principais sintomas neurológicos nos indivíduos infectados pelo HTLV-1.

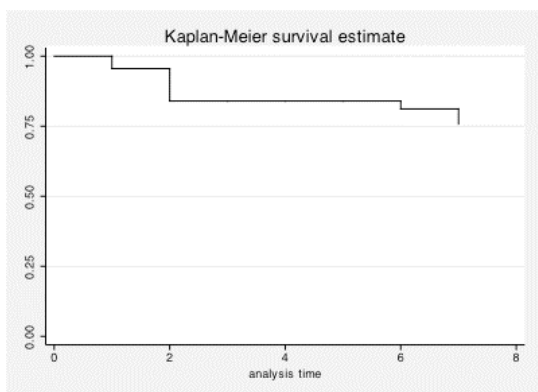
Urgência



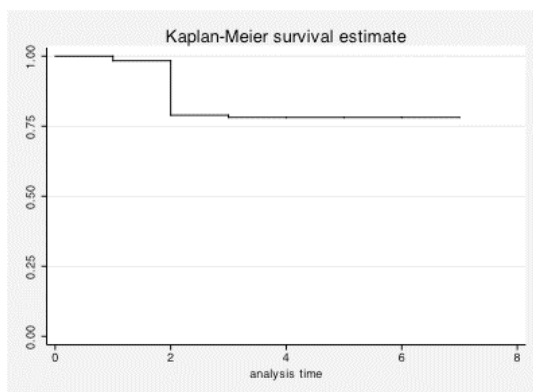
Incontinência



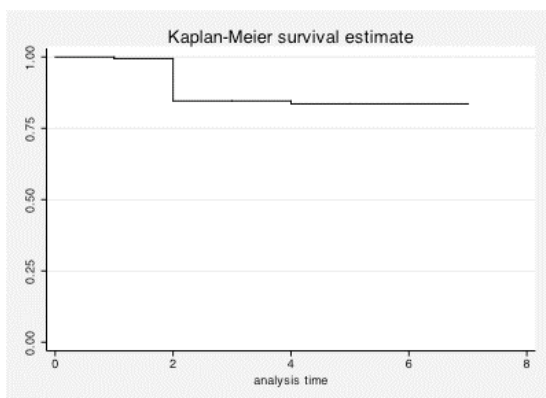
Hiperreflexia



Paraparesia



Sinal de Babinski



Índice Ambulatorial

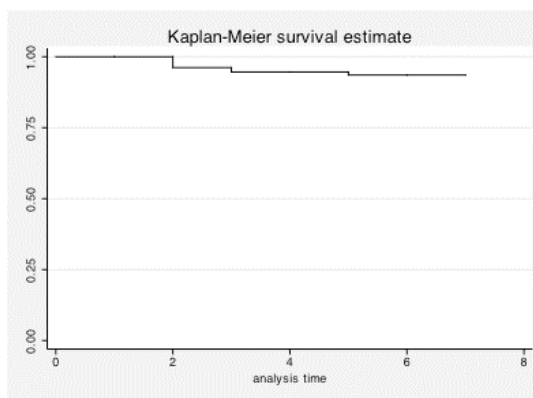
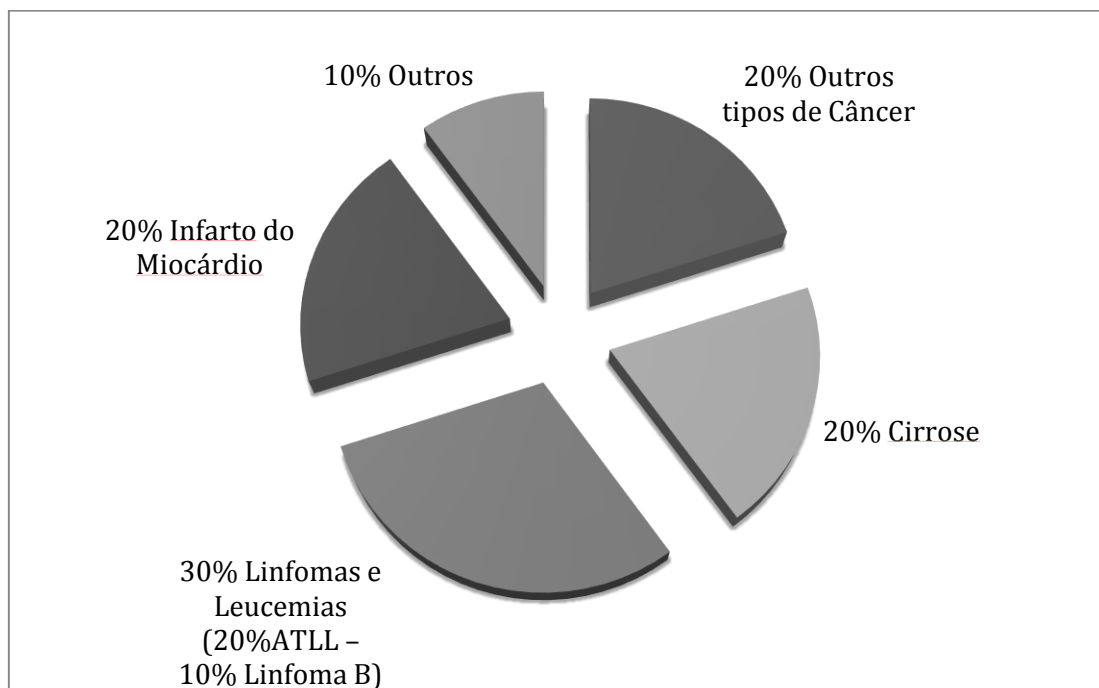


Figura 17 – Causas de morte entre 10 paciente no período de 2004-2011.



Linfomas e Leucemias estiveram relacionados ao HTLV-1

VII. Discussão

O HTLV-1 é tido como um vírus de baixa morbidade, fato esse devido à baixa prevalência de manifestações como ATL e HAM/TSP que acometem até 5% dos infectados (Araujo and Silva 2006). No entanto neste estudo de coorte nós observamos uma alta incidência de sintomas neurológicos, assim como alterações no exame físico em mais de 56% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 acompanhados no ambulatório, mesmo considerando nossa baixa taxa de HAM/TSP (5 pacientes). Isso indica que em um curto espaço de tempo uma parcela significativa de pacientes pode desenvolver sintomas neurológicos.

Alguns sintomas como alterações urinárias e achados anormais no exame neurológico como hiperreflexia e sinal de Babinski podem preceder o aparecimento de HAM/TSP nesses pacientes. Dos 5 pacientes que desenvolveram HAM/TSP ao longo da coorte, todos tinham sintomas urinários precedendo o quadro clínico, sendo na maioria urgência e/ou incontinência. Em estudo urodinâmico estes indivíduos tiveram alterações do tipo hiperreflexia detrusora e/ou dissinergia detrusor esfíncter. Todos tinham hiperreflexia grau 3 ou 4 mas em nenhum foi identificado o sinal de Babinski precocemente, somente aparecendo no acompanhamento evolutivo, em tempo semelhante a paraparesia.

Devido a zona limítrofe de irrigação sanguínea (em que o sangue corre lentamente e as células inflamatórias se aderem mais facilmente ao epitélio vascular, atravessando também mais facilmente a barreira hemato-encefálica) localizada no segmento torácico da medula e especialmente na substância cinzenta central, existe uma predisposição de a doença neurológica começar na coluna intermédio lateral envolvendo os núcleos autonômicos primeiramente, tendo como principal manifestação disfunção vesical e sexual e então progredindo para os tratos

mielinizados da substancia branca (trato cortiço-espinhal).

Comparado com a literatura nossa prevalência de HAM/TSP foi pequena, sendo que a maioria dos indivíduos já tinham a doença no início da coorte (39%). No entanto o tempo de acompanhamento foi curto (8 anos) considerando a história natural da doença.

Como em outras coortes de pacientes com HTLV-1 nosso estudo mostrou alta incidência de sintomas. Poucos estudos têm se dedicado à descrição das manifestações clínicas e neurológicas do HTLV-1, e mais escassos ainda foram os estudo de coorte. Em estudo de coorte de Biswas e colaboradores em 2009(Biswas et al. 2009) sintomas neurológicos foram tão prevalentes em pacientes com HTLV-1 quanto com HTLV-2 comparados com controles, em especial fraqueza em pernas, anormalidades na marcha, incontinência urinária, sinal de Babinski e diminuição de sensibilidade vibratória.

Apesar de no estudo faltar um acompanhamento de indivíduos normais para comparação dos sintomas desenvolvidos, as altas taxas de alterações neurológicas e a relação com alta carga pró-viral justifica ser o achado compatível com a infecção pelo HTLV-1.

Utilizamos a escala de EDSS como principal parâmetro para avaliação dos fatores de risco nos pacientes com HTLV-1. Essa escala foi inicialmente desenhada para o uso em pacientes com esclerose múltipla(Kurtzke 1983), entretanto tem se mostrado uma ferramenta útil para pacientes com HTLV-1 porque avalia vários domínios neurológicos englobando entre esses sintomas sensitivos, motores e disfunções autonômicas (vesicais e intestinais). Além disso, mostramos previamente a associação do EDSS com sintomas neurológicos (Castro et al. 2007)(Oliveira, Castro e Carvalho 2007), e outros trabalhos também o fizeram(Sheremata et al. 1993)(Kuriyama et al. 2009)(Carod-Artal, Mesquita e Ribeiro 2008).

Nossa análise de regressão e de sobrevida trouxe à tona dois fatores de risco importantes: o sexo feminino e a carga pró-viral elevada (maior que 100.000 cópias por 10^6 PBMCs). Esses mesmos fatores já tinham sido identificados previamente em coortes de pacientes HAM/TSP (Olindo et al. 2006)(Martin et al. 2010). Idade e citocinas do perfil Th1 dosadas não mostraram diferenças estatisticamente significantes na curva de sobrevida, no entanto altos valores de TNF- α tiveram valor estatístico limítrofe em associação com piores curvas de sobrevida ($p=0,07$).

Em um estudo prévio comparando sintomas neurológicos em pacientes infectados pelo HTLV-1 e doadores sadios, foi mostrado dificuldade em andar de 11% do grupo com o vírus(Caskey et al. 2007). Nesse estudo usando diferenças de pelo menos 10 segundos em caminhar 8 metros, observamos uma baixa incidência (12 indivíduos a cada 1000/pessoas/ano). Como houve aumento no tempo de andar em uma taxa menor do que fraqueza em membros inferiores e hiperreflexia, e similar a valores da incidência de HAM/TSP, concluímos que somente o acometimento piramidal grave parece influenciar no tempo de caminhar.

A síndrome de bexiga hiperativa foi identificada em pelo menos 19 indivíduos a cada 1000 pessoas-ano considerando critério internacional(Abrams et al. 2002). A maioria dos nossos pacientes também foram avaliados com estudo de urodinâmica e a hiperatividade detrusora foi o achado mais frequente.

Em estudo prévio mostrou-se que os sintomas urinários não eram devidos a infecção do trato urinário e sim manifestação da doença associada ao HTLV-1 (Rocha et al. 2007). Nós mostramos recentemente que pacientes com síndrome de bexiga hiperativa tinham anormalidades imunológicas e carga pró-viral semelhantes a pacientes com HAM/TSP, e citocinas pró inflamatórias como TNF- α e IFN- γ nesses

pacientes foram maiores do que aquelas observadas nos assintomáticos (Santos et al. 2012).

É sabido que a carga pró-viral e a produção de citocinas pró-inflamatórias está aumentada em pacientes com HAM/TSP e participa no desenvolvimento da patologia associada a infecção do HTLV-1 (Olindo et al. 2006)(Martin et al. 2010)(Souza et al. 2012).

Na entrada da coorte 62 indivíduos com HTLV-1 já tinham bexiga hiperativa mas somente 4 destes desenvolveram HAM/TSP definitivo. Estes dados apontam que a maioria dos indivíduos com HTLV-1 e bexiga hiperativa não progridem para HAM/TSP, indicando que em adição a uma exagerada produção de citocinas pró-inflamatórias e carga pró-viral outros fatores podem estar influenciando o desenvolvimento de HAM/TSP.

Existe importância na identificação de sintomas neurológicos em pacientes com HTLV-1, principalmente os urinários, uma vez que esses estão relacionados a uma pior qualidade de vida nos indivíduos portadores(Diniz et al. 2009)(Castro et al. 2007).

Nós mostramos que a carga pró-viral estava associada a disfunção neurológica, mas não necessariamente é um marco do desenvolvimento de HAM/TSP. Nossa taxa de mielopatia (1,47%) foi menor que a da literatura (3-5%),mas o tempo de avaliação (8 anos com média de acompanhamento de 4,09 anos para os pacientes que desenvolveram HAM/TSP) foi muito curto comparando com a média de 20 para o desenvolvimento da doença (Araujo e Silva 2006). Semelhante ao nosso trabalho recente estudo publicado por Romanelli e colaboradores(Romanelli et al. 2013) observaram 7 casos incidentes de HAM/TSP em população de 181 pacientes com HTLV-1 acompanhados em uma média de 7 anos.

O espectro de doenças neurológicas associadas ao HTLV-1, tem tido seu devido

reconhecimento, principalmente através de trabalhos de origem brasileira. As síndromes de bexiga neurogênica e a neuropatia associada ao HTLV-1 foram mostradas através de estudos transversais individualizados e parecem estar relacionadas às outras manifestações neurológicas. O acompanhamento dos pacientes em estudo de coorte mostrou que grande parte de indivíduos previamente assintomáticos desenvolvem doença neurológica, necessitando estes de reconhecimento e intervenção precoce do tipo terapêutica. Alguns fatores de risco tem sido estudados, mas em nossos estudos somente carga pró-viral e sexo feminino têm se mostrado consistente com o desenvolvimento e instalação de doença. Nossos pacientes apresentaram também alta incidência dos sintomas relatados, sendo descritos através das taxas de incidência individual e tempo em risco.

Algumas limitações foram consideradas como o tempo de estudo de 8 anos, que comparado com a história natural da doença de cerca de 20 a 30 anos é pequeno. A amostra utilizada se baseou em pacientes referenciados para Hospital Universitário, com predomínio de pacientes encaminhados por banco de sangue, o que caracteriza viés de seleção.

Como pontos positivos o estudo apresentou avaliação neurológica sistemática anual, com anamnese e exame físico. Além disso a amostra de cerca de 500 pacientes infectados com o vírus foi considerada representativa.

VIII. Propostas de Estudo

- Estudo radiológico através de ressonância magnética de coluna torácica das alterações medulares precoces em pacientes com síndrome de bexiga neurogênica associada ao HTLV-1.
- Continuação do seguimento do estudo de coorte, considerando a história natural longa da HAM/TSP, e observação anual a semestral do desenvolvimento de sintomas.
- Ensaio clínico com medicações de efeito antiviral e no sistema imunológico principalmente em pacientes com mielopatia subclínica e mielopatia de início precoce.

IX. Conclusões

Observamos que indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem HAM/TSP tiveram alta taxa de incidência de sintomas neurológicos, especialmente os sensitivos, motores e urinários. Dois fatores de risco estiveram associado à piora de pelo menos 1 ponto na escala neurológica EDSS, sendo estes o sexo feminino e a carga pró-viral maior que 100.000 cópias/10⁶ PBMC.

Nesse estudo 1,47% dos pacientes em risco desenvolveram HAM/TSP definitivo. Apesar da baixa taxa de HAM/TSP, sintomas neurológicos devem ser identificados em pacientes com HTLV-1 devido à sua alta prevalência e interferência com a qualidade de vida.

x. Summary

Background: The human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is the causal agent of HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), disease observed in up to 5% of infected individuals. Despite this low prevalence it is known that a high number of HTLV-1 infected subjects who do not fulfill the criteria for HAM/TSP present neurological complains related to sensory, motor, urinary or autonomic manifestations. The aim of this study was to describe based in a prospective cohort the incidence of these manifestations and risk factors associated with these outcome.

Methods: Participants include 414 HTLV-1 infected individuals in Salvador, Bahia. Symptoms were computed every year and incidence rates were calculated to each variable in data.

Findings: While 163 patients had definite, possible or probable HAM/TSP, 251 subjects were asymptomatic for neurologic disease. This group was selected for analysis. Follow-up of at least three years was achieved in 51% of patients, for most of of the studied variable. The symptoms incidence rate was computed in 1000 persons-year 206 for hand numbness, 186 for feet numbness, 129 for nocturia and 126 for urgency. In the neurological exam the average incidence rate was 76 for legs hyperreflexia, 52% for legs paraparesis and 36 for Babinski sign. In annual applied EDSS scale the incidence rate of worsening 1 point was 134 at average. Kaplan-Meier curves categorized by gender and proviral load showed that females an patients with proviral load at more than 100.000 copies / 10^6 PBMCs had a higher risk. Five patients developed definite HAM/TSP during the cohort.

Interpretation: Developing of neurological symptoms or signs occurred in up to 30% of asymptomatic subjects during 8 years follow-up. The estimated incidence was 19% for overactive bladder syndrome and 1.47% for definite HAM/TSP.

*XI. Referências
Bibliográficas*

- Abrams, Paul, Linda Cardozo, Magnus Fall, Derek Gri, Peter Rosier, Ulf Ulmsten, Philip Van Kerrebroeck, Arne Victor, and Alan Wein. 2002. "The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function : Report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society." *Neurourology and Urodynamics* 178: 167–178. doi:10.1002/nau.10052.
- Alamy, A H, F B Menezes, A C Leite, O M Nascimento, and A Q Araújo. 2001. "Dysautonomia in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I-Associated Myelopathy/tropical Spastic Paraparesis." *Annals of Neurology* 50 (5) (November): 681–685.
- Araujo, Abelardo Q C, and Marcus Tullius T Silva. 2006. "The HTLV-1 Neurological Complex." *Lancet Neurology* 5 (12) (December): 1068–76. doi:10.1016/S1474-4422(06)70628-7.
- Bangham, C R. 2000. "HTLV-1 Infections." *Journal of Clinical Pathology* 53 (8) (August): 581–6.
- Bangham, C. R. M. 2003. "The Immune Control and Cell-to-Cell Spread of Human T-Lymphotropic Virus Type 1." *Journal of General Virology* 84 (12) (December 1): 3177–3189. doi:10.1099/vir.0.19334-0.
- Bartholomew, C, F Cleghorn, N Jack, J Edwards, and W Blattner. 1997. "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I-Associated Facial Nerve Palsy in Trinidad and Tobago." *Annals of Neurology* 41 (6) (June): 806–809. doi:10.1002/ana.410410617.
- Biswas, H H, J W Engstrom, Z Kaidarova, G Garratty, J W Gible, B H Newman, J W Smith, et al. 2009. "Neurologic Abnormalities in HTLV-I- and HTLV-II-Infected Individuals Without Overt Myelopathy." *Neurology* 73 (10) (September 8): 781–9. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b6bba9.
- Carneiro-proietti, Anna Bárbara F, João Gabriel, Ramos Ribas, Bernadette C Catalansoares, L Marina, Gustavo E A Brito-melo, Olindo A Martins-filho, et al. 2002. "Infecção e Doença Pelos Vírus Linfotrópicos Humanos de Células T (HTLV-I / II) No Brasil Infection and Disease Caused by the Human T Cell Lymphotropic Viruses Type I and II in Brazil." *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35 (5): 499–508.
- Carod-Artal, F J, M C del Negro, A P Vargas, and I Rizzo. 1999. "[Cerebellar Syndrome and Peripheral Neuropathy as Manifestations of Infection by HTLV-1 Human T-Cell Lymphotropic Virus]." *Revista De Neurologia* 29 (10) (November): 932–935.
- Carod-Artal, F J, H Mourao Mesquita, and L da Silveira Ribeiro. 2008. "[Neurological Symptoms and Disability in HTLV-1 Associated Myelopathy]." *Neurología (Barcelona, Spain)* 23 (2) (March): 78–84.

- Caskey, Marina F, Daniel J Morgan, Aurelia F Porto, Silvana P Giozza, Andre L Muniz, Glória O Orge, Maria J Travassos, Yolanda Barrón, Edgar M Carvalho, and Marshall J Glesby. 2007. "Clinical Manifestations Associated with HTLV Type I Infection: a Cross-Sectional Study." *AIDS Research and Human Retroviruses* 23 (3) (March): 365–371. doi:10.1089/aid.2006.0140.
- Castillo, L C, F Gracia, G C Román, P Levine, W C Reeves, and J Kaplan. 2000. "Spinocerebellar Syndrome in Patients Infected with Human T-Lymphotropic Virus Types I and II (HTLV-I/HTLV-II): Report of 3 Cases from Panama." *Acta Neurologica Scandinavica* 101 (6) (June): 405–12.
- Castro, N, P Oliveira, D Freitas, W Rodrigues, a Muniz, and E Carvalho. 2005. "Erectile Dysfunction and HTLV-I Infection: a Silent Problem." *International Journal of Impotence Research* 17 (4): 364–9. doi:10.1038/sj.ijir.3901335.
- Castro, Neviton M, Daniel M Freitas, Waldyr Rodrigues, Andre Muniz, Paulo Oliveira, and Edgar M Carvalho. 2007. "Urodynamic Features of the Voiding Dysfunction in HTLV-1 Infected Individuals." *International Braz j Urol : Official Journal of the Brazilian Society of Urology* 33 (2): 238–44; discussion 244–5.
- Castro, Néviton M, Waldyr Rodrigues, Daniel M Freitas, André Muniz, Paulo Oliveira, and Edgar M Carvalho. 2007. "Urinary Symptoms Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Infection: Evidence of Urinary Manifestations in Large Group of HTLV-I Carriers." *Urology* 69 (5) (May): 813–8. doi:10.1016/j.urology.2007.01.052.
- Catalan-Soares, Bernadette, Anna Bárbara de F Carneiro-Proietti, and Fernando Augusto Proietti. 2005. "Heterogeneous Geographic Distribution of Human T-Cell Lymphotropic Viruses I and II (HTLV-I/II): Serological Screening Prevalence Rates in Blood Donors from Large Urban Areas in Brazil." *Cadernos de Saúde Pública / Ministério Da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública* 21 (3): 926–31. doi:/S0102-311X2005000300027.
- Cooper, Sarah a, Maarten Schim van der Loeff, and Graham P Taylor. 2009. "The Neurology of HTLV-1 Infection." *Practical Neurology* 9 (1) (February): 16–26. doi:10.1136/jnnp.2008.167155.
- Costa, Davi Tanajura, André Luiz Muniz Alves dos Santos, Néviton Matos de Castro, Isadora Cristina de Siqueira, Edgar Marcelino de Carvalho Filho, and Marshall Jay Glesby. 2012. "Neurological Symptoms and Signs in HTLV-1 Patients with Overactive Bladder Syndrome." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 70 (4) (April): 252–6.
- Costa, Davi Tanajura, Michael Sundberg, Lúcia Passos, André Luiz Muniz, and Silvane Santos. 2012. "Interferon Beta-1a Improves Urinary Symptoms, Reduces Proviral Load, and Modifies the Immune Response in a Patient with HAM/TSP." *Case Reports in Neurological Medicine* 2012 (January): 958786. doi:10.1155/2012/958786.

- Cruickshank, E K. 1956. "A Neuropathic Syndrome of Uncertain Origin; Review of 100 Cases." *The West Indian Medical Journal* 5 (3) (September): 147–158.
- De Castro-Costa, Carlos M, Abelardo Q C Araújo, Márcio M Barreto, Osvaldo M Takayanagui, Marzia P Sohler, Eduardo L M da Silva, Sônia M B de Paula, et al. 2006. "Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic paraparesis/HTLV-I-Associated Myelopathy (TSP/HAM)." *AIDS Research and Human Retroviruses* 22 (10) (October): 931–5. doi:10.1089/aid.2006.22.931.
- De Thé, G, and R Bomford. 1993. "An HTLV-I Vaccine: Why, How, for Whom?" *AIDS Research and Human Retroviruses* 9 (5) (May): 381–6.
- Deligny, Christophe, Philippe Cabre, Corinne Thévenot, Fabienne Dubreuil, and Serge Arfi. 2002. "[Peripheral Facial Paralysis in a Patient Infected with HTLV-1 Virus. 2 Case Reports]." *Presse Médicale (Paris, France : 1983)* 31 (37 Pt 1) (November 23): 1746–7.
- Diniz, Monica Suzana Costa, Paulo Cezar Feldner, Rodrigo Aquino Castro, Marair Gracio Ferreira Sartori, and Manoel João Batista Castello Girão. 2009. "Impact of HTLV-I in Quality of Life and Urogynecologic Parameters of Women with Urinary Incontinence." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 147 (2) (December): 230–3. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.07.024.
- Dourado, Inês, Luiz C J Alcantara, Maurício L Barreto, Maria da Gloria Teixeira, and Bernardo Galvão-Castro. 2003. "HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil: a City with African Ethnic and Sociodemographic Characteristics." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 34 (5) (December 15): 527–31.
- Fujiki, N, O Oikawa, A Matsumoto, and K Tashiro. 1999. "[A Case of HTLV-I Associated Myelopathy Presenting with Cerebellar Signs as Initial and Principal Manifestations]." *Rinshō Shinkeigaku = Clinical Neurology* 39 (8) (August): 852–5.
- Gessain, A, F Barin, J C Vernant, O Gout, L Maurs, A Calender, and G de Thé. 1985. "Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients with Tropical Spastic Paraparesis." *Lancet* 2 (8452) (August): 407–410.
- Gessain, Antoine, and Olivier Cassar. 2012. "Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection." *Frontiers in Microbiology* 3 (January): 388. doi:10.3389/fmicb.2012.00388.
- Gil Villar, M P, C García Arguedas, C González Mingot, and C Pérez Lázaro. 2011. "Association of Peripheral Facial Nerve Palsy and Seropositivity of HTLV 1, a Case Report." *Neurologia (Barcelona, Spain)* 26 (6): 372–373. doi:10.1016/j.nrl.2010.11.002.

- Gilbert, D T, O Morgan, M F Smikle, D Simeon, and E N Barton. 2001. "HTLV-1 Associated Polymyositis in Jamaica." *Acta Neurologica Scandinavica* 104 (2) (August): 101–4.
- Hiyoshi, T, Mitsuhiro Osame, K Moritoyo, K Takahashi, R Nakamura, T Kubota, R Yamano, et al. 1987. "Cystometric Analysis of the Urinary Function of HTLV-1 Associated Myelopathy: a Preliminary Report." *Acta Med. Univ. Kagoshima* 29: 19–27.
- Imamura, A, T Kitagawa, Y Ohi, and M Osame. 1991. "Clinical Manifestation of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-I-Associated Myelopathy and Vesicopathy." *Urologia Internationalis* 46 (2): 149–153.
- Iwasaki, Y. 1990. "Pathology of Chronic Myelopathy Associated with HTLV-I Infection (HAM/TSP)." *Journal of the Neurological Sciences* 96 (1) (April): 103–23.
- Jeffery, K J, K Usuku, S E Hall, W Matsumoto, G P Taylor, J Procter, M Bunce, et al. 1999. "HLA Alleles Determine Human T-Lymphotropic Virus-I (HTLV-I) Proviral Load and the Risk of HTLV-I-Associated Myelopathy." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (7) (March 30): 3848–53.
- Kalyanaraman, V S, M G Sarngadharan, M Robert-Guroff, I Miyoshi, D Golde, and R C Gallo. 1982. "A New Subtype of Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV-II) Associated with a T-Cell Variant of Hairy Cell Leukemia." *Science (New York, N.Y.)* 218 (4572) (November): 571–573.
- Koga, Michiaki, Toshiyuki Takahashi, Motoharu Kawai, Kiyoshi Negoro, and Takashi Kanda. 2009. "Neuromyelitis Optica with HTLV-1 Infection: Different from Acute Progressive HAM?" *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* 48 (13) (January): 1157–9.
- Komaba, Y, S Kitamura, A Terashi, M Tamotsu, Y Nakatani, and A Hara. 1996. "Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-I Associated Myelopathy Complicated by Optic Neuritis." *Nihon Ika Daigaku Zasshi* 63 (5) (October): 414–8.
- Komine, S, H Yoshida, C Fujiyama, and Z Masaki. 1991. "Voiding Dysfunction in Patients with Human T-Lymphotropic-Virus-Type-1-Associated Myelopathy." *Urologia Internationalis* 47 Suppl 1: 67–68.
- Kuriyama, Nagato, Fumitoshi Niwa, Yoshiyuki Watanabe, Kei Yamada, Takahiko Tokuda, Toshiki Mizuno, and Masanori Nakagawa. 2009. "Evaluation of Autonomic Malfunction in HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM)." *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical* 150 (1-2) (October 5): 131–5. doi:10.1016/j.autneu.2009.05.252.

- Kurtzke, J F. 1983. "Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS)." *Neurology* 33 (11) (November): 1444–1452.
- Leite, a. 2003. "Neurological Manifestations in HTLV-I-Infected Blood Donors." *Journal of the Neurological Sciences* 214 (1-2) (October 15): 49–56.
doi:10.1016/S0022-510X(03)00179-5.
- Leite, Ana C C, Marcus Tullius T Silva, Alexandre H Alamy, Cristiane R a Afonso, Marco a D Lima, Maria J Andrada-Serpa, Osvaldo J M Nascimento, and Abelardo Q-C Araújo. 2004. "Peripheral Neuropathy in HTLV-I Infected Individuals Without Tropical Spastic paraparesis/HTLV-I-Associated Myelopathy." *Journal of Neurology* 251 (7) (July): 877–81.
doi:10.1007/s00415-004-0455-7.
- Maloney, E M, F R Cleghorn, O S Morgan, P Rodgers-Johnson, B Cranston, N Jack, W A Blattner, C Bartholomew, and A Manns. 1998. "Incidence of HTLV-I-Associated Myelopathy/tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology: Official Publication of the International Retrovirology Association* 17 (2) (February 1): 167–70.
- Martin, Fabiola, Alexandra Fedina, Silva Youshya, and Graham P Taylor. 2010. "A 15-Year Prospective Longitudinal Study of Disease Progression in Patients with HTLV-1 Associated Myelopathy in the UK." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81 (12) (December): 1336–40.
doi:10.1136/jnnp.2009.191239.
- Martin, Fabiola, and Graham P Taylor. "Prospects for the Management of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy." *AIDS Reviews* 13 (3): 161–70.
- Matsuo, H, T Nakamura, M Tsujihata, M Motomura, K Nagasato, and S Nagataki. "Human T-Lymphotropic Virus Type I(HTLV-I) Associated Myelopathy in Nagasaki: Clinical Features and Treatment of 21 Cases." *Japanese Journal of Medicine* 28 (3): 328–34.
- Matsuura, Eiji, Fujio Umehara, Hirohisa Nose, Itsuro Higuchi, Eiji Matsuoka, Koutarou Izumi, Ryuji Kubota, et al. 2008. "Inclusion Body Myositis Associated with Human T-Lymphotropic Virus-Type I Infection: Eleven Patients from an Endemic Area in Japan." *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 67 (1) (January): 41–9.
doi:10.1097/nen.0b013e31815f38b7.
- Matsuzaki, T, M Nakagawa, M Nagai, Y Nobuhara, K Usuku, I Higuchi, K Takahashi, et al. 2000. "HTLV-I-Associated Myelopathy (HAM)/tropical Spastic Paraparesis (TSP) with Amyotrophic Lateral Sclerosis-Like Manifestations." *Journal of Neurovirology* 6 (6) (December): 544–8.

- Morgan, Daniel J, Marina F Caskey, Cristiane Abbehusen, Jmary Oliveira-Filho, Cesar Araujo, Aurelia F Porto, Silvano Braga Santos, et al. 2007. "Brain Magnetic Resonance Imaging White Matter Lesions Are Frequent in HTLV-I Carriers and Do Not Discriminate from HAM/TSP." *AIDS Research and Human Retroviruses* 23 (12) (December): 1499–1504. doi:10.1089/aid.2007.0077.
- Nagai, M, K Usuku, W Matsumoto, D Kodama, N Takenouchi, T Moritoyo, S Hashiguchi, et al. 1998. "Analysis of HTLV-I Proviral Load in 202 HAM/TSP Patients and 243 Asymptomatic HTLV-I Carriers: High Proviral Load Strongly Predisposes to HAM/TSP." *Journal of Neurovirology* 4 (6) (December): 586–93.
- Namima, T, F Sohma, K Imabayashi, Y Nishimura, and S Orikasa. 1990. "[Two Cases of Neurogenic Bladder Due to HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM)]." *Nihon Hinyōkika Gakkai Zasshi. The Japanese Journal of Urology* 81 (3) (March): 475–8.
- Olindo, Stéphane, Mickaël Bonnan, Harold Merle, Aïssatou Signate, Didier Smadja, and Philippe Cabre. 2010. "Neuromyelitis Optica Associated with Subacute Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Infection." *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 17 (11) (November): 1449–51. doi:10.1016/j.jocn.2009.12.024.
- Olindo, Stéphane, Philippe Cabre, Agnes Lézin, Harold Merle, Martine Saint-Vil, Aïssatou Signate, Mickael Bonnan, et al. 2006. "Natural History of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy: a 14-Year Follow-up Study." *Archives of Neurology* 63 (11) (November): 1560–6. doi:10.1001/archneur.63.11.1560.
- Oliveira, J T, a B Carneiro-Proietti, M V Lima-Martins, M L Martins, and F a Proietti. 1998. "Erectile Insufficiency as First Symptom of HTLV I/II Associated Myelopathy. Case Report." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 56 (1) (March): 123–5.
- Oliveira, Paulo, Néviton Matos De Castro, and Edgar M. Carvalho. 2007. "Urinary and Sexual Manifestations of Patients Infected by HTLV-I." *Clinics* 62 (2): 191–196. doi:10.1590/S1807-59322007000200015.
- Oliveira, Paulo, Néviton M Castro, André L Muniz, Davi Tanajura, Julio C Brandão, Aurélio F Porto, and Edgar M Carvalho. 2010. "Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1-Infected Patients and Its Association with Overactive Bladder." *Urology* 75 (5) (May): 1100–3. doi:10.1016/j.urology.2009.11.041.
- Osame, M, K Usuku, S Izumo, N Ijichi, H Amitani, A Igata, M Matsumoto, and M Tara. 1986. "HTLV-I Associated Myelopathy, a New Clinical Entity." *Lancet* 1 (8488) (May): 1031–1032.
- Osame, M. 1990. "Review of WHO Kagoshima Meeting and Diagnostic Guidelines for HAM/TSP." In , 191–97. Raven Press, New York: Blattner WA.

- Poiesz, B J, F W Ruscetti, a F Gazdar, P a Bunn, J D Minna, and R C Gallo. 1980. "Detection and Isolation of Type C Retrovirus Particles from Fresh and Cultured Lymphocytes of a Patient with Cutaneous T-Cell Lymphoma." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77 (12) (December): 7415–9.
- Poiesz, B J, F W Ruscetti, M S Reitz, V S Kalyanaraman, and R C Gallo. 1981. "Isolation of a New Type C Retrovirus (HTLV) in Primary Uncultured Cells of a Patient with Sézary T-Cell Leukaemia." *Nature* 294 (5838) (November): 268–271.
- Proietti, Fernando a, Anna Bárbara F Carneiro-Proietti, Bernadette C Catalan-Soares, and Edward L Murphy. 2005. "Global Epidemiology of HTLV-I Infection and Associated Diseases." *Oncogene* 24 (39) (September 5): 6058–68. doi:10.1038/sj.onc.1208968.
- Rocha, Paulo N, Ana Paula Rehem, Juliana F Santana, Neviton Castro, Andre L Muniz, Katia Salgado, Heonir Rocha, and Edgar M Carvalho. 2007. "The Cause of Urinary Symptoms Among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Infected Patients: a Cross Sectional Study." *BMC Infectious Diseases* 7 (January): 15. doi:10.1186/1471-2334-7-15.
- Romanelli, Luiz Cláudio Ferreira, Paulo Caramelli, Marina Lobato Martins, Denise Utsch Gonçalves, Fernando Augusto Proietti, João Gabriel Ribas, Marcelo Grossi Araújo, and Anna Barbara Carneiro-Proietti. 2013. "INCIDENCE OF HTLV-1 ASSOCIATED MYELOPATHY (HAM/TSP) IN A LONG-TERM PROSPECTIVE COHORT STUDY OF INITIALLY ASYMPTOMATIC INDIVIDUALS IN BRAZIL." *AIDS Research and Human Retroviruses* (April 25). doi:10.1089/AID.2013.0086.
- Saeidi, Morteza, Payam Sasannejad, Mohsen Foroughipour, SaeedReza Shahami, and Ali Shoeibi. 2011. "Prevalence of Peripheral Neuropathy in Patients with HTLV-1 Associated Myelopathy/tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP)." *Acta Neurologica Belgica* 111 (1) (March): 41–4.
- Sakiyama, H, K Nishi, H Kikukawa, and S Ueda. 1992. "[Urinary Disturbance Due to HTLV-1 Associated Myelopathy]." *Nihon Hinyōkika Gakkai Zasshi. The Japanese Journal of Urology* 83 (12) (December): 2058–61.
- Santos, Silvane Braga, Paulo Oliveira, Tania Luna, Anselmo Souza, Márcia Nascimento, Isadora Siqueira, Davi Tanajura, André Luiz Muniz, Marshall J Glesby, and Edgar M Carvalho. 2012. "Immunological and Viral Features in Patients with Overactive Bladder Associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection." *Journal of Medical Virology* 84 (11) (November): 1809–17. doi:10.1002/jmv.23341.
- Sheremata, W A, D Benedict, D C Squillacote, A Sazant, and E DeFreitas. 1993. "High-Dose Zidovudine Induction in HTLV-I-Associated Myelopathy: Safety and Possible Efficacy." *Neurology* 43 (10) (October): 2125–9.

- Shibasaki, H, C Endo, Y Kuroda, R Kakigi, K Oda, and S Komine. 1988. "Clinical Picture of HTLV-I Associated Myelopathy." *Journal of the Neurological Sciences* 87 (1) (October): 15–24.
- Silva, M T T, A C C Leite, A H Alamy, L Chimelli, M J Andrada-Serpa, and A Q C Araújo. 2005. "ALS Syndrome in HTLV-I Infection." *Neurology* 65 (8) (October): 1332–1333. doi:10.1212/01.wnl.0000180962.47653.5e.
- Silva, M T T, P Mattos, a Alfano, and a Q-C Araújo. 2003. "Neuropsychological Assessment in HTLV-1 Infection: a Comparative Study Among TSP/HAM, Asymptomatic Carriers, and Healthy Controls." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74 (8) (August): 1085–9.
- Silva, Marcus Tullius, Francisco Coutinho, Ana Cláudia Leite, Ramza Cabral Harab, Abelardo Araújo, and Maria José Andrada-Serpa. 2009. "Isolated Bladder Dysfunction in Human T Lymphotropic Virus Type 1 Infection." *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 48 (3) (February 1): e34–6. doi:10.1086/595855.
- Silva, Marcus Tullius T, Ramza Cabral Harab, Ana Cláudia Leite, Doris Schor, Abelardo Araújo, and Maria José Andrada-Serpa. 2007. "Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Proviral Load in Asymptomatic Carriers, HTLV-1-Associated Myelopathy/tropical Spastic Paraparesis, and Other Neurological Abnormalities Associated with HTLV-1 Infection." *Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (5) (March 1): 689–92. doi:10.1086/510679.
- Souza, Anselmo, Davi Tanajura, Cristina Toledo-Cornell, Silvane Santos, and Edgar Marcelino de Carvalho. 2012. "Immunopathogenesis and Neurological Manifestations Associated to HTLV-1 Infection." *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 45 (5) (October): 545–52.
- Tanajura, Davi, Marshall J Glesby, and Edgar M Carvalho. 2013. "Sensory Symptoms and Immune Response in Individuals Infected with HTLV-1." *Clinical and Experimental Medical Sciences* 1 (1): 1–14.
- Tangy, F, J C Vernant, L Coscoy, M Ossondu, R Bellance, V Zaninovic, L Cartier, M Brahic, and S Ozden. 1995. "A Search for Human T-Cell Leukemia Virus Type I in the Lesions of Patients with Tropical Spastic Paraparesis and Polymyositis." *Annals of Neurology* 38 (3) (September): 454–60. doi:10.1002/ana.410380317.
- Tannus, Matheus, Davi Tanajura, Michael A Sundberg, Paulo Oliveira, Neviton Castro, and André Muniz Santos. 2011. "Detrusor Arreflexia as an End Stage of Neurogenic Bladder in HAM/TSP?" *Case Reports in Medicine* 2011 (January): 289389. doi:10.1155/2011/289389.
- Verdonck, Kristien, Elsa González, Sonia Van Dooren, Anne-Mieke Vandamme, Guido Vanham, and Eduardo Gotuzzo. 2007. "Human T-Lymphotropic Virus 1: Recent Knowledge About an Ancient Infection." *The Lancet Infectious Diseases* 7 (4) (April): 266–81. doi:10.1016/S1473-3099(07)70081-6.

- Wolfe, Nathan D, Walid Heneine, Jean K Carr, Albert D Garcia, Vedapuri Shanmugam, Ubald Tamoufe, Judith N Torimiro, et al. 2005. "Emergence of Unique Primate T-Lymphotropic Viruses Among Central African Bushmeat Hunters." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (22) (May 31): 7994–9. doi:10.1073/pnas.0501734102.
- World Health Organization. 1988. "Report of World Health Organization Scientific Group on HTLV- 1 Infection and Associated Diseases". Kagoshima, Japan.
- Yoshida, Y, T Saiga, H Takahashi, and A Hara. 1998. "Optic Neuritis and Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy: a Case Report." *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Für Augenheilkunde* 212 (1) (January): 73–6.
- Zunt, J R, J O Alarcón, S Montano, W T Longstreth, R Price, and K K Holmes. 1999. "Quantitative Assessment of Subclinical Spasticity in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Infection." *Neurology* 53 (2) (July): 386–390.

XII. Anexos

Anexo I

Artigo encaminhado para publicação

**Neurological manifestations in HTLV-1 infected individuals without HAM/TSP:
8 years cohort.**

*Davi Tanajura, MD, MSc^{1,2}, Néviton Castro, MD, PhD¹, Paulo Oliveira, MD, PhD¹,
Abraão Neto MD¹, André Muniz, MD, PhD¹, Lúcia Passos RN¹, Glória Orge
PharmD¹, Silvane Santos PhD^{1,2}, Marshall Glesby MD PhD, Edgar M. Carvalho,
MD, PhD^{1,2}*

¹Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - Serviço de Imunologia

²Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Doenças Tropicais (INCT-DT)

Rua Augusto Viana S/N, 5o. andar, Canela

CEP - 40110-060

davicostamd@gmail.com

Tel/FAX: 55 71 3283 8113

^{1,2}Immunology Department HUPES - UFBA, Bahia-Brazil

Keywords: HTLV-1 infections, HAM/TSP, neurologic manifestations, signs,
symptoms, cohort, incidence

ABSTRACT

Background: The human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is the causal agent of HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), disease observed in up to 5% of infected individuals. Despite this low prevalence it is known that a high number of HTLV-1 infected subjects who do not fulfill the criteria for HAM/TSP present neurological complains related to sensory, motor, urinary or autonomic manifestations. The aim of this study was to describe based in a prospective cohort the incidence of these manifestations and risk factors associated with these outcome.

Methods: Participants include 414 HTLV-1 infected individuals in Salvador, Bahia. Symptoms were computed every year and incidence rates were calculated to each variable in data.

Findings: While 163 patients had definite, possible or probable HAM/TSP, 251 subjects were asymptomatic for neurologic disease. This group was selected for analysis. Follow-up of at least three years was achieved in 51% of patients, for most of of the studied variable. The symptoms incidence rate was 20·6% for hand numbness, 18·6% for feet numbness, 12·9% for nocturia and 12·6% for urgency. In the neurological exam the average incidence rate was 7·6% for legs hyperreflexia, 5·2% for legs paraparesis and 3·6% for Babinski sign. In annual applied EDSS scale the incidence rate of worsening 1 point was 13·4% at average. Cox regression was done with EDSS in survival analysis and proviral load and female gender were identified as significant risk factors (ORs 3·36 [1·11·66] and 1·80 [1·09·2·97] respectively). Five patients developed definite HAM/TSP during the cohort.

Interpretation: Developing of neurological symptoms or signs occurred in up to 30% of asymptomatic subjects during 8 years follow-up. The estimated incidence was 19% for overactive bladder syndrome and 1.47% for definite HAM/TSP.

Funding: INCT-DT.

Introduction

The Human T-Lymphotropic Virus type 1 was the first human retrovirus described, initially found in a patient with cutaneous lymphoma ¹. After discovering it was also associated with an ancient neurological condition called tropical spastic paraparesis (TSP) that was prevalent in Central America ². In Japan a similar disease was found related to the virus and was called HTLV-1 associated myelopathy (HAM)³. Some years after it was perceived that those two neurological conditions were the same and an integrated name - HAM/TSP - was proposed to denominate the entity⁴.

HTLV-1 is a worldwide endemic virus with an estimated prevalence of 11 to 20 million infected people. The infection has a high prevalence in Japan, Caribbean islands, Central and South America, North and West Africa and part of the Middle East⁵. It is estimated that about 3 to 5% of infected individual develops myelopathy⁶, but the annual incidence of HAM/TSP among HTLV-1 infected subjects is not determined. As the disease occurs mainly after the 6th decade the incubation time has been considered over 20 to 40 years⁷.

Despite the low prevalence of HAM/TSP, HTLV-1 infected individuals can present with neurological or clinical symptoms related to the virus even without significant motor abnormalities (paraparesis). In a cross sectional study comparing neurologic manifestations in HTLV-1 infected subjects who do not fulfill the criteria for diagnosis of HAM/TSP, it was shown that numbness and weakness in the inferior limbs, urinary symptoms of overactive bladder, erectile dysfunction, hyperreflexia in the inferior limbs and Babinski sign were higher among HTLV-1 carriers than in seronegative individuals^{8,9}.

Urinary manifestations are very common in HTLV-1 infection without HAM/TSP, with prevalence that varies from 15 to 17%^{8,10}. In urodynamic studies most of these alterations are due detrusor overactivity and sphincter-detrusor dyssynergia¹¹. It has

been observed that urinary symptoms may precede for years the diagnosis of HAM/TSP in HTLV-1 indicating it can be an oligosymptomatic manifestation of HAM/TSP¹².

There are few cohort studies in HTLV infection and most of them are in patients with HAM/TSP^{13,14,7}. Only one study followed up both HTLV-1 and HTLV-2 infected subjects without myelopathy and high incidence of urinary, motor and sensory symptoms were perceived but none of the case develops definitive HAM/TSP. The aim of this study was to determine the incidence rate of neurologic symptoms and signs in a non HAM/TSP HTLV-1 population with a follow-up of 8 years.

Method

This is a cohort study with 414 HTLV-1 infected individuals followed in the HTLV-1 clinic at Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Salvador, Bahia, Brazil. The period of study was from 2004 to 2011. HTLV-1 infection was diagnosed by detection of antibodies against viral antigens by ELISA (Cambridge Biotech Corp., Worcester, MA, USA) and confirmed by Western blot (HTLV blot 2.4, Genelab, Singapore). Subjects admitted in the clinic are referred mainly by blood banks or by the neurologic clinic. They have six months to annual follow up and are seen by neurologists, urologists, dermatologists, rheumatologists, pulmonologists, otorhinolaryngologists, psychologists, nursery and dentists each visit. A research chart is fulfilled each year with questions about clinical, neurological and urological symptoms and also physical and neurologic exam.

Case definition

HAM/TSP criteria was based on a international consortium¹⁵. Briefly, definite HAM/TSP is a non-remitting progressive spastic paraparesis with sufficiently impaired gait to be perceived by the patient. Sensory symptoms or signs may or may not be present. When present, they remain subtle and without a clear-cut sensory level.

Urinary and anal sphincter signs or symptoms may or may not be present. Probable HAM/TSP is defined by a monosymptomatic presentation: spasticity or hyperreflexia in the lower limbs or isolated Babinski sign with or without subtle sensory signs or symptoms, or neurogenic bladder only confirmed by urodynamic tests. Possible HAM/TSP is defined by complete or incomplete clinical presentation and not completed ancillary exams. HTLV-1 antibodies in serum and/or CSF are part of all categories and neurological conditions that can resemble HAM/TSP have to be excluded in definite and probably HAM/TSP.

Neurologic Evaluation

Muscular strength was evaluated with the Medical Research Council criteria¹⁶ as followed: 0 = no muscular contraction; 1 = little contraction; 2= active movement with no gravity; 3= active movement against gravity; 4= active movement against gravity and resistance; 5 = normal. Leg strength was evaluated in both sides in proximal and distal muscles. If the score was less than 4 in one muscle, the segment was considered weak for our analysis. Reflexes were defined according to the Campbell score¹⁷ in: 0=none; 1=present but diminished; 2=normal; 3=enhanced; 4=hyperactive, with clonus. The routinely evaluated reflexes were biceps, triceps, brachioradialis in both arms and patellar and ankle jerks in the legs. Any segment with a reflex graded 3 or 4 was considered abnormal. Hauser Ambulation Index¹⁸ scale was utilized in the annual evaluation, and the time in seconds to walk 8 meters was utilized in survival analysis. The expanded disability status scale (EDSS) scores¹⁹ were computed each year. Overactive bladder syndrome was considered if individuals had symptoms of urgency with or without incontinence, according to international criteria²⁰.

Proviral load

The DNA was extracted from 10^6 PBMCs using a phenol/chloroform procedure. HTLV-1 proviral load was determined using real-time TaqMan PCR. Results in this study were presented in logarithm scale.

Statistics

Survival analysis was made to each variable in the chart, starting from individuals without the symptom in evaluation and considering failure the development of the corresponding symptom.

Censoring was applied to follow-up lost, no symptoms appearance within eight years in cohort and non-related HAM/TSP death.

Kaplan-Meier Curves were utilized to estimate survival when scales were used and log-rank test was made to compare curves. Cox regression was performed to identify risk factors for neurologic worsening by EDSS scale.

Ethics

Ethical committee of the Federal University of Bahia approved the study and all participants signed an informed consent.

Results

From 414 HTLV-1 individuals evaluated, 76 had definite HAM/TSP (18,4%), 87 had possible or probable HAM/TSP (21%) and 251 (60,6%) patients did not have neurological disease related to HTLV-1 infection (Figure 1). Differences between those groups are described in Table 1. HAM/TSP individuals had a high mean age when compared with other groups.

During the study 5 of 338 individuals (1.47%) developed definite HAM/TSP. All of them had intermediary symptoms been classified as possible HAM/TSP in entry being most with neurogenic bladder confirmed by urodynamic study. The asymptomatic group was selected to evaluate neurologic manifestations for survival analysis.

From the sample of 251 carriers a range from 73.7% to 100% did not have symptoms in the cohort at entry depending on the variable analyzed and 69.6% to 75% had follow-up registered (Tables 2 and 3).

When self-reported symptoms were evaluated, sensory complains had the highest incidence rate: 20.6% for hand numbness and 18.7% for foot numbness. In urinary symptoms nocturia and urgency had an incidence rate of 12%, retention 7.9% and incontinence 9.6%. In motor symptoms walking difficult had a 12.4% and running difficulty 17.7% rates. Person-time at risk was shorter for hand numbness and running difficulty (2.7 years) and longer for incontinence (4.3 years) (Table 2).

In neurological exam legs hyperreflexia had an incidence rate of 7.6% followed by paraparesis (5.2%), arms hyperreflexia (4.5%) and Babinski sign (3.7%) with a person-time at risk of 3.0, 3.6, 3.3 and 3.8 years respectively (Table 3).

When scales were applied the incidence rate of increasing at least 1 point at EDSS was 13.4% and 1.2% for increasing at least 20 seconds in a 8-meters walk in Ambulatory Index, with a person-time at risk of 3.2 and 4.0 years respectively (Table 2).

When Cox regression was applied based on EDSS increasing of 1 point, female gender and high proviral load (more than 100,000 copies) were predictors of neurological worsening (OR and 95% CI 1.80 (1.09-2.97) $p=0.02$ and 1.70(.93-3.11) $p=0.05$ respectively). Other parameters like co-infections (HBV, HCV, syphilis) and comorbidities (hypertension, diabetes mellitus, hypotiroidism) were not significant.

Kaplan Meier curves were applied for gender and proviral load subgroups and statistical difference was detected between curves in log-rank test (Figures 2 and 3).

Differences were not detected in common Th1 cytokine measures (Figure 4).

Also curves were generated for the more consistent and objective signs and symptoms.

An order of failures during 8 years time was observed being first the increasing time

in urgency, incontinence, hyperreflexia, legweakness, Babinski sign and ambulatory index (Figure 5).

In this 8 years cohort we registered 10 deaths: 3(30%) had T-cell Lymphoma/Leukemia, 2(20%) of other cancers, 2(20%) from heart attack and 2(20%) had liver failure and were co-infected with Hepatitis C virus and 1(10%) was electrocuted in an accident.

Discussion

HTLV-1 has been a neglected disease mainly due to concept that it is a low morbidity infection as ATL and HAM/TSP are observed in less than 5% of infected subjects⁶. In this cohort study, we observed a high incidence of neurological symptoms as well as abnormalities in the neurological examination in up to 56% of HTLV-1 individuals despite our low HAM/TSP rate. This indicates that despite HAM/TSP is an insidious disease, morbidity associated to HTLV-1 is high and neurologic manifestations are documented in a short period in a large percentage of HTLV-1 infected individuals.

Objective manifestations like urinary symptoms and findings in neurological exam had significant incidence rates with a relative short time at risk. The appearance of symptoms in HTLV-1 patients before reach HAM/TSP seems to come in a peculiar order, beginning with mild sensitive-motor manifestations (hyperreflexia/numbness) and urinary disturbances with evolution to leg weakness and Babinski sign. From the six patients that developed definite HAM/TSP in our cohort, all had urinary symptoms in cohort beginning, mostly urgency with incontinence. All patients had lower legs hyperreflexia grade 3 or 4 and were considered probable HAM/TSP. Also none had leg weakness or Babinski sign. The mean time to those patients who developed definite HAM/TSP was 2 years. It is important to note that although 39.4% of the subjects in the clinic had HAM/TSP at entry, and a large proportion of the non-HAM/TSP developed neurologic manifestation³, the incidence of HAM/TSP was very low during

follow-up. These data argue in favor that development of HAM/TSP may due to factors at the time of the infection who will determine severe CNS involvement rather than a slow progressive disease.

Because the watershed zone (blood flows slowly and cells attaches more to vascular endothelium and spread to tissue) of spinal cord is located in thoracic segment, and specially in cord center (where is the gray matter), possible the disease begins in intermediolateral column on autonomic nucleus, manifesting as bladder and sexual dysfunction and than spread to the white matter tracts (corticospinal tract).

Like the other HTLV cohort in non-HAM/TSP patients our study showed high incidence in symptoms. Moreover our study had done individual incidences rates and person-time at risk for each neurological symptoms²¹. Although, this study lacks in follow up of healthy individuals to compare symptoms incidence, the high rates and relation of worsening neurological symptoms with high proviral load indicates a relationship with HTLV-1 infection.

The EDSS scale was designed for use in multiple sclerosis patients¹⁹. However it is useful for HTLV-1 infection because it can reach several neurologic domains like sensory, motor and urinary and we have previously shown the association of EDSS such as urinary manifestations and erectile dysfunction with neurologic symptoms in HTLV-1 infection^{10,22,23}. Our regression Cox analysis brought two important risk factors at baseline, gender and HTLV-1 proviral load that had been cited as related to worsen neurological symptoms in patients with HTLV-1 without HAM/TSP^{13,7}.

In a previous study comparing neurologic symptoms and signs in HTLV-1 carriers and in non infected individuals it was shown that complain of difficulty to walk was present in 11% of HTLV-1 infected subjects⁸. Here although complain of difficulty to weak was detected in more than 30% of the HTLV-1 carriers, by using differences of at least

20 seconds in walking 8 meters to analyze patient's performance during time, we observed that the incidence of an increasing in walk time occurred in a lower number of cases. As increasing in walk time was documented in a lower rate than leg weakness and hyperreflexia, and had similar values to HAM/TSP incidence we may conclude that only severe pyramidal commitments appear to influence in walking time.

Overactive bladder syndrome was found in at least 19% of the individuals considering international criteria and urgency incidence. Most of our patients are also evaluated with urodynamic studies, and detrusor overactivity is the most frequent finding. Also, previous study showed that those urinary symptoms are not likely to be due urinary tract infection²⁴. We have recently shown that patients with overactive bladder have similar immunologic abnormalities and proviral load than patients with HAM/TSP and that production of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IFN- γ and pro-viral load higher than that observed in HTLV-1 carriers²⁵. It is known that proviral load and production in pro-inflammatory cytokines are increased in patients with HAM/TSP and participates in the pathogenesis of pathology associated to HTLV-1 infection^{13,7,26}. These data re-inforce the concept that overactive bladder in these individuals is a manifestation related to HTLV-1. Additionally we have shown that in subjects without HAM/TSP other urinary manifestations such as incontinence and nocturia occurred up to twice more than overactive bladder. Although other cause of urinary incontinence or nocturia could not be ruled out, specific studies aim to determine the association of these manifestations with HTLV-1 infection should be performed. These symptoms have an important impact in the quality of life of these individuals^{27,28}.

There are multiple evidences that immunologic response participate in the pathogenesis of diseases associated with HTLV-1. Children with infective dermatitis a disease that is recognized as a risk factor for HAM/TSP have high production of pro-

inflammatory cytokines²⁹ and in patients with periodontal disease associated to HTLV-1 an increasing in pro-inflammatory cytokines and a decreasing in regulatory T cells and the regulatory cytokines IL-10 is observed. Here we evaluated if the production of TNF- α and IFN- γ at entry in the study was correlated with development of neurologic symptoms. Our cytokine analysis did not showed difference between high and low groups in Kaplan-Meier curves. Despite of this TNF-alpha high levels indicated a worse curve at high levels with a $p=0.07$. However recent data have pointed out that a better marker for development of HAM/TSP is not the amount of cytokine detected but the lack ability of regulatory cytokines such as IL-10 and TGF- β in down regulate the inflammatory response²⁵.

Here in while 19% of HTLV-1 carriers developed overactive bladder only 1.47% developed HAM/TSP. At entry in the study 62 HTLV-1 infected individuals had already overactive bladder but only 3 of them develop definitive HAM/TSP. Put together these data pointed out that the majority of HTLV-1 infected subjects with overactive bladder do not progress to HAM/TSP, indicating that in addition to the exaggerated production of pro-inflammatory cytokine and proviral load other factors participate in the development of HAM/TSP. Actually we showed that high proviral load was associated with impairment in neurologic function but not necessary it is a marker of development of HAM/TSP. The HAM/TSP rate was less of that found in the literature (3-5%), but time of evaluation (8 years) was too short when compared to the average of 20 years to develop the disease and life-time prevalence^{6,7,30}.

Conclusion

HTLV-1 infected individuals had high rate of neurologic symptoms and signs appearance, specially sensory, urinary and motor. Those aspects have to be considered in individuals infected with HTLV-1, as they have important impact in the quality of life. Moreover while there is no therapy for HAM/TSP treatment and a melioration of

these symptoms will improve the quality of life and an ability to work of these individuals.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare

Acknowledgements

This study was supported Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/ National Council of Scientific and Technologic Development (CNPq) project no.573839/2008-5 and by NIH grant R01 AI079238.

References

- 1 Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar a F, Bunn P a, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1980; **77**: 7415–9.
- 2 Gessain A, Barin F, Vernant JC, *et al.* Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; **2**: 407–10.
- 3 Osame M, Usuku K, Izumo S, *et al.* HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; **1**: 1031–2.
- 4 Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. Raven Press, New York, Blattner WA, 1990: 191–7.
- 5 Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in microbiology* 2012; **3**: 388.
- 6 Araujo AQC, Silva MTT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet neurology* 2006; **5**: 1068–76.
- 7 Martin F, Fedina A, Youshya S, Taylor GP. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010; **81**: 1336–40.
- 8 Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, *et al.* Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2007; **23**: 365–71.
- 9 Poetker SKW, Porto AF, Giozza SP, *et al.* Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *Journal of Clinical Virology* 2011; **51**: 54–8.
- 10 Castro NM, Rodrigues W, Freitas DM, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. *Urology* 2007; **69**: 813–8.
- 11 Castro NM, Freitas DM, Rodrigues W, Muniz A, Oliveira P, Carvalho EM. Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2007; **33**: 238–44; discussion 244–5.

- 12 Imamura A, Kitagawa T, Ohi Y, Osame M. Clinical manifestation of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy. *Urologia Internationalis* 1991; **46**: 149–53.
- 13 Olindo S, Cabre P, Lézin A, *et al.* Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. *Archives of neurology* 2006; **63**: 1560–6.
- 14 Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, *et al.* HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *Journal of neurovirology* 2001; **7**: 228–34.
- 15 De Castro-Costa CM, Araújo AQC, Barreto MM, *et al.* Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS research and human retroviruses* 2006; **22**: 931–5.
- 16 Medical Research Council. Aids to examination of the peripheral nervous system. London, Memorandum no. London: Her Majesty's Stationary Office, 1976.
- 17 Campbell W. DeJong's The Neuroloc Examination, Sixth edit. , Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 18 Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, *et al.* Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *The New England journal of medicine* 1983; **308**: 173–80.
- 19 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; **33**: 1444–52.
- 20 Abrams P, Cardozo L, Fall M, *et al.* The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function : Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics* 2002; **178**: 167–78.
- 21 Biswas HH, Engstrom JW, Kaidarova Z, *et al.* Neurologic abnormalities in HTLV-I- and HTLV-II-infected individuals without overt myelopathy. *Neurology* 2009; **73**: 781–9.
- 22 Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, *et al.* Prevalence of erectile dysfunction in HTLV-1-infected patients and its association with overactive bladder. *Urology* 2010; **75**: 1100–3.
- 23 Sheremata WA, Benedict D, Squillacote DC, Sazant A, DeFreitas E. High-dose zidovudine induction in HTLV-I-associated myelopathy: safety and possible efficacy. *Neurology* 1993; **43**: 2125–9.

- 24 Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, *et al.* The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infected patients: a cross sectional study. *BMC infectious diseases* 2007; **7**: 15.
- 25 Santos SB, Oliveira P, Luna T, *et al.* Immunological and viral features in patients with overactive bladder associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Journal of medical virology* 2012; **84**: 1809–17.
- 26 Garlet GP, Giozza SP, Silveira EM, *et al.* Association of human T lymphotropic virus 1 amplification of periodontitis severity with altered cytokine expression in response to a standard periodontopathogen infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010; **50**: e11–8.
- 27 Diniz MSC, Feldner PC, Castro RA, Sartori MGF, Girão MJBC. Impact of HTLV-I in quality of life and urogynecologic parameters of women with urinary incontinence. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009; **147**: 230–3.
- 28 Martins JVP, Baptista AF, Araújo A de QC. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2012; **70**: 257–61.
- 29 Primo J, Siqueira I, Nascimento MCF, *et al.* High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica . [et al]* 2009; **42**: 761–4.
- 30 Murphy EL, Frider J, Smith JW, *et al.* HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. The REDS investigators. *Neurology* 1997; **48**: 315–20.

Figure 1 - Cohort panel and patients selection for analysis

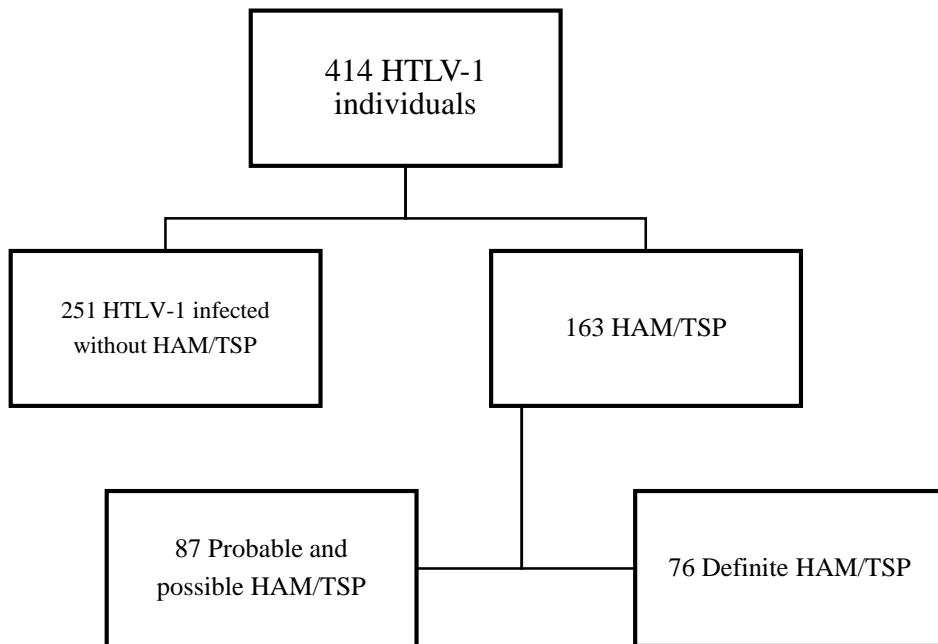


Table 1. Demographic and epidemiologic characteristics of 441 HTLV-1 infected subjects followed at HTLV-1 according the neurologic diseases.

	Without HAM/TSP (n=251)	Probable or possible HAM/TSP (n=87)	HAM/TSP (n=76)	<i>p</i>
Age	44.56 ± 12.16	47.88 ± 11.57	52.38 ± 14.04	<0.01 ^a
Female Gender	143(56.97)	58(66.67)	51(67.11)	0.13 ^b
Breastfeeding				
< 1 year	72(58.54)	24(51.0)	17(51.52)	
1 – 3 years	39(31.71)	13(27.66)	14(42.42)	0.15 ^b
> 3 years (n=203)	12(9.76)	10(21.28)	2(6.06)	
History of blood transfusion (n=409)	38(15.38)	22(25.29)	16(21.33)	0.09 ^b
Intravenous drug	8(3.20)	4(4.60)	2(2.67)	0.76 ^b
Homosexual activity(n=304)	16(8.89)	3(5.45)	2(4.00)	0.27 ^b
HVB infection(n=277)	14(7.73)	8(13.79)	2(5.26)	0.26 ^b
HIV infection	0	0	0	-

^aone way-ANOVA; ^bchi-square

Table 2 - Survival analysis - self reported symptoms in HTLV-1 population without HAM/TSP during a 8 year cohort.

	Initial population without respective symptom n/N(%)	Sample with follow up n/N(%)	Proportion of failures n/N(%)	Incidence rate /1000 person/year
Sensory symptoms				
hand numbness	173/251(68.9)	129/173(74.5)	73/129(56.6)	206.2
feet numbness	188/251(73.7)	141/188(75.0)	76/141(53.9)	186.7
Urinary symptoms				
noctúria	214/251(85.2)	160/214(74.7)	65/160(40.6)	129.7
urgency	251/251(100)	187/251(74.5)	73/187(19.0)	126.9
retention	238/251(94.8)	178/238(74.7)	50/178(28.0)	79.1
incontinence	226/251(90.0)	169/226(74.7)	69/169(40.8)	95.8
Motor symptoms				
walking difficulty	221/251(88.0)	164/221(74.2)	64/164(39.0)	124.0
running difficulty	215/251(85.6)	159/215(73.9)	77/159(48.4)	177.4

Table 3 - Survival analysis - neurological exam in HTLV-1 individuals without HAM/TSP

	Initial population without respective symptom n/N(%)	Sample with follow up n/N(%)	Proportion of failures n/N(%)	Incidence rate /1000 person/year
Neurological exam				
Arms hyperreflexia	194/236(82.2)	135/194(69.6)	20/135(14.8)	45.0
Legs hyperreflexia	198/244(81.1)	148/198(74.7)	34/148(22.9)	75.8
Leg weakness	240/240(100)	180/240(75.0)	34/180(18.8)	52.5
Babinski sign	243/243(100)	181/243(74.5)	25/181(13.8)	36.6
Neurological scales				
EDSS	-	185/251(73.7)	78/185(42.1)	133.7
Ambulatory Index	-	184/237(77.6)	9/184(4.8)	12.1

Figure 2 - Decrease in at least one point in EDSS scale according to gender.

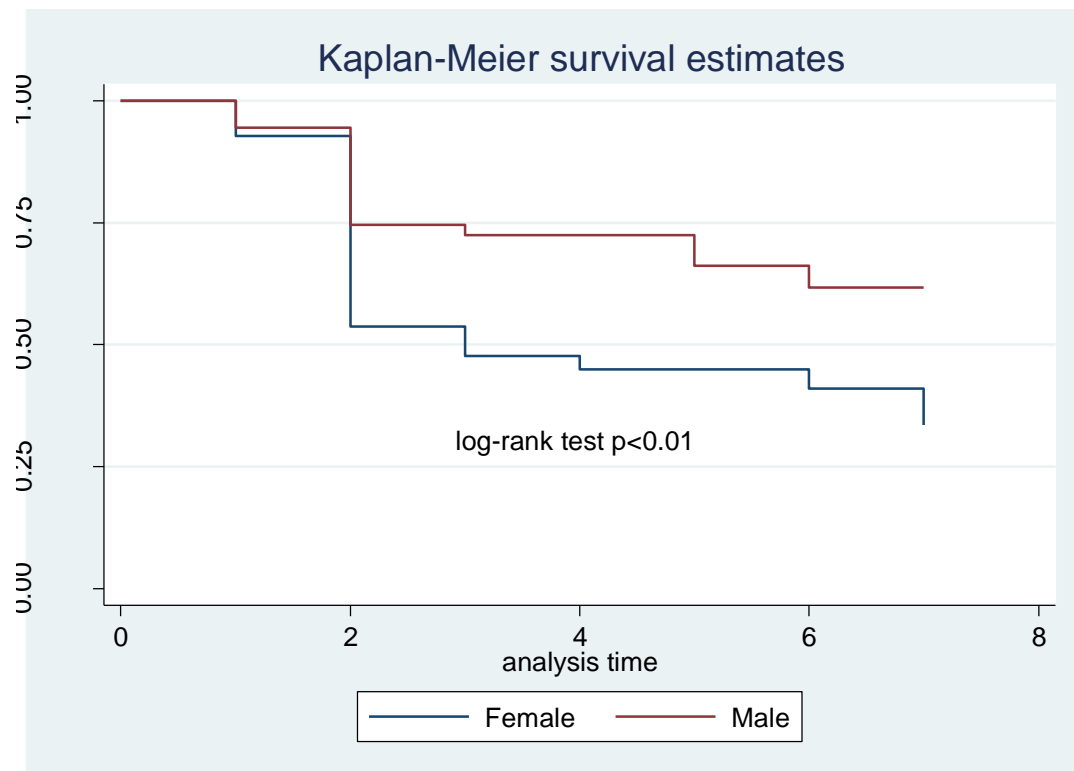


Figure 3 - Decrease in at least one point in EDSS scale according to proviral load logarithm (n=130).

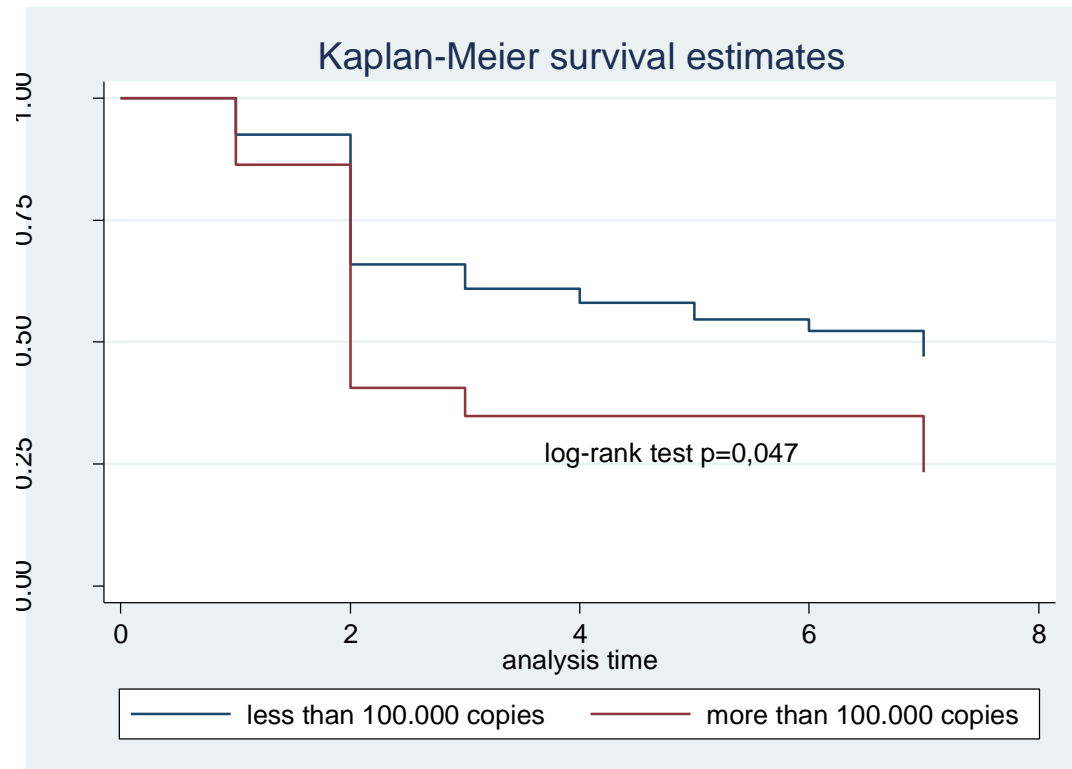


Figure 4 – Kaplan-Meier survival analysis based on EDSS worse of at least one point and stratified by Th1 cytokines (n=164).

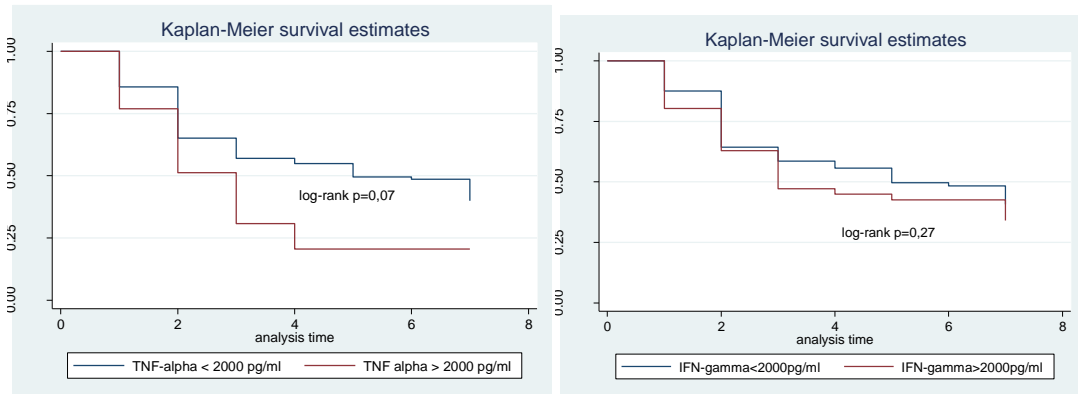
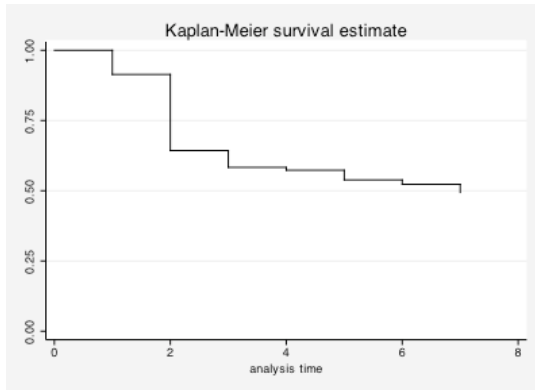
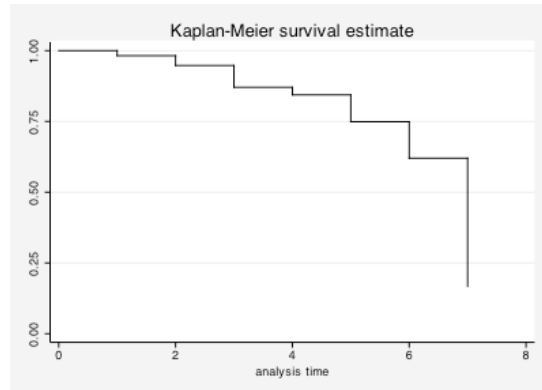


Figure 5 - Kaplan-Meier curves for main neurological symptoms in HTLV-1 patients during the 8-year cohort.

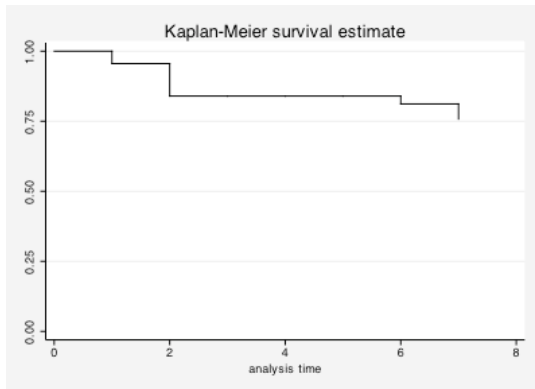
Urgency



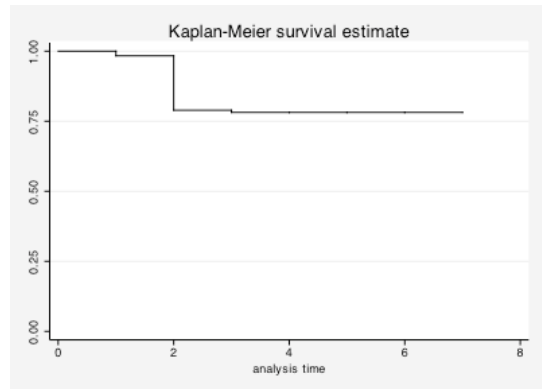
Incontinence



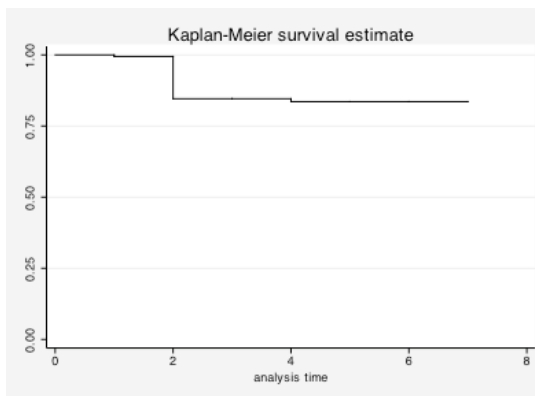
Hyperreflexia



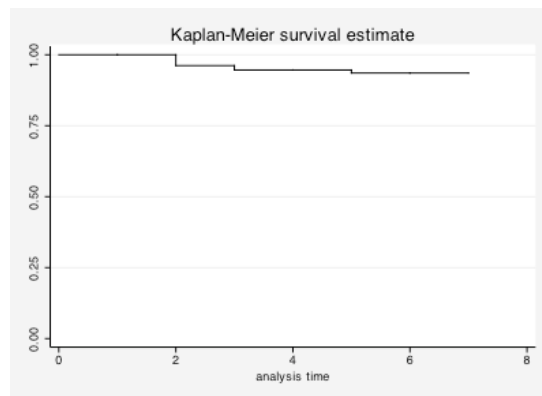
Leg weakness



Babinski sign



Ambulatory Index



Anexo II

Artigos Publicados Durante o Período do Doutorado

Artigo I

*Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1 Infected
Patients and its Association
with Overactive Bladder*



NIH Public Access

Author Manuscript

Urology. Author manuscript; available in PMC 2011 May 1.

Published in final edited form as:

Urology. 2010 May ; 75(5): 1100–1103. doi:10.1016/j.urology.2009.11.041.

Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1 Infected Patients and its Association with Overactive Bladder

Paulo Oliveira, Néviton M Castro, André L Muniz, Davi Tanajura, Julio C Brandão, Aurélia F Porto, and Edgar M Carvalho

Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador-Bahia, Brazil, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Doenças Tropicais (INCT-DT)

Abstract

Objective—To determine the prevalence of erectile dysfunction (ED) in HTLV-I infected patients, and its association with overactive bladder (OB).

Methods—In a cross-sectional study 111, male patients with positive serology for HTLV-I (by ELISA and Western blot) were examined between October, 2003 and December, 2006. Exclusion criteria were age <18 and >80 years, other neurological diseases, penile prosthesis, neoplasm, **and psychological** and mental disease. Patients were evaluated by a urologist and neurologist. ED was determined by application of the abridged form of International Index of Erectile Dysfunction (IIEF-5). **ED was defined as IIEF-5 ≤ 21**. OB was **determined** by International Continence Society (ICS) criteria. Using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to determine disautonomy status, a neurologist classified all patients as either asymptomatic carriers (EDSS=0), “oligosymptomatic myelopathy” (EDSS>0 e ≤2), or HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP); (EDSS>2). Diagnosis of HAM/TSP was performed according to WHO recommendations.

Results—After six patients were excluded, 105 were analyzed. The mean age was 48±10.7 years. ED was observed in 55.2%. ED was documented in all patients who had HAM/TSP, in 79% of the group **with** EDSS>0 and ≤2, and in 35.9% of HTLV-1 infected individuals with EDSS = 0. OB was detected in 93.75%, 33.3% and 4.6% respectively. Moreover there was an association **observed** between ED and OB.

Conclusion—ED is a frequent disease in HTLV-I-infected individuals, and the prevalence is directly correlated to the neurological disability degree measured by EDSS. ED was strongly associated with OB symptoms.

Keywords

Erectile dysfunction; HTLV-1; HTLV-1 associated myelopathy; overactive bladder

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved

Corresponding author: Edgar M. Carvalho - Serviço de Imunologia, 5º andar, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador, BA, Brazil. Phone (55.71) 3237-7353, Fax: (55.71) 3245-7110, edgar@ufba.br and imuno@ufba.br.

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Artigo II

*Detrusor Arreflexia as an End Stage of
Neurogenic Bladder in HAM/TSP*

Case Report

Detrusor Arreflexia as an End Stage of Neurogenic Bladder in HAM/TSP?

Matheus Tannus, Davi Tanajura, Michael A. Sundberg, Paulo Oliveira, Neviton Castro, and André Muniz Santos

Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 5 Andar, Rua João das Botas S/N, Canela, Salvador CEP 40110-160, BA, Brazil

Correspondence should be addressed to Davi Tanajura, davitanajurabr@hotmail.com

Received 19 October 2010; Accepted 22 February 2011

Academic Editor: Edgar M. Carvalho

Copyright © 2011 Matheus Tannus et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The HTLV-1 virus is a known agent involved in the development of HAM/TSP. Past studies have typically observed patients with autonomic dysfunction consisting of detrusor overactivity and detrusor-sphincter dyssynergia, with the occasional observation of underactive detrusor or detrusor arreflexia. However, studies have not yet evaluated the progression of neurogenic bladder over time. In this paper, we describe a HAM/TSP patient with the initial development of overactive detrusor, and subsequent development of detrusor arreflexia. Given a paucity of studies characterizing the effects of HTLV-1 on the autonomic nervous system, particularly aspects controlling continence, this patient's clinical course may represent one type of end point for patients with HAM/TSP and neurogenic bladder. Further cohort or case-series studies, with particular emphasis on the progression of neurogenic bladder, are needed to evaluate the significance of this described case in relation to typical disease progression patterns.

1. Introduction

The Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) is an RNA virus and a known agent involved in the development of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) [1]. Speculation exists as to the current prevalence of HTLV-1 infection [2], but the most widely quoted estimate in the literature continues to be 10–20 million people worldwide [3]. Of those infected with HTLV-1, it is estimated that about four percent develop HAM/TSP [4]. The infection is endemic in tropical and subtropical areas, with higher prevalence in Central and South America, the south of Japan, and Africa [5].

HAM/TSP is a chronic myelopathy with a clinical presentation of spastic paraparesis, including pyramidal effects such as hyperreflexia and Babinski sign. Autonomic dysfunction is also observed, as well as occasional mild sensation abnormalities and/or pain [6]. Overactive bladder (OAB) is the most common autonomic presentation in patients with HAM/TSP but can also occur as an isolated form in patients with HTLV-1 infection and without paraparesis [5, 7]. Urodynamic

studies in individuals with HAM/TSP alongside symptoms of frequency and difficulty voiding typically reveal detrusor overactivity (DO) and detrusor-sphincter dyssynergia (DSD) compatible with a myelopathy picture [8]. Studies have also found individuals with underactive or detrusor arreflexia (DA) and resulting overflow incontinence, though this is less commonly observed [9, 10].

In this paper, our objective is to describe a HAM/TSP patient with initial OAB due to DO, and subsequent development of DA and overflow incontinence.

2. Case Presentation

The patient is a 70-year-old female with HTLV-1 infection and a five-year diagnosis of HAM/TSP. Two years ago, the patient developed OAB initially characterized by urgency with incontinence and nocturia. However, over the past six months, the patient ceased to have urgency and began requiring regular self-catheterization for voiding. The patient does not have a history of diabetes, hypertension, syphilis, or HIV.

Artigo III

*Imunopathogenesis and Neurological Manifestations
Associated to HTLV-1 Infections*



Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection

Anselmo Souza^{[1],[2],[3]}, Davi Tanajura^{[1],[2]}, Cristina Toledo-Cornell^{[1],[3],[4]}, Silvane Santos^{[1],[2]} and Edgar Marcelino de Carvalho^[1]

[1]. Serviço de Imunologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA. [2]. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Doenças Tropicais, Salvador, BA. [3]. Fogarty International Clinical Research Scholars and Fellows Program, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA. [4]. Division of International Medicine and Infectious Diseases, Department of Medicine, Weill Medical College, Cornell University, New York, USA. [5]. Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA.

ABSTRACT

The human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) was the first human retrovirus identified. The virus is transmitted through sexual intercourse, blood transfusion, sharing of contaminated needles or syringes and from mother to child, mainly through breastfeeding. In addition to the well-known association between HTLV-1 and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), several diseases and neurologic manifestations have been associated with the virus. This review was conducted through a PubMed search of the terms HTLV-1, immune response and neurological diseases. Emphasis was given to the most recent data regarding pathogenesis and clinical manifestations of HTLV-1 infection. The aim of the review is to analyze the immune response and the variety of neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. A total of 102 articles were reviewed. The literature shows that a large percentage of HTLV-1 infected individuals have others neurological symptoms than HAM/TSP. Increased understanding of these numerous others clinical manifestations associated to the virus than adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) and HAM/TSP has challenged the view that HTLV-1 is a low morbidity infection.

Keywords: HTLV-1. Immune response. HAM/TSP. Neurologic disease.

INTRODUCTION

The human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) was the first human retrovirus identified¹. The virus is transmitted through sexual intercourse, blood transfusion, sharing of contaminated needles or syringes and from mother to child, mainly through breastfeeding^{2,3}. The infection occurs predominantly in Africa, South America, the Caribbean and southeast Japan, with Brazil being significantly affected^{3,4}.

The pathogenesis of HTLV-1 infection is not completely understood, but both T cell activation and proviral load are determinants of disease outcome. The two major diseases associated to the virus infection are adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)⁵. These clinical manifestations occur in less than 5% of HTLV-1 infected patients and have been considered a low morbidity infection. However, several studies showed that a large number of HTLV-1 infected individuals develop symptoms of inflammatory disease^{6,7}. Moreover, a large percentage of affected individuals have neurological symptoms other than HAM/TSP⁸.

In this review, the most recent data regarding pathogenesis and neurological manifestations of HTLV-1 infection were analyzed. Emphasis is given to immune response and the variety of neurological diseases associated with HTLV-1 infection.

For this review, we examined 398 articles from journals indexed in PubMed. The terms used for the research were: HTLV-1, immune response, HAM/TSP and neurological diseases associated with HTLV-1 infection. Of this total, 102 articles were selected.

STRUCTURE, GENOME AND PERSISTENCE OF THE HTLV-1

The HTLV-1 genome consists of a single-stranded ribonucleic acid (RNA). The two ends of the genome have long terminal repeats (LTRs) that help in the integration of proviral deoxyribonucleic acid (DNA) into chromosomal DNA. Structural and regulatory genes can be found between the LTRs⁹. The proviral DNA, synthesized by reverse transcription of the viral RNA, has 9kb¹⁰. The genes *gag*, *pol* and *env* encode structural proteins, and the gene *tax* encodes Tax, a regulatory protein^{9,11,12}. The Rex protein, encoded by the gene *rex*, promotes mRNA translation increasing proliferation and virus dissemination¹³.

Recently, a new gene has been studied: HTLV-1 bZIP factor (*HBZ*). *HBZ* is found at the 3' end of LTR and encoded by the complementary strand of the HTLV-1 genome¹⁴. The *HBZ* messenger RNA (mRNA) is expressed in ATLL cells and its product increases T cell proliferation¹⁵. *HBZ* also participates in the pathogenesis of HAM/TSP as *HBZ* expression is directly correlated with proviral load¹⁶.

HTLV-1 preferentially infects cluster of differentiation 4 (CD4⁺) T cells, but cluster of differentiation 8 (CD8⁺) T cells, dendritic cells, macrophages and other cells are also infected by the virus¹⁷⁻²⁰. The ubiquitous glucose transporter-1 (GLUT-1), neuropilin1 (NRP1) and surface heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) function as receptors for cell invasion by the virus²¹. Once inside the cell, the virus integrates its DNA into chromosomal DNA. The proviral DNA is transcribed into mRNA and structural proteins are synthesized, creating a new viral particle²². Cell-to-cell transmission of HTLV-1 occurs through direct contact.

Address to: Prof. Edgar Marcelino de Carvalho. Serviço de Imunologia/Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos/UFBA. Rua João das Botas s/n, Canela 40110-160 Salvador, BA, Brasil.

Phone: 55 71 3237-7353; **Fax:** 55 71 3245-7110

e-mail: edgar@ufba.br

Received in 20/12/2011

Accepted in 14/09/2012

Artigo IV

*Immunological and Viral Features in Patients With
Overactive Bladder Associated With Human T-Cell
Lymphotropic Virus Type 1 Infection*

Immunological and Viral Features in Patients With Overactive Bladder Associated With Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection

Silvane Braga Santos,^{1,2} Paulo Oliveira,¹ Tania Luna,¹ Anselmo Souza,^{1,2} Márcia Nascimento,¹ Isadora Siqueira,¹ Davi Tanajura,^{1,2} André Luiz Muniz,^{1,2} Marshall J. Glesby,³ and Edgar M. Carvalho^{1,2*}

¹Immunology Service, Professor Edgard Santos University Hospital, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

²National Institute of Science and Technology of Tropical Diseases (CNPq/MCT), Salvador, Bahia, Brazil

³Weill Cornell Medical College, New York, New York

The majority of patients infected with human T-cell lymphotropic virus-type 1 (HTLV-1) are considered carriers, but a high frequency of urinary symptoms of overactive bladder, common in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) have been documented in these patients. The aim of this study was to determine if immunological and viral factors that are seen in HAM/TSP are also observed in these patients. Participants were classified as HTLV-1 carriers (n = 45), HTLV-1 patients suffering from overactive bladder (n = 45) and HAM/TSP (n = 45). Cells from HTLV-1 overactive bladder patients produced spontaneously more proinflammatory cytokines than carriers. TNF- α and IL-17 levels were similar in HAM/TSP and HTLV-1 overactive bladder patients. High proviral load was found in patients with overactive bladder and HAM/TSP and correlated with proinflammatory cytokines. In contrast with findings in patients with HAM/TSP, serum levels of Th1 chemokines were similar in HTLV-1 overactive bladder and carriers. Exogenous addition of regulatory cytokines decreased spontaneous IFN- γ production in cell cultures from HTLV-1 overactive bladder patients. The results show that HTLV-1 overactive bladder and HAM/TSP patients have in common some immunological features as well as similar proviral load profile. The data show that HTLV-1 overactive bladder patients are still able to down regulate their inflammatory immune response. In addition, these patients express levels of chemokines similar to carriers, which may explain why they have yet to develop the same degree of spinal cord damage as seen in patients with HAM/TSP. These patients present symptoms of

overactive bladder, which may be an early sign of HAM/TSP. *J. Med. Virol.* **84:1809–1817, 2012.** © 2012 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: HTLV-1; immune response; cytokines; chemokines; proviral load

INTRODUCTION

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a complex retrovirus belonging to the *Deltaretrovirus* family. It is associated etiologically with adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) and HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) [Uchiyama, 1997]. The HTLV-1 infection has been considered an infection with low morbidity. However, a cross-sectional study showed a higher frequency of neurological symptoms, erectile dysfunction, and urinary disturbances in HTLV-1 carriers than in uninfected healthy controls, suggesting that the spectrum of disease may be broader [Caskey et al., 2007].

Grant sponsor: National Institute of Health; Grant numbers: AI079238; K24 AI078884; Grant sponsor: Brazilian National Research Council (CNPq).

Conflicts of interest: None.

*Correspondence to: Edgar M. Carvalho, Serviço de Imunologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, BA, Brazil.
E-mail: imuno@ufba.br, edgar@ufba.br

Accepted 24 May 2012

DOI 10.1002/jmv.23341

Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com).

Artigo V

*Interferon Beta-1a Improves Urinary Symptoms,
Reduces Proviral Load, and Modifies the Immune Response
in a Patient with HAM/TSP*

Case Report

Interferon Beta-1a Improves Urinary Symptoms, Reduces Proviral Load, and Modifies the Immune Response in a Patient with HAM/TSP

Davi Tanajura Costa, Michael Sundberg, Lúcia Passos, André Luiz Muniz, and Silvane Santos

Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, 5 Andar, Rua João das Botas S/N, Canela, 40110-160 Salvador, BA, Brazil

Correspondence should be addressed to Davi Tanajura Costa, davitanajurabr@hotmail.com

Received 12 June 2012; Accepted 24 July 2012

Academic Editors: T. K. Banerjee and K. Wessel

Copyright © 2012 Davi Tanajura Costa et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is the known causative agent of a chronic neurologic condition known as HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Although several therapies have been evaluated for HAM/TSP, none have been approved for use in humans. In this paper, we describe a 55-year-old female patient with HAM/TSP who was treated with interferon beta-1a. This patient, in comparison to 20 female patients with HAM/TSP who were not treated, showed improvement in urinary symptoms over four years of therapy, as well as a reduction in HTLV-1 proviral load and serum cytokine levels typically observed in HAM/TSP. This improved outcome merits further controlled studies on the use and efficacy of interferon beta-1a as a therapy for HAM/TSP.

1. Introduction

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a chronic, insidious neurologic disease that presents with impairment of lower limb strength, autonomic abnormalities including neurogenic bladder and bowel, and mild changes in sensation [1]. Currently, there are no specific treatments for this condition, and therapy is guided by supportive measures for associated urinary symptoms, pain, and spasticity [2]. In this paper, we present a HAM/TSP case treated with interferon beta-1a with a good outcome, compared to age- and gender-matched patients also with HAM/TSP who were not treated.

2. Case Report

The patient is a 55-year-old woman who first presented to our HTLV clinic in 2001 with insidious paraparesis and urinary symptoms including urgency, incontinence, and

nocturia, since 1999. She was referred to our service by a local neurologist after noting a positive HTLV-1 serology. The patient's medical history includes hypothyroidism and positive serology for hepatitis C. At the time of presentation, the patient was taking vitamin C 2.0 g daily, 1-thyroxin 75 mcg daily, and oxybutynin 5 mg twice daily.

On routine neurologic examination at presentation, the patient was noted to have grade III proximal and distal strength (Medical Research Council [3]), with increased tone. Reflexes were grade III (Campbell [4]) at the biceps, triceps, and brachioradialis, and grade IV at the patella and ankle. Bilateral Babinski sign was observed. The patient's laboratory analyses were unremarkable except for elevated liver enzymes, including AST (76 g/L, normal 5–40 g/L) and ALT (99 g/L, normal 7–56 g/L). Measurements of IFN-gamma and IL-10 at the time were 10750 pg/mL and 60 pg/mL, respectively. In the first year of presentation, the patient was started on 30 mcg (6 million units) of interferon beta-1a (Avonex, Biogen Idec) every 15 days by intramuscular

Artigo VI

Neurological symptoms and signs in HTLV-1 patients with overactive bladder syndrome

ARTICLE

Neurological symptoms and signs in HTLV-1 patients with overactive bladder syndrome

Sinais e sintomas neurológicos em pacientes com HTLV-1 e síndrome de bexiga hiperativa

Davi Tanajura Costa¹, André Luiz Muniz Alves dos Santos¹, Néviton Matos de Castro¹, Isadora Cristina de Siqueira¹, Edgar Marcelino de Carvalho Filho¹, Marshall Jay Glesby²

ABSTRACT

Objective: To compare neurological symptoms and signs in HTLV-1 asymptomatic carriers and HTLV-1 patients with overactive bladder (OB) syndrome. **Methods:** We studied 102 HTLV-1 positive individuals without HAM/TSP (HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis) divided into two groups according to the presence or absence of OB syndrome. Clinical interview, neurological exam and proviral load was performed in all patients. **Results and conclusions:** Individuals with OB were more commonly female (84.3 vs. 60.8% of asymptomatics, $p=0.01$). The prevalence of neurological complaints was higher in OB group, especially hand or foot numbness and arm or leg weakness. There was no difference between the groups in neurological strength and reflexes. Weakness complaint remained strongly associated with OB in multivariate logistic regression analysis adjusting for sex and age [adjusted odds ratio and 95%CI 3.59 (1.45–8.88) in arms and 6.68 (2.63–16.93) in legs]. Proviral load was also different between the two groups with higher level on OB individuals.

Key words: spinal cord diseases, urinary bladder neurogenic, tropical spastic paraparesis, myelitis.

RESUMO

Objetivo: Comparar sintomas e sinais neurológicos em pacientes portadores do HTLV-1 assintomáticos e com síndrome de bexiga hiperativa (BH). **Métodos:** Foram estudados 102 indivíduos com HTLV-1 sem HAM/TSP (mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical), divididos em dois grupos segundo a presença ou ausência de BH. Foram realizados em todos os pacientes entrevista clínica, exame neurológico e carga proviral. **Resultados e conclusões:** Indivíduos com BH foram na maioria do sexo feminino (84,3 vs. 60,8% dos assintomáticos, $p=0,01$). A prevalência de queixas neurológicas foi maior no grupo BH, especialmente dormências e fraqueza em extremidades. Não houve diferença entre os grupos em relação a achados do exame neurológico. Fraqueza subjetiva permaneceu fortemente associada com BH na regressão logística multivariada ajustada para sexo e idade [OR e IC95% 3,59 (1,45–8,88) nos braços e 6,68 (2,63–16,93) nas pernas]. A carga proviral foi também diferente entre os dois grupos com nível maior em indivíduos com BH.

Palavras-Chave: doenças da medula espinal, bexiga urinária neurogênica, paraparesia espástica tropical, mielite.

The human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) was the first human retrovirus discovered¹. It causes a highly aggressive T-cell malignancy named adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and a severe chronic neurological disease called HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)². Approximately 20 million people are infected with HTLV-1 worldwide. The endemic areas include tropical zones such as the Caribbean, Equatorial Africa, the Seychelles, Central and South America, and Temperate Zone, especially Southern Japan³. In Brazil, one of the highest

prevalence is found in Salvador – Bahia with 1.76% of the population infected⁴.

Investigators have described a spectrum of neurologic disease in HTLV-1 patients, including polyneuropathy, myopathy, neurogenic bladder, cognitive disorders, ALS-like (amyotrophic lateral sclerosis) episodes, meningeal syndromes and cranial neuropathy. The pathogenesis of the neurological manifestations of HTLV-1 infection is poorly understood⁵.

The prevalence of overactive bladder syndrome, a form of neurogenic bladder, has been reported to be approximately

¹Immunology Department, Bahia Federal University (UFBA), Salvador BA, Brazil;

²Weill Cornell Medical College, New York NY, United States of America.

Correspondence: Davi Tanajura; Serviço de Imunologia; Hospital Universitário Professor Edgard Santos; Rua Augusto Viana s/n / 5º andar; 40110-060 Salvador BA - Brasil; E-mail: davi81@me.com

Conflict of interest: Dr. Tanajura, Dr. Santos, Dr. Castro and Dr. Siqueira report no disclosures.

Dr. Carvalho is funded by NIH grants R01 AI079238-02.

Dr. Glesby is fund by NIH grants R01 079238 and K24 AI078884.

The content of this study is solely responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases or the National Institutes of Health.

Received 24 April 2011; Received in final form 30 October 2011; Accepted 07 November 2011

Artigo VII

*Helminthic infection and the risk of neurologic disease
progression in HTLV-1*



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv

Short communication

Helminthic infection and the risk of neurologic disease progression in HTLV-1

Michael A. Sundberg^{a,*}, Davi Costa^b, Gloria Orge^b, Néviton M. Castro^b, André Muniz^b, Marshall J. Glesby^c, Edgar M. Carvalho^{b,d}^a Stanford University School of Medicine, Medical School Office Building Room 323, 251 Campus Drive, Stanford, CA 94305-5404, United States^b Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Rua João das Botas, s/n Canela, CEP: 40110-160, Salvador, Bahia, Brazil^c Weill Cornell Medical College, 525 East 68th Street, Box 566, New York, NY 10075, United States^d Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Doenças Tropicais (CNPq/MCT), Salvador, Bahia, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 May 2011

Received in revised form

11 November 2011

Accepted 15 December 2011

Keywords:

HTLV-1

HAM/TSP

Neurologic disease

Helminths

Survival analysis

ABSTRACT

Background: Infection with the human T-cell lymphotropic virus, type 1 (HTLV-1) has been associated with an increased Th1 response. Interestingly, a higher prevalence of helminthic coinfection has been observed among infected individuals, and subsequent modulation of the immune response typically associated with helminths may influence clinical outcomes among HTLV-1 coinfecting individuals.

Objective: This study was conducted to elucidate the association between helminthic coinfection and the development of clinically characterized neurologic disease that occurs in HTLV-1 infection.

Study design: In a cohort analysis, incidence of HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) was recorded. Incidence of clinical outcomes and disease-free survival of several neurologic outcomes associated with HTLV-1 were estimated using the Kaplan–Meier method with log-rank tests. The relationships between helminthic infection and risk of HTLV-1 neurologic outcomes were assessed by Cox proportional hazard modeling.

Results: Seventy-four coinfecting and 79 non-coinfecting patients were followed, with 92 helminthic infections observed in the coinfecting group. One patient per group developed HAM/TSP and the risk of progression to neurologic disease outcomes did not differ among those with and without helminthic coinfection ($p > 0.45$). A significant difference was noted in the prevalence of neurologic disease outcomes among all patients at the conclusion of the study ($p < 0.01$).

Conclusions: These data suggest that treated helminthic infection does not affect risk of development of neurologic disease in HTLV-1 infection, and reinforce that treatment of helminths does not adversely affect patients with HTLV-1. Importantly, among all patients, an overall progression of neurologic disease was observed.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Background

The human T-cell lymphotropic virus, type 1 (HTLV-1) is the causal agent of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and other neurologic manifestations not meeting World Health Organization (WHO) criteria for HAM/TSP.^{1–7} Infection with HTLV-1 has been associated with an increased Th1 immune response, which may be responsible for the neurologic manifestations.^{8,9} Interestingly, a higher prevalence of helminthic coinfection has been observed among HTLV-1-positive individuals.^{10–14} Previous studies have shown that helminthic

infections may downregulate both Th1 and Th2 responses, attenuating chronic inflammatory diseases.^{15–18} Because HTLV-1 infection is associated with a high Th1 response, it is thought that helminthic infection and subsequent modulation of the immune response may influence clinical outcomes among HTLV-1 coinfecting individuals, as compared to HTLV-1 infection without helminthic coinfection.

2. Objectives

This study was conducted to elucidate the association between helminthic coinfection and the development of clinically characterized neurologic disease that occurs in HTLV-1 infection.

3. Study design

Participants were selected from an HTLV-1-infected cohort, followed for development of neurologic disease at the Hospital

Abbreviations: HTLV-1, human T-cell lymphotropic virus type 1; HAM/TSP, HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; WHO, World Health Organization; HUPES, Hospital Universitário Professor Edgard Santos; HIV, human immunodeficiency virus; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; prev., prevalence.

* Corresponding author. Fax: +1 650 725 7855.

E-mail address: msundber@stanford.edu (M.A. Sundberg).

Artigo VIII

*Sensory Symptoms and Immune Response in
Individuals Infected with HTLV-1*

Clinical and Experimental Medical Sciences, Vol. 1, 2013, no. 1, 1 - 14

Sensory Symptoms and Immune Response in Individuals Infected with HTLV-1

Davi Tanajura¹, Marshall Glesby² and Edgar Carvalho³

^{1,3}Universidade Federal da Bahia
Serviço de Imunologia - Hospital Universitário Prof. Edgard Santos
Rua João das Botas S/N, Canela, Salvador, Bahia, Brasil, 40 110 160

²Weill Cornell Medical College
525 East 68th Street, Box 566, New York, NY 10065

Corresponding author:

Davi Tanajura Costa
Serviço de Imunologia
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos
Rua João das Botas S/N, Canela, Salvador, Bahia, Brasil
40 110 160
Phone: 55 71 3237 7353
Fax: 55 71 3237 7353
e-mail: davi81@me.com, davitanajurabr@hotmail.com

Artigo IX

*Immunologic Response and Proviral Load in
Human T-lymphotropic Virus Type 1 Infected
Individuals With Erectile Dysfunction*

Male Sexual Dysfunction

Immunologic Response and Proviral Load in Human T-lymphotropic Virus Type 1 Infected Individuals With Erectile Dysfunction

Matheus Tannus, **Davi T. Costa**, Néviton M. Castro, Paulo Oliveira, Natália Carvalho, Rosana Andrade, Silvane Santos, and Edgar M. Carvalho

OBJECTIVE	To evaluate the immune response and proviral load in individuals with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and erectile dysfunction (ED) compared with those in the controls.
MATERIALS AND METHODS	We performed a cross-sectional study of 102 men aged 18-70 years with positive serology for HTLV-1, who were interviewed from 2004 to 2010. The study sample was divided into 2 groups: group 1, 42 HTLV-1-infected men with ED, as determined by the International Index of Erectile Function-5 score; and group 2, 60 HTLV-1-infected men without ED. The cytokines interferon- γ and tumor necrosis factor- α , and the proviral load were analyzed between the 2 groups.
RESULTS	Compared with those without ED, the men with ED had greater levels of tumor necrosis factor- α (545.37 ± 877.06 vs 509.39 ± 724.70 pg/mL) and interferon- γ (1154.35 ± 1282.98 vs 1122.78 ± 1573.16 pg/mL), but this difference was not significant ($P = .69$ and $P = .57$, respectively). The proviral load was $135,695 \pm 190,113$ copies/ 10^5 cells in the ED group and $47,607 \pm 83,129$ copies/ 10^5 cells in the non-ED patients, with a statistically significant difference ($P = .02$). When ED was stratified as mild, moderate, and severe, no difference was found in the proviral load among the ED groups ($P = .09$); however, the levels were greater in the severe forms.
CONCLUSION	The association of a greater proviral load in men with ED with HTLV-1 gives support to the idea that ED is part of the autonomic syndrome related to viral infection and should be investigated for early identification of the syndrome. UROLOGY 81: 1261–1264, 2013. © 2013 Elsevier Inc.

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is the causal agent of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)¹ and adult T-cell lymphoma/leukemia.² Although the infection is considered of low morbidity because only 5% of infected individuals present with HAM/TSP or adult T-cell lymphoma/leukemia,³ other clinical manifestations such as polymyositis, polyarthralgia, uveitis, infective dermatitis, sicca syndrome, overactive bladder, and erectile dysfunction (ED) have also been associated with HTLV-1.⁴⁻⁷

The relationship between HTLV-1 infection and ED has been previously demonstrated in some studies^{7,8}; however, because ED is frequent in those not infected with HTLV-1, it is necessary to document whether HTLV-1 causes ED. The HTLV-1 infection is characterized by a high production of Th1 proinflammatory cytokines such as interferon (IFN)- γ , and tumor necrosis factor (TNF)- α .⁹ Also, those

with HAM/TSP have been proved to have a greater proviral load and greater proinflammatory cytokine levels than asymptomatic infected individuals,^{10,11} and these have been considered biomarkers of the disease.

Because the neurologic damage observed in HTLV-1 infection is mediated by elevated cytokine levels and is associated with a greater proviral load, the main objective of the present study was to determine whether ED is associated with a different immune response and viral profile in HTLV-1-infected individuals.

MATERIAL AND METHODS

From 2004 to 2010, 185 men aged 18-70 years with positive serology for HTLV-1 confirmed by Western blotting were evaluated at the Multidisciplinary HTLV Clinic (Professor Edgard Santos University Hospital, Bahia Federal University). We excluded 19 patients with a diagnosis of HAM/TSP and 54 patients with ≥ 1 of the following: diabetes, androgen deficiency, penile prosthesis, other neurologic or psychiatric illness, previous pelvic surgery, or medullar trauma. In all patients, the testosterone levels were >200 ng/dL. After the exclusions, 102 men were included in the present analysis.

These men were divided into 2 groups: group 1, infected HTLV-1 with ED; and group 2, men with HTLV-1 but without ED. The ED diagnosis was determined using the International Index of Erectile Function 5-item scale. The cytokines were

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial interests.

Funding Support: This study was supported by the National Institutes of Health (grant A1079238A) and the Brazilian National Research Council (CNPq).

From the Department of Immunologic Service, University Hospital Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia, Salvador-Bahia, Brazil

Reprint requests: Edgar M. Carvalho, M.D., Ph.D., Serviço de Imunologia, 5º Andar, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, Salvador, BA 40110-160 Brazil. E-mail: edgar@ufba.br

Submitted: October 8, 2012, accepted (with revisions): February 11, 2013

Anexo III

Questionário de admissão na coorte.

Serviço de Imunologia - Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-I/II

Questionário de admissão na coorte de HTLV-I/II

I-Identificação

Nome:

Registro da Pesquisa: _____ Data da entrevista ____/____/____

Registro do HUPES: _____

Origem: () 1.HCM 2.HSA 3.STS 4.HEMOBA 5.IHEBA 6.NEURO 7.

FAMÍLIA 9.OUTRO

Sexo (M/F): _____ Idade: _____ anos Data de nascimento: ____/____/____

Estado civil: () S. Solteiro C.Casado ou morando junto D.Divorciado ou separado

V.Viúvo

Naturalidade: _____ UF _____

Endereço Atual:

Cidade _____ CEP _____ UF _____

Telefones para contato:

Telefone1 () _____ Telefone2 () _____

Raça: () 1.Branca 2.Mulata 3.Negra 4.Outra

Atividade Profissional (Trabalho) :

II- Ficha Epidemiológica

Nível de Escolaridade: () 1.Analfabeto 2.Prim.Grau 3.Seg.Grau 4.Ter.Grau

9.Não informado

Até que série estudou? _____

Saneamento básico em casa:

Água () 1=Sim 2=Não 9=Sem Informação

Esgoto () 1=Sim 2=Não 9=Sem Informação

Moradia em Zona () 1.Urbana 2.Rural

Número de pessoas que moram na sua casa _____

Contato com água contaminada/ rio, lago ou represa: ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Local de Contato _____ Último contato ____/____/_____

Renda Familiar: ()

1=Menos que um salário mínimo

2=Entre um e quatro salários mínimos

3=Entre quatro e dez salários mínimos

4=Mais que dez salários mínimos

9=Não sabe

Já viveu fora do Brasil? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Locais fora do Brasil:_____

Você já recebeu transfusão de sangue? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Quantas transfusões () 1= Uma 2= 2-4 vezes 3= mais que 4 vezes 6= não se aplica

Em que ano ocorreu sua primeira transfusão ____/____/_____

Você tem alguma tatuagem? () 1= Sim; 2= Não; 9= Sem Informação

Você foi amamentado na Infância () 1= Sim 2= Não 9 =. não sabe

Com que idade você deixou de ser amamentado? ()

1= menos de 6 meses

2= 6 meses a 1 ano

3= 1 a 2 anos

4= 2 a 3 anos

5= mais de 3 anos

9= não sabe

Já teve relações sexuais com algum homem? () 1= Sim; 2= Não; 9 = Sem

Informação

Já teve relações sexuais com alguma mulher? () 1= Sim; 2= Não; 9 = Sem

Informação

Atividade Sexual () Não Perguntar. Concluir pelas perguntas acima

0= Não Tem ; 1= Heterossexual; 2= Homossexual; 3= Bissexual; 9= Sem Informação

Faz uso de preservativo? ()

0= Não usa; 1= Usa eventualmente; 2= Usa frequentemente

Você já utilizou drogas injetáveis? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

III – Questionário Clínico

1. Você está em uso de algum medicamento? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem

Informação

Med1:_____

Med2:_____

Med3:_____

2.a Nos últimos doze meses você tem sentido dormência ou formigamento em suas mãos? ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

2.b.Nos últimos doze meses você tem sentido dormência ou formigamento nos seus pés? ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

3 Em média quantas vezes por dia você urina? ()

1. Menos que 4 vezes

2. 4 a 6 vezes

3. 7 a 10 vezes

4. Mais que 10 vezes

9. Não informado

4.a. Você levanta a noite para urinar habitualmente? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Se a resposta for Sim, siga para a questão 4.b; Se Não, siga para a 5.

4.b. Em média, quantas vezes por noite você se levanta para urinar? ()

1. De 1 a 2 vezes

2. De 3 a 4 vezes

3. Mais que 4 vezes

6= Não se aplica

9. Não informado

5. Quando você tem vontade de urinar tem que ir correndo ao banheiro porque não consegue controlar a bexiga? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

6.Você perde urina na roupa? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Se sim, provocado por esforço ou não ()

1= provocado por esforço / 2= sem esforço / 6= Não se aplica/ 9= não informado

7 Você faz força para esvaziar a bexiga? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

8. Você sente dor ou ardor ao urinar? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

9. Nos últimos 12 meses você sentiu fraqueza em seus braços que durou mais que uma semana? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

10.Nos últimos 12 meses você sentiu fraqueza em suas pernas que durou mais que uma semana? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

11.Nos últimos 12 meses você sentiu alguma dificuldade para andar? ()
1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

12.Nos últimos 12 meses você sentiu alguma dificuldade para correr? ()
1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

13.Nos últimos 12 meses você teve dores em alguma de suas articulações que duraram mais que uma semana? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Se a resposta for: Sim, siga para a questão 13.a se não, siga para 14.

As questões 13.a. e 13.b. serão respondidas mediante exame físico

13.a. Presença de edema/calor (sinovite) () 1=Sim;() 2=Não; () 9= S/
informação

Lado direito

Lado esquerdo

DC ombro ()

EC ombro ()

DC Cotovelo ()

EC cotovelo ()

DC punho ()

EC punho ()

DC mão ()

EC mão ()

DC Quadril ()

EC quadril ()

DC joelho ()

Ec joelho ()

DC Tornozelo ()

EC tornozelo ()

() 1=Sim () 2=Não () 3=Suspeita

14. Você já teve a sensação de boca seca? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Se sim, por mais de 3 meses ou por menos de 3 meses? ()

1=Por menos de 3 meses; 2= Por mais de 3 meses; 6= Não se aplica; 9= não informado

15. Você tem dentes moles? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

15.a Você fuma () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

16. Extraíu algum dente? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Se sim, há mais de 6 meses ou a menos de 6 meses? ()

1= Por mais de 6 meses; 2= Por menos de 6 meses; 6= Não se aplica; 9= Não informado

17.a. Você tem sangramento nas gengivas? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

As questões 18 a 20 serão respondidas mediante exame físico

18. Presença de gengivite? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

19. Presença de periodontite? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

20. Presença de mucosa seca () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

21. Você já teve a sensação de areia nos olhos? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

22. Você já teve dor nos olhos? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

23. Você já teve visão embaçada? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

24. Você já teve incomodo com a luz () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

25. Você teve falta de ar nos últimos 12 meses () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Se sim, em repouso ou em exercício? ()

1= em repouso 2= em exercício 6= Não se aplica 9= não informado

26. Você teve tosse persistente por mais de uma semana nos últimos 12 meses? ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Se sim, com ou sem catarro? ()

1= com catarro; 2= sem catarro; 6= Não se aplica 9= não informado.

27.a. Você teve diarreia nos últimos 6 meses? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem

Informação

Se a resposta for, Sim, siga para a questão 28 ; se Não, siga para 29.

27.b. Quantas vezes você teve diarreia nesse período? ()

1=Uma vez; 2= De 2 a 4 vezes; 3= Mais de 4 vezes ; 6= Não se aplica 9= Não informado

28. Você já teve uma dessas doenças? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Diabetes ()

Hipertensão Arterial ()

Hipotireoidismo ()

Anemia Falciforme ()

Tuberculose ()

29. Você bebe bebida alcoólica? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

As perguntas de 30 até 35 serão feitas só aos homens

Agora eu vou fazer perguntas sobre sua atividade sexual nas últimas 4 semanas

30. Utilizando as categorias a seguir, como você se descreve ()

1. Sempre capaz de ter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual

2. Geralmente capaz de ter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual

3. Às vezes capaz de ter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual

4. Nunca capaz de ter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual

6. Não se aplica

9. Não Informado

Se a resposta for a numero 1 ou 4, siga para 36

Se a resposta for a numero 2 ou 3 siga para 31

31. Qual foi o seu nível de confiança em obter uma ereção? ()

1= Muito baixa; 2= Baixa; 3= Moderada; 4= Alta; 5= Muito Alta; 6= Não se aplica

9= Não Informado.

32. Suas ereções foram duras o suficiente para conseguir penetração? ()

0. Sem atividade sexual

1. Quase nunca ou nunca

2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)

3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)

4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)

6. Não se aplica

5. Quase sempre ou sempre

9. Não informado

33. Foi capaz de manter a ereção após ter penetrado sua parceira? ()

0. Sem atividade sexual

1. Quase nunca ou nunca

2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)

3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)

4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)

5. Quase sempre ou sempre

6. Não se aplica

9. Não informado

34. Teve dificuldade para manter a ereção até o fim da relação sexual? ()

0. Não tentei ter relação sexual

1. Quase sempre ou sempre

2. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)

3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)

4. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)

5. Quase nunca ou nunca

6. Não se aplica

9. Não informado

35. Suas relações sexuais foram satisfatórias nas últimas quatro semanas? ()

0. Sem atividade sexual

1. Quase nunca ou nunca

2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)

3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)

4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)

5. Quase sempre ou sempre

6. Não se aplica

9. Não informado

Avaliação do nível da disfunção erétil () Somar os pontos das questões de 31 a

35

1. Menor que 11 = grave

2. Entre 11 e 16 = moderada

3. Entre 17 e 21 = leve

4. Maior que 22 = normal

6. Não se aplica

9. Não informado

36. Você faz uso de medicação para disfunção erétil? ()

1=Sim; 2=Não; 6= não se aplica; 9=Sem Informação

37. Você faz uso de cateterismo vesical? ()

1=Sim; 2=Não; 6= não se aplica; 9=Sem Informação

38. Diminuição ou perda de libido ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Mini exame do estado mental

Cálculo do escore total (escore máximo 30) ()

Número de respostas corretas (máximo 30)

23-30 = normal / 19-23 = borderline/ menos 19 = déficit; 99 Não realizado

IV - QUESTIONÁRIOS EXAMES

EXAM 200_____

39. Exame Neurológico - Escalas neurológicas

EIFS (0-5); 9= Não realizado

FP ()

F.VESICAIS ()

FC ()

FI ()

FT ()

F.Visuais ()

FM ()

OF ()

FS ()

40. Escala ;

99 = Não realizado

EDSS (0-10)

()

Escala OSAME (0-13)

()

Ambulatorial (tempo / 8m) ()

Espasticidade (0-4) ()

Escala de Espasticidade (Escala de Ashworth modificada)

0= Tônus muscular normal

1= Aumento leve do tônus muscular, sinal do canivete (resistência inicial e facilita no final)

1a= Aumento leve do tônus muscular (resistência maior inicial e resistência mínima no restante)

2= Aumento acentuado do tônus muscular na maior parte da extensão do movimento, mas parte afetado e facilmente movimentada passivamente

3= Aumento acentuado do tônus muscular na maior parte da extensão do movimento, movimento passivo dificultado

4 = postura viciosa da parte afetada

41. Escala motora (graus: 0 a 5 em cada segmento); 9= Não realizado

	Direito		Esquerdo
Superior proximal	D ()	Superior proximal	E ()
Superior distal	D ()	Superior distal	E ()
Inferior proximal	D ()	Inferior proximal	E ()
Inferior distal	D ()	Inferior distal	E ()

42. Reflexos Profundos (graus 0 a 4) 9= Não realizado

	Direito		Esquerdo
bíceps	D ()	bíceps	E ()
tríceps	D ()	tríceps	E ()
braquiorradial	D ()	braquiorradial	E ()

patelar D () patelar ()
 aquíleo D () aquíleo ()
 Cutâneo - plantar D () Cutâneo - plantar () (flexor, extensor,
 indiferente)

43. Avaliação Laboratorial

WB HTLV ()

0 = negativo; 1= HTLV I ; 2= HTLV II; 3= HTLV I/II; 4= indeterminado; 5 = soro
 positivo para HTLV; 9= Não realizado

Sorologias (positivo (P), negativo (N)); não realizado = (NR)

HIV ()

Hepatite B (AgHBs) ()

Hepatite C (Anti-HCV) ()

Sífilis (VDRL) ()

Doença de Chagas ()

Citocinas 99999= não realizado

IFN _____

TNF _____

IL10 _____

IL5 _____

Fator reumatóide (Se \geq 1:20=P, se $<$ 1:20=N): ()

VHS () 9999999= Não realizado

PCR (Se $>$ 6 =P, se $<$ 6=N): (); 9999999= Não realizado

FAN (P) ou (N): ()

9999999= Não realizado

Líquor: 9999= NÃO REALIZADO

Leucócitos (CSF) : _____células

Proteínas (CSF) : _____ mg

Glicose (CSF): _____g/dl

HTLV no líquido () 0=negativo; 1=positivo; 9= Não realizou

Sífilis (VDRL no líquido) () 0=negativo; 1=positivo; 9= Não realizou

Esquistossomose () 0=negativo; 1=positivo; 9= Não realizou

Hemograma:

hematócrito (HCT) _____%

hemoglobina (HB) _____g/dl

leucócitos _____X 1000 células

bastões _____%

segmentados _____%

linfócitos _____%

linf. atípicos _____%

eosinófilos _____%

monócitos _____%

basófilos _____%

plaquetas _____X 1000

Sumário de Urina

Leucócitos () (se numerosos =100, se raros= 0; se não realizado= 999):

Se no questionario tiver "sem alteracao", preencha Leucóцитos=O

Nº de cels./campo ()

Parasitológico de fezes: Preencha com N se negativo ou P se positivo: (); NR=

Não realizado

Se positivo, preencha a seguir: 1. *S. stercoralis* / 2. *S. mansoni* / 3=*A.lumbricoides*/

4=*A duodenalis*/ 5=*T. treich*/ 6= *E. hystolitica*/ 7=*E. nana*/ 8= *E. vermicularis*/ 9= *I.*

butschili / 10= *G. lampli* / 11=*E. coli*/ 12= *Chilomastix mesnili*

EPF1 data ___/___/_____

Parasito ()

parasito ()

parasito ()

parasito ()

parasito ()

parasito ()

parasito ()

parasito ()

parasito ()

parasito ()

Carga Proviral:_____ (se não realizado = 99999999)

Log da Carga Proviral:_____ (se não realizado = 99999999)

Anexo IV

Questionário de Retorno na Coorte.

Serviço de Imunologia - Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-I/II
Questionário de retorno/ coorte de HTLV-I/II

I - Identificação

Nome: _____ Sexo: _____

Idade: _____

Data da entrevista ____/____/____ Registro da

Pesquisa: _____

Número do retorno: _____ Reg.

HUPES _____

Endereço atual: _____ Telefone atual: _____

II - Sintomas Urinários

1- Em média quantas vezes por dia você urina? ()

1. Menos que 4 vezes

2. 4 a 6 vezes

3. 7 a 10 vezes

4. Mais que 10 vezes

9. Não informado

2- Você levanta a noite para urinar habitualmente? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem

Informação

Se a resposta for Sim, siga para a questão 3; se Não, siga para a 4

3- Em média, quantas vezes por noite você se levanta para urinar? ()

1. De 1 a 2 vezes

- 2. De 3 a 4 vezes
- 3. Mais que 4 vezes
- 6. Não se aplica
- 9. Não informado

4- Quando você tem vontade de urinar tem que ir correndo ao banheiro porque não consegue controlar a bexiga? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

5- Você perde urina na roupa? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Se sim, provocado por esforço ou não ()

1 = provocado por esforço; 2 = sem esforço; 6 = Não se aplica; 9 = não informado

6- Você faz força para esvaziar a bexiga? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

7- Você sente dor ou ardor ao urinar? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

As perguntas de 8 até 13 serão feitas só aos homens

Agora eu vou fazer perguntas sobre sua atividade sexual nas últimas 4 semanas

8- Utilizando as categorias a seguir, como você se descreve ()

- 1. Sempre capaz de ter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual
- 2. Geralmente capaz de ter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual

3. Às vezes capaz de ter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual
4. Nunca capaz de ter e manter uma ereção boa o suficiente para uma relação sexual
6. Não se aplica
9. Não Informado

9- Qual foi o seu nível de confiança em obter uma ereção? ()

1. Muito baixa; 2. Baixa; 3. Moderada; 4. Alta; 5. Muito Alta; 9. Não Informado 6
- Não se aplica

10- Suas ereções foram duras o suficiente para conseguir penetração? ()

0. Sem atividade sexual

1. Quase nunca ou nunca
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
5. Quase sempre ou sempre
- 6 Não se aplica
9. Não informado

11- Foi capaz de manter a ereção após ter penetrado sua parceira ? ()

0. Sem atividade sexual

1. Quase nunca ou nunca

2. Poucas Vezes (muito menos que a metade das vezes)
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
5. Quase sempre ou sempre
6. Não se aplica
9. Não informado

12- Teve dificuldade para manter a ereção até o fim da relação sexual? ()

0. Não tentei ter relação sexual
1. Quase sempre ou sempre
2. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
4. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
5. Quase nunca ou nunca
6. Não se aplica
9. Não informado

13- Suas relações sexuais foram satisfatórias nas últimas quatro semanas? ()

0. Sem atividade sexual
1. Quase nunca ou nunca
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)

5. Quase sempre ou sempre

6. Não se aplica

9. Não se aplica

14.a- Avaliação do nível de gravidade da disfunção erétil ()

Somar os pontos das questões de 8.a a 13

1. Menor que 11 = grave

2. Entre 11 e 16 = moderada

3. Entre 17 e 21 = leve

4. Maior que 22 = normal

6. Não se aplica

9. Não informado

14.b- Diminuição ou perda da libido ()

1=Sim ; 2=Não; 9= Não informado

15- Você faz uso de medicação para disfunção erétil? ()

1 = Sim; 2 = Não; 6 = Não se aplica; 9 = Não informado

16- Você faz uso de cateterismo vesical? ()

1 = Sim; 2 = Não; 6 = Não se aplica; 9 = Não informado

III - Exame Neurológico

17- Nos últimos 12 meses você tem sentido dormência ou formigamento nas mãos? ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

18- Nos últimos 12 meses você tem sentido dormência ou formigamento nos seus pés? ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

19- Nos últimos 12 meses você sentiu fraqueza nos braços que durou mais que uma semana? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

20- Nos últimos 12 meses você sentiu fraqueza nas pernas que durou mais que uma semana? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

21- Nos últimos 12 meses você sentiu alguma dificuldade para andar? ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

22- Nos últimos 12 meses você sentiu alguma dificuldade para correr? ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

As questões de 23 a 37 serão preenchidas mediante exame físico.

Escalas neurológicas

23- Escala EIFS (0-5):

FP ()

FC ()

FT ()

FM ()

FS ()

F.VESICAIS ()

FI ()

F.Visuais ()

OF ()

24. Escala EDSS (0-10) ()

25. Escala OSAME (0-13) ()

26. Ambulatorial (tempo / 8m) ()

27. Espasticidade (0-4) ()

Escala de Espasticidade (Escala de Ashworth modificada)

0= Tônus muscular normal

1= Aumento leve do tônus muscular, sinal do canivete (resistência inicial e facilita no final)

1a= Aumento leve do tônus muscular (resistência maior inicial e resistência mínima no restante)

2= Aumento acentuado do tônus muscular na maior parte da extensão do movimento, mas parte afetado e facilmente movimentada passivamente

3= Aumento acentuado do tônus muscular na maior parte da extensão do movimento, Movimento passivo dificultado

4 = postura viciosa da parte afetada

28- Escala motora (graus: 0 a 5 em cada segmento)

superior proximal D () superior proximal E ()

superior distal D () superior distal E ()

Inferior proximal D () inferior proximal E ()

Inferior distal D () inferior distal E ()

29- Reflexos Profundos (graus 0 a 4)

biceps D () bíceps E ()

triceps D () tríceps E ()

braquiorradial D () braquiorradial E ()

patelar D () patelar E ()

aquíleo D () aquíleo E ()

Cutâneo - plantar D () Cutâneo - plantar () (flexor, extensor,
indiferente)

IV - Exame reumatológico

30-. Nos últimos 12 meses você teve dores em alguma de suas articulações

que duraram mais que uma semana? ()

(0=NAO, 1=Monoarticular, 2=Oligoarticular, 3=Poliarticular, 9= sem informação)

31- Presença de sinovite? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

32- Presença de rigidez articular? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

32.b-Diminuição da mobilidade articular. () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

33- Presença de deformidade articular? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

33.b – Doença articular associada ao HTLV ()

1=Sim; 2= Não; 3= Suspeita

V - Avaliação Odontológica

34- Você tem sensação de boca seca? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

35- Presença de gengivite? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

36- Presença de inflamação periodontal? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

37- Presença de mucosa seca? () 1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

VI - Avaliação Laboratorial

38- Hemograma

Hematócrito _____%

Hemoglobina ____g

Leucócitos _____x1000

Bastões _____%

Segmentados _____%

Linfócitos _____%

Linfócitos atípicos _____%

Eosinófilos _____%

Monócitos _____%

Basófilos _____%

Plaquetas _____x1000

39- Parasitológico de fezes: Preencha com N se negativo ou P se positivo: ()

Se positivo, preencha a seguir: 1. S. stercoralis, 2. S. mansoni, 3 A. lumbricoides, 4.

A. duodenalis, 5 T. trichi 6. E. histolitica, 7. E. nana, 8. E. vermicularis, 9. I.

butschili, 10. G. lamblia, 11. E. coli, 12. Chilomastix mesnili

parasito 1 ()

parasito 2 ()

parasito 3 ()

40- Carga proviral : log

41- Citocinas: IFN TNF: IL10 IL5

VII - Uso de Medicamentos

42- Você está em uso de algum medicamento? ()

1=Sim; 2=Não; 9=Sem Informação

Med1: _____

Med2: _____

Med3: _____

Anexo V

Escala de Incapacidade Funcional por Sítomas e Escala de Incapacidade Funcional Ampliada.

ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL POR SISTEMAS (EIFS)

(KURTZKE, 1965; KURTZKE, 1983; GOODKIN *et al.*, 1992)

Registro da Pesquisa	Data	Examinador

FUNÇÕES PIRAMIDAIAS:

0. Normal.
1. Sinais anormais sem incapacidade motora.
2. Incapacidade mínima.
3. Paraparesia ou hemiparesia discreta ou moderada; monoparesia grave.
4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; tetraparesia moderada; ou monoplegia.
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada tetraparesia.
6. Tetraplegia.
- V. Desconhecido.

FUNÇÕES CEREBELARES:

0. Normal.
1. Sinais anormais sem incapacidade motora.
2. Ataxia discreta em qualquer membro.
3. Ataxia moderada do tronco ou de membros.
4. Ataxia severa dos quatro membros.
5. Incapacidade de realizar movimentos coordenados devido a ataxia.

V. Desconhecido.

X. Utilizado depois de cada número quando a fraqueza (grau 03 ou mais na função piramidal) interfere com o teste.

FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:

0. Normal.

1. Somente sinais anormais.

2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.

3. Nistagmo grave, acentuada paresia da musculatura extra-ocular ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.

4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada.

5. Incapacidade de deglutir ou falar.

V. Desconhecido.

FUNÇÕES MENTAIS:

0. Normal.

1. Alteração apenas do humor (não altera o índice de incapacidade).

2. Leve comprometimento mental.

3. Moderado comprometimento mental.

4. Acentuado comprometimento mental (moderada síndrome cerebral crônica).

5. Demência ou grave síndrome crônica.

V. Desconhecido.

FUNÇÕES SENSITIVAS (revisado 1982):

0. Normal.
1. Sensibilidade vibratória ou estereognosia diminuída, somente em um ou dois membros.
2. Diminuição leve da sensibilidade tátil ou dolorosa ou de posição, e/ou diminuição moderada da sensibilidade vibratória em um ou dois membros; ou diminuição somente da vibratória (com ou sem estereognosia) em três ou quatro membros.
3. Diminuição moderada da sensibilidade tátil ou dolorosa ou de posição, e/ou perda da sensibilidade vibratória em um ou dois membros; ou leve diminuição da sensibilidade tátil dolorosa e/ou diminuição moderada da sensibilidade proprioceptiva, em três ou quatro membros.
4. Diminuição acentuada da sensibilidade tátil ou dolorosa e/ou perda da sensibilidade proprioceptiva em um a dois membros; ou diminuição moderada da sensibilidade tátil dolorosa e/ou diminuição severa da sensibilidade proprioceptiva em mais de dois membros.
5. Perda da sensibilidade de um ou dois membros; ou moderada diminuição de sensibilidade tátil ou dolorosa e/ou perda da sensibilidade proprioceptiva na maior parte do corpo abaixo da linha da cabeça.
6. Perda da sensibilidade abaixo da cabeça.
- V. Desconhecido.

FUNÇÕES VESICAIS (revisado 1992):

0. Normal.
1. Sintomas urinários sem incontinência.

2. Incontinência menor ou uma vez por semana.
3. Incontinência mais de uma vez por semana.
4. Incontinência diária ou mais que 01 vez por dia.
5. Cateterização contínua.
6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.
- V. Desconhecido.
- X. Adicionar se o paciente for classificado de 1-4 e fazer uso de cateterismo intermitente.

FUNÇÕES INTESTINAIS (revisado 1992):

0. Normal.
1. < obstipação diária e sem incontinência.
2. Obstipação diária e sem incontinência.
3. Incontinência < uma vez por semana.
4. Incontinência > uma vez por semana e não diária.
5. Sem controle de esfíncter retal.
6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.
- V Desconhecido.

FUNÇÕES VISUAIS:

0. Normal.
1. Escotoma com acuidade visual (corrigida) igual ou melhor que 20/30.

2. Pior olho com escotoma com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59.
 3. Pior olho com amplo escotoma, ou diminuição moderada nos campos, porém com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99.
 4. Pior olho com diminuição acentuada nos campos e acuidade visual máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com acuidade visual do melhor olho igual ou menor que 20/60.
 5. Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) menor que 20/200; ou grau 4 com acuidade visual do melhor olho igual ou menor que 20/60.
 6. Grau 5 com acuidade visual do melhor olho igual ou menor que 20/60.
- V. Desconhecido.
- X. É adicionado aos graus de 0 a 6 se existir palidez temporal.

ESCALA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL AMPLIADA (EDSS)

(KURTZKE, 1965; KURTZKE, 1983)

0. Exame neurológico normal (grau 0) em todas as avaliações do sistema funcional - SF.
- 1,0. Nenhuma incapacidade; sinais mínimos em um SF (ou seja grau 1).
- 1,5. Nenhuma incapacidade; sinais mínimos em mais de um SF (mais de um SF grau 1).
- 2,0. Incapacidade mínima em um SF (um SF grau 2; outros graus 0 ou 1).
- 2,5. Incapacidade em dois SF (dois SF grau 2; outros graus 0 ou 1).
- 3,0. Incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3 , outros grau 0 ou 1),ou discreta incapacidade em três ou quatro SF (três ou quatro SF grau 2 ;outros 0 ou 1) embora completamente ambulatorial.
- 3,5. Deambulação plena, com incapacidade moderada em um SF (um SF grau 3) e um ou dois SF grau 2; ou dois SF grau 3; ou cinco SF grau 2 (outros 0 ou 1).
- 4,0. Deambulação plena sem ajuda; auto-suficiente; ativo por cerca de 12 horas por dia, apesar da incapacidade relativamente grave consistindo de um SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo os limites das etapas anteriores capaz de caminhar cerca de 500 metros sem ajuda ou descanso.
- 4,5. Deambulação plena sem ajuda; ativo durante grande parte do dia; capaz de trabalhar por um dia inteiro; porém, pode apresentar alguma limitação da atividade completa ou precisar de um pouco de ajuda; caracteriza-se por incapacidade relativamente grave, geralmente consistindo de um SF grau 4

- (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores excedendo os limites das etapas anteriores; capaz de caminhar cerca de 300 metros sem ajuda ou descanso.
- 5,0. Deambulação sem ajuda ou descanso para caminhar cerca de 200 metros; incapacidade grave o suficiente para comprometer as atividades diárias (por exemplo, trabalhar o dia inteiro sem dispositivos especiais); os equivalentes comuns do SF são de grau 5, isoladamente (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores, geralmente excedendo os limites da etapa 4,0.
- 5,5. Deambulação sem ajuda ou descanso para caminhar por 100 metros; incapacidade grave o suficiente para impedir a realização de atividades diárias; os equivalentes comuns do SF são de grau 5, isoladamente (outros 0 ou 1), ou combinações de graus menores, geralmente excedendo os limites da etapa 4,0.
- 6,0. Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante (bengala, muleta ou suporte) para caminhar cerca de 100 metros com ou sem descanso; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de 2 SF grau 3+.
- 6,5. Assistência bilateral constante (bengala, muleta, suporte) para caminhar cerca de 20 metros sem descanso; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de dois SF grau 3 +.
- 7,0. Incapacidade para caminhar além de cerca de 5 metros, mesmo com auxílio; restrito a cadeira de rodas; capaz de conduzir a cadeira de rodas comum sem auxílio, além de entrar e sair da cadeira sem ajuda; consegue permanecer em atividade, na cadeira de rodas, por cerca de 12 horas por dia; os equivalentes

comuns do SF são combinações com mais de um SF grau 4+; muito raramente, função piramidal grau 5 isoladamente.

- 7,5. Incapacidade para dar mais do que alguns passos; confinamento à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para sair e sentar na cadeira; capaz de conduzir a cadeira sem ajuda, mas não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro; precisa de cadeira de rodas motorizada; os equivalentes comuns do SF são combinações com mais de um SF grau 4+.
- 8,0. Restrito ao leito ou a cadeira, ou consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo; consegue realizar algumas funções para cuidar da sua própria higiene e mantém o uso dos braços; os equivalentes comuns do SF são combinações com grau 4+ em diferentes sistemas.
- 8,5. Essencialmente confinado a cama na maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços; os equivalentes comuns do SF são combinações com grau 4+ em diferentes sistemas.
- 9,0. Paciente acamado e desamparado; consegue se comunicar e comer; os equivalentes comuns do SF são combinações, em sua maioria, do grau 4+
- 9,5. Paciente totalmente desamparado e acamado; incapaz de se comunicar com eficácia ou comer/ engolir; os equivalentes comuns do SF são combinações, quase todos do grau 4+.
10. Morte devida a complicações da Esclerose Múltipla.

Anexo VI

Escala de Incapacidade Motora de Osame.

ESCALA DE INCAPACIDADE MOTORA DE OSAME (OMDS)

(IZUMO *et al.*, 1996)

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

Anexo VII

Escala Ambulatorial de Hauser.

ESCALA AMBULATORIAL

(Hauser SL et al., 1983)

0. Assintomático

1. Deambula normalmente. Relata fadiga que interfere com as atividades.

2. Marcha anormal ou desequilíbrio, distúrbio na marcha relatado pela família e amigos, capaz de andar 8 metros em até 10 segundos.

3. Deambula independentemente, capaz de andar 8 metros em até 20 segundos.

4. Necessitando de apoio unilateral para andar (bengala ou auxílio, capaz de andar 8 metros em até 20 segundos).

5. Necessitando de apoio unilateral para andar, capaz de andar 8 metros em até 20 segundos ou com apoio unilateral em até 25 segundos.

6. Necessita de apoio bilateral e mais de 20 segundos para deambular 8 metros, pode usar cadeiras de rodas esporadicamente.

7. Marcha limitado a vários passos, com apoio bilateral, com incapacidade para andar 8 metros, utilizando cadeira de rodas para várias atividades.

Anexo VIII

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do Projeto: Resposta Imunológica, Fatores Virais e Infecções por Helmintos na Expressão da Doença Associada ao HTLV-1

Nome do Participante:

Investigador Principal: Edgar M. Carvalho, médico, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador-Bahia-Brazil.

Convite e Objetivo: Você é convidado a participar de um estudo que tem como objetivo determinar doenças ou manifestações clínicas associadas à infecção causada pelo vírus HTLV-1 e avaliar as razões pelas quais alguns pacientes apresentam doença neurológica associada à infecção pelo HTLV-1. Participam do estudo 500 indivíduos infectados pelo HTLV-1, 40 pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 e 40 pessoas que não estão infectadas por este vírus. Além das informações aqui prestadas você pode perguntar tudo sobre o estudo ao seu médico. Caso decida participar do estudo você será solicitado a assinar este formulário de consentimento.

Participação Voluntária: A sua participação é voluntária. Você pode desistir de participar a qualquer momento, ou seja, agora ou durante a resposta ao questionário e ao exame físico. Você tem liberdade de se recusar a responder qualquer pergunta do questionário que considere invasora de privacidade, causadora de constrangimento e/ou desconforto moral. Caso você decida não participar do estudo, você não terá nenhuma perda por isso. Participando ou não, você receberá o acompanhamento médico oferecido aos pacientes do ambulatório de HTLV.

Finalidade: O estudo visa determinar se algumas doenças ou manifestações clínicas estão associadas à infecção pelo vírus HTLV-1, assim como a relação entre a resposta

imune, fatores virais e infecção por helmintos com o desenvolvimento da doença neurológica. Iremos também comparar a frequência de manifestações clínicas e resposta imune em pacientes com e sem infecção por helmintos. Além disso, iremos determinar a carga pró-viral do HTLV-1 e armazenar o material para determinar se diferenças virais podem explicar porque alguns pacientes desenvolvem doença e outros não.

Procedimentos: Caso você concorde em participar do estudo você responderá a um questionário perguntando sobre queixas clínicas e será examinado por uma equipe de médicos e um dentista. Você será solicitado a fornecer 30ml de sangue (aproximadamente o equivalente a duas colheres de sopa) e a realizar anualmente exame parasitológico de fezes. Em caso de você desenvolver problemas neurológicos, será feita uma punção na sua coluna para obtenção de líquido e determinar se você tem anticorpos contra o HTLV-1 no sistema nervoso central. Caso você não deseje responder alguma pergunta do questionário você poderá não fazê-lo sem que haja qualquer prejuízo. A coleta de sangue será solicitada novamente se você apresentar novas manifestações neurológicas e no final do estudo.

Duração do estudo: Após a assinatura do termo de consentimento sua participação no estudo será de 8 anos sendo que a cada ano você deverá comparecer ao ambulatório de HTLV-1 para avaliação clínica e neurológica. Coleta de sangue para estudos imunológicos será feita duas vezes no início e fim do estudo.

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante o estudo só será do conhecimento da equipe e do órgão internacional que protege indivíduos em pesquisa (Escritório de Proteção de Pesquisa em Humanos dos Estados Unidos). Você e qualquer participante deste estudo não serão identificados por nome nas publicações

dos resultados do estudo. A confidencialidade estará de acordo com a Constituição Brasileira e a Resolução 196/96.

Análise de Riscos e Benefícios: Pequena dor no local da coleta de sangue poderá ocorrer. Em alguns casos, a coleta de sangue pode ser acompanhada por pequeno sangramento ou formação de hematoma. Os riscos da punção da coluna para coleta de líquido são sangramentos e infecção, ambos raros. Mais de 50% dos pacientes apresentam dor de cabeça, que quando necessária é tratada com hidratação e repouso. A resposta ao questionário e a realização de exames clínicos e de exame físico poderão identificar alguma anormalidade na sua saúde que não estava sendo observada por você. Caso seja identificado algum problema clínico ou neurológico as providências devidas serão tomadas para que se faça o diagnóstico e tratamento do problema.

Retorno de Benefícios para o Sujeito e para a Sociedade: Como muitas queixas clínicas são comuns e não necessariamente relacionadas à infecção pelo vírus HTLV-1, é importante determinar que alterações clínicas e neurológicas estão relacionadas com a infecção pelo HTLV-1. Isto permitirá um melhor esclarecimento à população sobre mielopatia associada ao HTLV-1. Os estudos imunológicos contribuirão para identificar marcadores laboratoriais associados ao desenvolvimento da doença neurológica.

Custos: Você não terá custos com a sua participação no estudo. Adicionalmente as suas despesas com transporte e alimentação para participar no estudo serão pagas pelo projeto.

Esclarecimentos: Caso você precise de esclarecimentos posteriores pode contar com os seguintes investigadores pelo telefone 3237-7353: Dr. Edgar M. Carvalho e Dr. André Luiz Muniz.

Consentimento: Se você leu o consentimento informado ou este lhe foi explicado e você aceita participar do estudo, favor assinar o nome abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário para guardar.

Sim, aceito participar do estudo.

Não, não aceito participar do estudo.

Assinatura do participante

Hora

Data

Assinatura do pesquisador

Hora

Data

Assinatura da testemunha

Data

Hora

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Controles

Nome do Projeto: Resposta Imunológica, Fatores Virais e Infecções por Helmintos na Expressão da Doença Associada ao HTLV-1

Investigador Principal: Edgar M. Carvalho, médico, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador-Bahia-Brasil.

Comitê de Ética: CEP/COM/UFBA-Rua Augusto Viana, s/n, Canela – Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, 1º. Andar, CEP 40110-160-Salvador-Bahia, Tel (71) 3283-8043.

Nome do Participante: _____

Número de Identificação no Projeto:

Convite e Objetivo: Você é convidado a participar de um estudo que tem como objetivo avaliar as razões pelas quais alguns pacientes apresentam doença neurológica associada à infecção pelo HTLV-1. Além das informações aqui presentes você pode perguntar tudo sobre o estudo aos médicos que fazem parte do projeto. Antes de concordar em participar desta pesquisa é importante que você leia este documento, e caso decida participar do estudo você será solicitado (a) a assinar este formulário de consentimento.

Você foi selecionado como um possível participante nesse estudo porque você doou sangue a um banco de sangue em Salvador, Bahia e foi identificado como NÃO estando infectado pelo vírus HTLV-1.

Participação Voluntária:

A sua participação no estudo é voluntária e você estará contribuindo para o melhor entendimento da doença causada pelo vírus HTLV-1. Sua participação nesse estudo será de apenas 1 dia. Você é livre para recusar a participar no estudo, sem perder os seus direitos a cuidados médicos de rotina e sem nenhuma consequência quanto a futuros cuidados médicos no Hospital Universitário Prof. Edgard Santos.

Finalidade do Estudo: O objetivo desse estudo é entender as razões porque pessoas desenvolvem uma doença neurológica associada ao HTLV-1 e quais outros sintomas elas podem vir a desenvolver por causa dessa infecção.

Procedimentos: Caso você decida participar do estudo será solicitado que você doe trinta mililitros de sangue (mais ou menos 2 colheres de sopa) que vão ser usados para avaliar sua resposta imunológica (sua capacidade de combater infecções).

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante este estudo será confidencial sendo apenas compartilhada com outros membros da equipe científica. Os resultados serão divulgados na forma de comunicação científica, não permitindo a identificação individual dos participantes.

Análises de Riscos e Benefícios:

A retirada de sangue nos pacientes pode provocar dor leve devido à punção com agulha. Em casos raros se acompanha de sangramento ou mancha na pele. A retirada de sangue venoso é um procedimento médico de rotina, e todos os cuidados apropriados serão tomados.

Retorno de Benefícios para o Sujeito e para a Sociedade: Muito pouco se sabe a respeito dos sintomas iniciais da doença neurológica associada ao HTLV-1. O objetivo do presente estudo é identificar anormalidades imunológicas associadas ao HTLV-1. O conhecimento adquirido através desse estudo poderá no futuro ajudar

pessoas infectadas pelo HTLV-1, pois permitirá identificar precocemente pessoas propensas a desenvolver problemas neurológicos e neste caso poder realizar precocemente tratamento na perspectiva de evitar o desenvolvimento da doença. Desta forma, o estudo não traz para você nenhum benefício mas ajudará os indivíduos que são infectados pelo HTLV-1.

Custos: Você não terá quaisquer custos com os exames de laboratório ou com a avaliação médica. Você não receberá nenhum pagamento por sua participação nesse estudo. Adicionalmente as suas despesas com transporte e alimentação para participar no estudo serão pagas pelo projeto.

Esclarecimentos:

Caso tenha alguma pergunta ou apresente alguma complicação relacionada aos procedimentos realizados na pesquisa, você pode contatar pelo telefone 3237-7353 os pesquisadores: Dr. Edgar M. Carvalho e Dr. André Luiz Muniz, no Serviço de Imunologia do HUPES-UFBA, Rua João das Botas, s/n – Canela, telefone (071) 3237-7353, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/COM/UFBA, na pessoa do Dr. Eduardo Neto, no endereço Rua Augusto Viana, s/n, Canela – Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, 1º. Andar, CEP 40110-160-Salvador-Bahia, Tel (71) 3283-8043.

Consentimento:

Se você leu o consentimento informado ou este lhe foi explicado e você concorda em participar do estudo, favor assinar o nome abaixo. A você será entregue uma cópia deste formulário para guardar.

Sim, eu concordo que a amostra de sangue possa ser guardada para pesquisa no futuro.

Não, eu não concordo que a amostra de sangue possa ser guardada para pesquisa no futuro.

Assinatura do participante

Data

Hora

Assinatura da testemunha

Data

Hora

COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Discuti as questões acima apresentadas com os participantes do estudo. É minha opinião que o indivíduo entende os riscos, benefícios e direitos relacionados a este projeto.

Assinatura do pesquisador

Data

Hora

Anexo IX

Parecer da CONEP e aprovação do Projeto



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 159/2005

Registro CONEP: 11071 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 149

Processo nº 25000.158231/2004-74

Projeto de Pesquisa: "Resposta imunológica e expressão da doença na infecção pelo HTLV-1."

Pesquisador Responsável: Dr. Edgar Marcelino de Carvalho Filho

Instituição: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos/Universidade Federal da Bahia – HUPES/UFBA. CEP Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz- CPqGM/ FIOCRUZ - Salvador/Bahia

Área Temática Especial: Cooperação estrangeira

Ao se proceder à análise do projeto de pesquisa em questão, em resposta ao Parecer nº 2472/04, cabem as seguintes considerações:

a) as informações enviadas relativas atendem, de forma geral, aos aspectos fundamentais da Res. CNS 196/96 sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

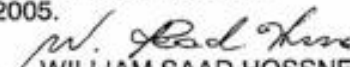
b) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.

c) Entretanto, nos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de nºs 01 e 02 relativos à coleta de sangue e suas implicações no item que trata sobre Riscos e Benefícios, não foi atendida a pendência do parecer anterior, tendo sido acrescido apenas a medida de secreção da saliva.

d) No item referente à Confidencialidade, deve ser adequada nos termos da legislação brasileira, ou seja: Constituição Federal Brasileira de 1988 (arts. 5º e 21); Código Civil (arts. 20 e 21); Código Penal (arts. 153 e 154); Código de Processo Civil (arts. 347, 363 e 406); Código de Defesa do Consumidor (arts. 43 e 44); Medida Provisória nº 2.200-2; Resoluções da ANS (Lei nº 9.961 de 28/01/2000) em particular a de nº 21; Código de Ética Médica CFM (arts. 11, 70, 102, 103, 105, 106 e 108); Resoluções do CFM nºs 1.605/2000, 1.638/2002, 1.642/2002; Padrões de creditações hospitalares do Consórcio Brasileiro de Acreditação, em particular Gl. 2 e Gl 7.1.2. Considera-se, ainda, essencial, para a preservação e proteção do sujeito da pesquisa, a anuência do médico responsável pelo paciente e da autoridade responsável pelos prontuários. Desta forma não basta a citação dos que teriam acesso, mas deve estar explícito o cumprimento da legislação brasileira

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, com a recomendação acima citada, devendo esta ser acompanhada pelo CEP, para posterior início da pesquisa.

Situação: Projeto aprovado com recomendação
Brasília, 28 de janeiro de 2005.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS