



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



**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E MÉTRICAS DE IMAGEM POR
TENSOR DE DIFUSÃO NO DIAGNÓSTICO DA MIELOPATIA
ASSOCIADA AO HTLV-1**

Sheila Nunes Ferraz

Tese de doutorado

Salvador (Bahia), 2024



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



**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E MÉTRICAS DE IMAGEM POR
TENSOR DE DIFUSÃO NO DIAGNÓSTICO DA MIELOPATIA
ASSOCIADA AO HTLV-1**

Sheila Nunes Ferraz

Edgar M. 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 Doutora em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2024

Ficha catalográfica

Bibliotheca Gonçalo Moniz
Sistema Universitário de Bibliotecas
Universidade Federal da Bahia

Ferraz, Sheila Nunes.

F368 Ressonância magnética e métricas de imagem por tensor de difusão no diagnóstico da mielopatia associada ao HTLV-1 / Sheila Nunes Ferraz. – 2024.

146 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Edgar M. Carvalho.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2024.

Inclui anexos.

Elaboração (Resolução CFB nº 184/2017):
Ana Lúcia Albano, CRB-5/1784



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 Faculdade de Medicina da Bahia
 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
 Largo do Terreiro de Jesus, s/n. Centro Histórico
 40.026-010 Salvador, Bahia, Brasil.
 Tel.: 55 71 3283.5582 | Fax: 55 71 3283.5567
 www.possaudef.ufba.br | pos.saude@ufba.br



SHEILA NUNES FERRAZ LIBERATO DE MATOS

Ressonância magnética e métricas de imagem por tensor de difusão no diagnóstico da mielopatia associada ao HTLV-1.

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em: 08/05/2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Edgar Marcelino de Carvalho Filho
 Doutor em Medicina e Saúde/UFBA, Professor Titular Aposentado/ UFBA
 Especialista do Instituto Gonçalo Moniz - FIOCRUZ (Presidente/orientador).

Prof. Dr. Pedro Antônio Pereira de Jesus
 Doutor em Medicina e Saúde/ UFBA
 Professor Adjunto 4/ UFBA.

Prof. Dr. José Abraão Carneiro Neto
 Doutor em Ciências da Saúde/ UFBA
 Pesquisador/ COM-HUPES

Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi
 Doutora em Imunologia/ Université de Paris VII
 Professor Adjunto / EBMSP

Prof. Dr. Davi Tanajura Costa
 Doutor em Ciências da Saúde/ UFBA
 Professor Adjunto/ UESB

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

Prof. Dr. Davi Tanajura Costa – Doutor em Ciências da Saúde. Professor da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB) e Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi - Pesquisadora Titular da Fundação Osvaldo Cruz e Professora Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Doutorado em Imunologia - Université de Paris VII.

Prof. Dr. Pedro Antonio Pereira de Jesus – Doutor em Medicina e Saúde. Professor Adjunto da Universidade Federal da Bahia.

Prof. Dr. José Abraão Carneiro Neto, Doutor em Ciências da Saúde - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Edgar M. Carvalho, Doutor, Especialista do Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz-Bahia; Professor Titular Aposentado da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Membros Suplentes:

Prof. Dr. Paulo Novis Rocha, Doutor, Professor do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da FMB-UFBA e Coordenador da disciplina de Bioestatística da Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

"O barco de cada um está em seu próprio peito."

(Provérbio macúá)

Aos meus pais Euvaldo e Gessi

Ao meu esposo Maurício

EQUIPE

Andris Walter, tradutor

Cassius José Vitor de Oliveira, urologista

Cesar Araujo Neto, radiologista

Cristiano Franco, secretário

Edgar M. De Carvalho, imunologista, reumatologista

Giovanna Ladeia-Rocha, neurorradiologista

Jamary Oliveira-Filho, neurologista

José Abraão Neto, urologista

Lívia Alves Oliveira, bióloga

Lúcia Passos, enfermeira

Mariele Guerra, bióloga

Orlando Mário Sanches, técnico de laboratório

Paulo Lessa, gerente de projetos

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 - Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES) - Serviço de Imunologia (SIM)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Ministério da Educação, Governo Federal do Brasil.
 - 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
 - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)
- Fundação de Amparo Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)
- Fundação Maria Emília Pedreira Freire de Carvalho

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Edgar M. de Carvalho, pelo apoio, incentivo e pela sua dedicação a pesquisa com HTLV-1.

Aos colegas Cassius de Oliveira e José Abraão, pela parceria e companheirismo.

A Lúcia Santos, pelos cuidados com os pacientes do ambulatório de HTLV-1.

Aos funcionários do Serviço de Imunologia (SIM), em especial os diretamente envolvidos com o projeto de pesquisa do HTLV-1.

Aos pacientes do ambulatório de HTLV-1 e voluntários da pesquisa.

ÍNDICE

Índice de Tabelas e Figuras.....	3
I. Resumo.....	5
II. Objetivos	7
III. Introdução	8
IV. Revisão da literatura.....	11
Aspectos gerais	11
Epidemiologia do HTLV-1	12
Neuropatogênese da infecção pelo HTLV-1	17
Manifestações clínicas e diagnóstico da mielopatia associada ao HTLV-1 ..	21
Conceitos básicos DTI.....	28
V. Materiais e Métodos.....	32
Desenho do estudo.....	32
Amostra estudada.....	32
Critérios de inclusão	32
Critérios de exclusão	33
Coleta de dados e avaliação clínica	34
Definição de casos	34
Determinação da carga proviral.....	35
Exame de ressonância magnética com DTI.....	35
Análise estatística.....	37
Ética em pesquisa	38
VI. Resultados	39
VII. Discussão.....	54
VIII. Conclusão	61
IX. <i>Summary</i>	62
X. Referências bibliográficas	63
XI. Anexos.....	99
Anexo I - Questionário de admissão na coorte.....	99

Anexo II - Questionário de retorno na coorte.....	111
Anexo III - Escala de incapacidade motora de OSAME.....	121
Anexo IV - Escala de incapacidade funcional.....	122
Anexo V - Parecer da CONEP e aprovação do projeto.....	126
Anexo VI – Artigo publicado.....	127
Anexo VII – Artigos publicados durante o período do doutorado.....	143

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

TABELAS E QUADROS:

Quadro 1. Critérios Diagnósticos Propostos para MAH (2006).....	25
Tabela 1. Características Demográficas, Doenças Associadas e Carga Proviral em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 e Soronegativos.....	40
Tabela 2. Frequência de Atrofia da Medula Espinhal e Medidas de Ressonância Magnética da Medula Espinhal em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 e Indivíduos Soronegativos.....	42
Tabela 3. Parâmetros de Imagem por Tensor de Difusão na Medula Espinhal dos Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 e Soronegativos.....	44
Tabela 4. Achados de Ressonância Magnética em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 e Soronegativos, Estratificados pelos Valores de Corte dos Parâmetros DTI e do Índice Torácico.....	47

FIGURAS:

Figura 1. Representação esquemática dos componentes morfológicos do HTLV-1.....	12
Figura 2. Distribuição geográfica dos sete principais genótipos moleculares do HTLV-1 (a-g) e principais vias de propagação do vírus através dos movimentos de populações infectadas.....	13
Figura 3. Taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de estados brasileiros.	15
Figura 4. Mecanismo proposto de dano tecidual na MAH.....	19
Figura 5. Ressonância magnética de uma paciente com mielopatia associada ao HTLV-1 diagnosticada há 16 anos.....	24

Figura 6. Posicionamento das regiões de interesse (ROI) na imagem axial.....	37
Figura 7. Análise da curva ROC da anisotropia fracionada, difusividade média e índice torácico em 31 portadores de HTLV-1 e 26 MAH pacientes no nível vertebral T5.....	45
Figura 8. Correlações entre os achados de imagem e a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) em portadores e com mielopatia associada ao HTLV-1 no nível vertebral de T5.....	48
Figura 9. Correlações entre os achados de imagem e a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 no nível vertebral de T12-L1.....	49
Figura 10. Correlações entre os achados de imagem e a escala “Osame Motor Dysfunction Scale” (OMDS) em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 definida no nível vertebral de T5.....	50
Figura 11. Correlações entre os achados de imagem e a escala “Osame Motor Dysfunction Scale” (OMDS) em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 definida no nível vertebral de T12-L1.....	51
Figura 12. Correlações entre os parâmetros DTI e a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 no nível vertebral de T5 e T12-L1.....	52
Figura 13. Correlações entre os parâmetros DTI e a escala “Osame Motor Dysfunction Scale” (OMDS) em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 no nível vertebral de T5 e T12-L1.....	53

I. RESUMO

Introdução. No diagnóstico da mielopatia associada ao HTLV-1 (MAH), enquanto a ressonância magnética (RM) é essencial para excluir outras doenças, seu poder é limitado no diagnóstico específico da MAH, pois apenas 30% dos pacientes afetados apresentam atrofia da medula espinhal. A imagem por tensor de difusão (DTI) pode permitir a detecção de danos na microestrutura da substância branca. Neste estudo avaliamos quantitativamente os danos da medula espinhal usando métricas da DTI e avaliamos os parâmetros convencionais de ressonância magnética da medula espinhal em indivíduos infectados pelo HTLV-1. **Métodos.** Trata-se de um estudo transversal que envolveu 33 portadores de HTLV-1, 28 pacientes com MAH definida e 11 indivíduos saudáveis soronegativos. Medidas de anisotropia fracionada e difusividade média baseadas na região de interesse (ROI) foram realizadas nas regiões torácica superior e lombar da medula espinhal. O índice torácico foi definido como $1/(\text{diâmetro antero-posterior} \times \text{diâmetro transversal})$ medido no quinto nível da 5ª vértebra. A análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi usada para determinar os valores de corte ideais de anisotropia fracionada, difusividade média e índice torácico. **Resultados.** Atrofia da medula espinhal foi observada em 15 (53,6%) pacientes com MAH definida. A área sob a curva ROC foi de 0,824 (95% CI, 0,716-0,932), 0,839 (95% CI: 0,736-0,942) e 0,838 (95% CI: 0,728-0,949) para anisotropia fracionada, difusividade média, e o índice torácico, respectivamente. Valores mais baixos de AF e valores elevados de difusividade média foram observados no grupo com mielopatia definida em comparação aos portadores de HTLV-1 e soronegativos no nível vertebral T5 ($p < 0,01$). **Conclusão.** Complementar à ressonância magnética convencional, a análise dos parâmetros DTI da medula espinhal e a determinação do índice torácico aumentaram a sensibilidade diagnóstico da mielopatia associada ao HTLV-1.

Palavras-chave: mielopatia associada ao HTLV-1; MAH; HTLV-1; DTI; imagem por tensor de difusão

II. OBJETIVOS

Principal

- Avaliar quantitativamente alterações da medula espinhal em indivíduos infectados pelo HTLV-1 utilizando a técnica de imagem de tensor de difusão (DTI) por ressonância magnética (RM).

Secundários

- Avaliar o desempenho dos parâmetros DTI e medidas de área e diâmetros em diagnosticar corretamente os indivíduos com MAH definida e assintomáticos através da análise de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).
- Comparar a presença de atrofia medular por inspeção da RM nos pacientes infectados pelo HTLV-1 com anisotropia fracionada, difusividade média, diâmetros e área medular.
- Determinar e comparar as medidas da área, dos diâmetros anteroposterior e transversais da medula espinhal através da RM convencional nos pacientes infectados pelo HTLV-1.
- Correlacionar a duração da doença, escores de gravidade, índice torácico e lombar e parâmetros DTI.

III. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1, do inglês *human T-lymphotropic virus*), descoberto há aproximadamente 40 anos, está associado à infecção crônica e persistente de células T, que pode resultar em doenças como mielopatia associada ao HTLV-1 (MAH) e leucemia ou linfoma de células T do adulto (ATL) em aproximadamente 5% dos infectados. Foi o primeiro retrovírus a ser descrito, identificado em 1980 (POIESZ et al., 1980), a partir de linfócitos de um paciente com linfoma cutâneo de células T, após descrição de uma nova doença entre pessoas no Japão que ficou conhecida como ATL (UCHIYAMA et al., 1977). A conexão da mielopatia com a infecção pelo HTLV-1 foi descoberta por diferentes grupos nos anos 80 (GESSAIN et al., 1985; OSAME et al., 1986; RODGERS-JOHNSON et al., 1985).

Estima-se que a infecção pelo HTLV-1 acometa aproximadamente 10 milhões de pessoas em todo o mundo (GESSAIN; CASSAR, 2012). No entanto, a morbidade associada ao HTLV-1 é altamente subestimada, já que mais de 50% daqueles não diagnosticados com MAH ou ATL sofrem de outras doenças ou síndromes relacionadas, incluindo disfunção urinária e/ou erétil, uveíte, polimiosite, artropatia associada ao HTLV-1, síndrome seca e dermatite infecciosa (CASKEY et al., 2008; CASTRO et al., 2007; FERREIRA et al., 2010; LIMA et al., 2016; NAKAO; ABEMATSU; SAKAMOTO, 2018; OLIVEIRA et al., 2017; POETKER et al., 2011; PRIMO et al., 2005).

A mielopatia associada ao HTLV-1 é caracterizada por paraparesia espástica lentamente progressiva associada à sinais piramidais. Cerca de 20% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 podem apresentar disfunção urinária na ausência de incapacidade motora, caracterizada por urge-incontinência urinária e/ou noctúria (BANGHAM et al., 2015; CARNEIRO NETO et al., 2022). Na MAH, a

presença de infiltrado linfocitário com degeneração axonal acometendo principalmente o segmento medular torácico, sugere que a resposta inflamatória ou imune ao HTLV-1 provoca o dano tecidual observado (ANDO et al., 2013; AYE et al., 2000; IJICHI et al., 1993). Os critérios diagnósticos foram acordados por um painel da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1989 (WHO, 1989), posteriormente revisados por Castro-Costa e colaboradores em 2006 e são baseados no quadro clínico compatível, presença de anticorpos anti HTLV-1 e/ou PCR positivo, além da exclusão de outras patologias (DE CASTRO-COSTA et al., 2006). A análise do fluido cefalorraquidiano e a ressonância magnética (RM) da medula espinhal não revelam características singulares em pacientes com mielopatia definida, mas ambos são essenciais para afastar outras doenças que possam se assemelhar a MAH (BANGHAM et al., 2015).

Dependendo do estágio da doença, a ressonância magnética pode revelar uma medula espinhal normal, edematosa ou atrófica, com ou sem alterações de sinal (BAGNATO et al., 2005; EVANGELOU; MASSOUD; JACOBSON, 2014; YAMAMOTO et al., 2009). Estudos neuropatológicos indicam que o dano medular ocorre principalmente na medula torácica (LIU et al., 2014; MELO et al., 1993), com atrofia principalmente na direção anteroposterior (IZUMO, 2010; TANIGUCHI et al., 2017). A atrofia constitui o aspecto mais comum observado na ressonância magnética convencional (LIU et al., 2014; TANIGUCHI et al., 2017; VILCHEZ et al., 2014; YUKITAKE et al., 2008), entretanto, geralmente aparece apenas anos após o início da doença (ROMANELLI et al., 2018).

A técnica de Imageamento de Tensor de Difusão ou DTI (do inglês, *Diffusion Tensor Imaging*) em ressonância magnética permite o exame in vivo da extensão do dano à microestrutura da substância branca, o que pode permitir a detecção de lesões sutis e pode fornecer um meio de monitorar os efeitos de uma intervenção terapêutica (BOSMA; STROMAN, 2012; RENOUX et al., 2006; SHAPEY

et al., 2019). A técnica do DTI mede a difusão de moléculas de água, descrevendo o movimento em um espaço tridimensional, mapeando assim a sua direcionalidade (JONES et al., 1999). A difusão das moléculas de água será relativamente mais restrita perpendicularmente aos limites microestruturais das fibras da substância branca e a difusão é então chamada de anisotrópica (SUNDGREN et al., 2004). O grau de anisotropia pode ser quantificado por algumas medidas, como anisotropia fracionada e difusividade média (EL MAATI; CHALABI, 2014; RIBAS; TEIXEIRA, 2011). A anisotropia fracionada fornece dados quantitativos sobre a difusividade direcional da água ao longo de estruturas de feixes de fibras, enquanto a difusividade média está relacionada ao movimento global das moléculas (DIMOU et al., 2013). A imagem de DTI da medula espinhal tem sido usada com sucesso para avaliar anormalidades patológicas sutis na mielopatia espondilótica cervical e mielite transversa (CUI et al., 2015; JOON et al., 2008), atividade da doença em pacientes com esclerose múltipla (OHGIYA et al., 2007) e tumores intramedulares (CZERNICKI et al., 2017; DUCREUX et al., 2006, 2007), e tem sido sugerido como uma possível ferramenta para detectar a progressão da doença em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (FUKUI et al., 2018).

No diagnóstico da mielopatia associada ao HTLV-1, enquanto a ressonância magnética (RM) é essencial para excluir outras doenças, seu poder é limitado em relação ao diagnóstico conclusivo, pois uma parcela pequena de pacientes afetados apresenta atrofia medular. A imagem do tensor de difusão permite a detecção de danos na microestrutura da substância branca. No presente estudo, avaliamos quantitativamente os danos da medula espinhal usando os parâmetros DTI e os convencionais de ressonância magnética em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

Aspectos gerais

O vírus linfotrópico de células T humanas pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus* (GESSAIN; MAHIEUX, 2012). Sete subtipos de HTLV-1 (A a G) foram identificados, sendo o subtipo A “cosmopolita” o mais prevalente globalmente, e os demais subtipos são geograficamente localizados: subtipos B, D, E, F e G na África e o subtipo C na Austrália e Melanésia (GESSAIN; CASSAR, 2012). Suas origens parecem estar ligadas a episódios de transmissão interespécies entre macacos infectados pela sua contraparte símia e humanos (MAHIEUX; GESSAIN, 2009). O HTLV-2, o segundo membro do tipo HTLV, descoberto logo após o HTLV-1 (KALYANARAMAN et al., 1982), é muito menos patogênico, com relatos de apenas alguns casos de doença neurológica e de leucemia de células pilosas e/ou tricoleucemia pilosa com a infecção (FEUER; GREEN, 2005). Dois novos vírus, HTLV-3 e HTLV-4, foram isolados na África (CALATTINI et al., 2005; MAHIEUX; GESSAIN, 2005), entretanto apenas 5 pacientes com HTLV-3 e 3 pacientes com HTLV-4 foram identificados até o momento e não foram associados a doenças (CALATTINI et al., 2005, 2009; RICHARD et al., 2016; RODGERS et al., 2017; WOLFE et al., 2005; ZHENG et al., 2010)

A estrutura morfológica do HTLV-1 é semelhante a outros retrovírus; o capsídeo contém duas fitas simples de RNA idênticas, envolvidas por um capsídeo proteico com as proteínas p15, p19 e p24 (figura 1). As enzimas integrase e transcriptase reversa, importantes para a inserção do vírus no genoma do hospedeiro, encontram-se no cerne viral. O genoma do vírus contém genes estruturais e funcionais, como *tax*, *p8/p12*, *p13*, *p30*, *gag*, *pro/pol* e *env* (BANGHAM, 2018; MARTIN et al., 2016b; QUARESMA et al., 2015), e possui importantes genes regulatórios como *Tax*, que exerce um papel essencial na transcrição viral e na

transformação do comportamento celular, e HBZ, que codifica uma proteína envolvida na patogênese do vírus juntamente com Tax (QUARESMA et al., 2015).

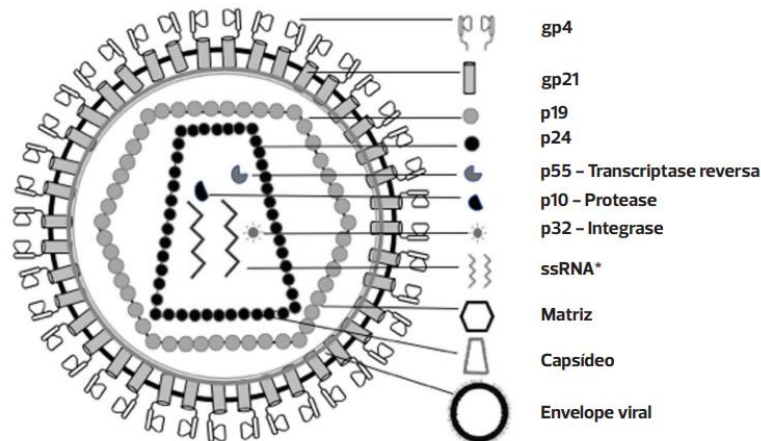


Figura 1. Representação esquemática dos componentes morfológicos do HTLV-1. Reproduzido de Ministério da Saúde, 2021.

Epidemiologia do HTLV-1

A distribuição do HTLV-1 é bastante díspar, muitas vezes como aglomerados de focos endêmicos situados adjacentes ou mesmo dentro de populações de baixa prevalência. Não se sabe ao certo quais mecanismos levam a permanência do HTLV-1 circunscrito a localizações geográficas específicas e grupos populacionais, mas provavelmente estão relacionados a um efeito fundador no qual a infecção viral dentro de uma população discreta é sustentada ao longo do tempo (MAUCLÈRE et al., 1997; WHO, 2021). Certas características da epidemiologia do HTLV-1 são consistentemente observadas em diferentes populações (BANGHAM et al., 2015), como aumento da prevalência com a idade, geralmente mais pronunciado entre as mulheres do que entre os homens

(MURPHY et al., 1991; NUNES et al., 2017). Em crianças a prevalência aumenta até os 2 anos de idade e, após, permanece estável até a puberdade (ANDO et al., 2003).

Sete subtipos de HTLV-1 (A a G) foram identificados (figura 2), sendo três principais genótipos moleculares (ou subtipos) sucessivamente identificados: o genótipo cosmopolita a, o genótipo b da África Central e o genótipo c Australo-melanésia. Outros genótipos menores também foram caracterizados na África Central: genótipos -d, -e, -f e -g (AFONSO; CASSAR; GESSAIN, 2019; GESSAIN; CASSAR, 2012).

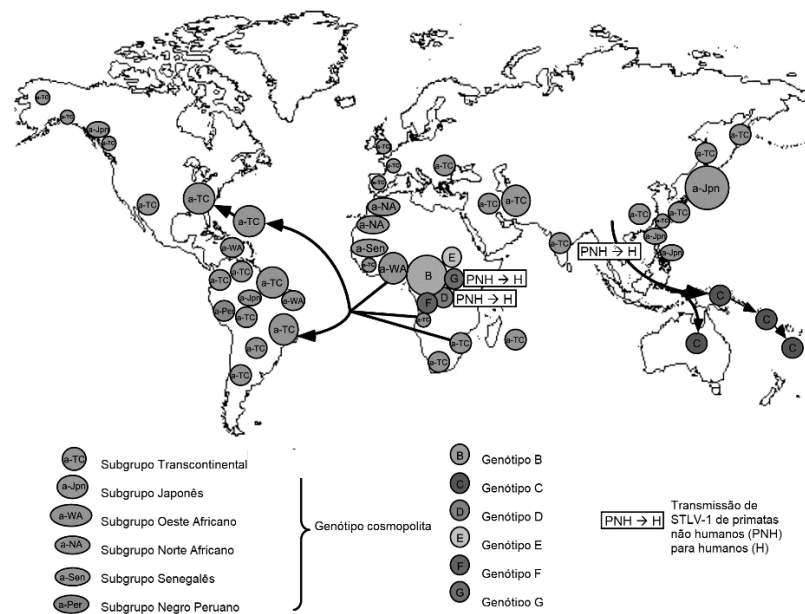


Figura 2. Distribuição geográfica dos sete principais genótipos moleculares do HTLV-1 (a-g) e principais vias de propagação do vírus através dos movimentos de populações infectadas. Reproduzido de Afonso et al, 2019.

Estima-se que o número total de indivíduos infectados pelo HTLV-1 varia de 5 milhões a 10 milhões (GESSAIN; CASSAR, 2012), entretanto o quadro global real

não é de fato conhecido. O HTLV-1 é endêmico na América do Sul, presente em todos os 13 países e prevalente em todas as populações étnicas (PAIVA; CASSEB, 2015). As regiões e grupos populacionais com altas cargas de infecção pelo HTLV-1 incluem a cidade de Salvador, Brasil, o povo Noir-Marron na Guiana Francesa, a população não mestiça de Honduras, Tumaco, Colômbia, e os povos Quechua e Shipibo-Conibo no Peru. Nessas populações, a prevalência varia entre 2% e 8% (WHO, 2021).

No Brasil, acredita-se que cerca de 800 mil pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1 (figura 3), entretanto provavelmente exista um maior número absoluto de pessoas convivendo com o vírus (CGIST/DCCI/SVS, 2020). Observa-se que a infecção pelo vírus é mais prevalente em mulheres negras/pardas, com menor escolaridade e aumenta com a idade (CGIST/DCCI/SVS, 2020; Miranda et al. 2022). Na análise de 10 anos (2007-2016) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue em quatro hemocentros do Brasil observou-se uma prevalência média de 103 por 100.000 doadores em São Paulo, 104 em Belo Horizonte, 222 no Rio de Janeiro e 228 em Recife, com tendência ao aumento da infecção por HTLV 1/2 entre pessoas mais jovens, homens e com maior escolaridade (MIRANDA et al., 2022).

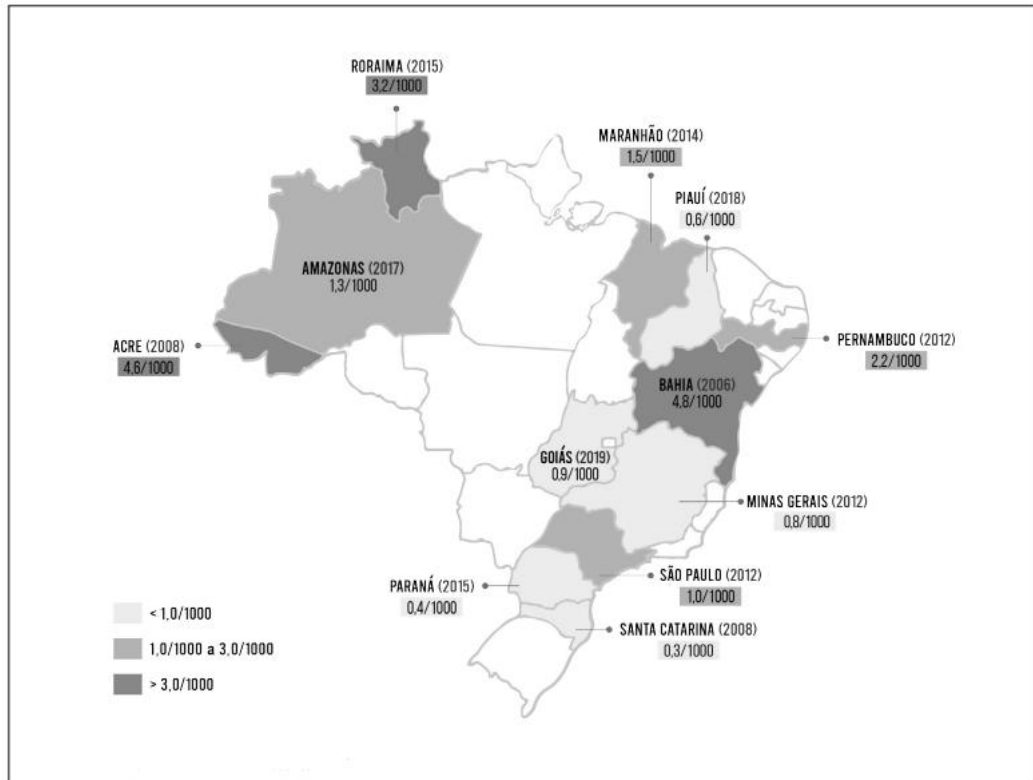


Figura 3. Taxas de prevalência (por 1.000) da infecção por HTLV-1/2 em doadores de sangue de 12 capitais de estados brasileiros. Fonte: Ministério da Saúde, 2021.

Localizada na região leste da Bahia, Salvador é considerada um epicentro da infecção pelo HTLV-1 no país, com prevalência acima de 1% na população geral (DOURADO et al., 2003; NUNES et al., 2017). Com o objetivo de estimar a taxa de infecção pelo HTLV e a distribuição geográfica deste vírus no estado da Bahia, Pereira e colaboradores avaliaram 233.876 indivíduos, com detecção de maiores taxas no noroeste do estado (Barreiras) e na região litorânea (Ilhéus-Itabuna e Salvador) (PEREIRA et al., 2019). O governo da Bahia inseriu o HTLV como uma doença de notificação compulsória desde 2011 por meio da portaria nº. 125, em janeiro de 2011, com registro de 3.722 casos, no período de 2012 a 2020. No estado, observa-se que a ocorrência do HTLV predomina entre as mulheres, correspondendo a 86,6% das notificações em 2020, sendo que do total de casos (308), 28,9% eram gestantes, provável reflexo da triagem sorológica obrigatória do HTLV nesta população na Bahia, o que indica a necessidade de reforço às medidas

de prevenção à transmissão vertical (SESAB/ DIVEP/ SINAN, 2021). Com o objetivo de eliminar a transmissão vertical do HTLV até 2030, o Ministério da Saúde através portaria GM/MS Nº 3.148, de 6 de fevereiro de 2024, incluiu a infecção pelo vírus na lista nacional de notificação compulsória de doenças, agravos e eventos de Saúde Pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A infecção por HTLV-1 ocorre pela transmissão de linfócitos infectados, presentes no sangue, sêmen, secreção vaginal e leite materno. Sua transmissão ocorre predominantemente por via vertical (mãe a filho, principalmente por amamentação, mas pode ocorrer por via placentária e durante o parto), por vias parenterais, incluindo transfusão de hemocomponentes celulares e sangue, transplante de órgãos, compartilhamento de agulhas / seringas contaminadas, e sexuais, especialmente as parceiras de homens com HTLV-1 (COOK et al., 2016; DCCI/SVS/MS, 2021; DE MENDOZA et al., 2019; HISADA et al., 2002; NUNES et al., 2017; PAIVA; CASSEB, 2014; PAIVA et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). A autoflagelação relacionada a práticas religiosas tem sido associadas a transmissão de HTLV-1 (STYLES et al., 2019; TANG; TAYLOR; DHASMANA, 2019). O risco associado à transfusão de sangue e derivados foi significativamente reduzido no Brasil com a introdução de triagem sistemática de sangue e órgãos, mas em muitos países em desenvolvimento ainda existe um alto risco residual de transmissão por transfusão, principalmente onde essa infecção é endêmica (RIBEIRO et al., 2018). Estudo realizado por Nunes e colaboradores indica que a principal via de transmissão em Salvador é a sexual (NUNES et al., 2017).

Neuropatogênese da infecção pelo HTLV-1

O HTLV-1 infecta diferentes tipos celulares (monócitos, células dendríticas, macrófagos, linfócitos T CD8+), mas o principal reservatório do HTLV-1 *in vivo* são as células T CD4⁺, especialmente as células T CD25⁺CD4⁺ receptoras de quimiocinas C—C tipo 4 (CCR4⁺) (ARAYA et al., 2014; BANGHAM, 2018; KOYANAGI et al., 1993; YAMANO; COLER-REILLY, 2017; YAMAUCHI et al., 2021). O genoma do HTLV-1 possui uma região pX codificada para vários genes acessórios, incluindo *tax* e o fator básico de zíper de leucina (HBZ), que desempenham um papel fundamental na patogênese do HTLV-1 e na manutenção da persistência viral (ENOSE-AKAHATA; VELLUCCI; JACOBSON, 2017; NOZUMA; JACOBSON, 2019). Na mielopatia associada ao HTLV-1, a inflamação é extremamente inclinada para uma resposta do tipo 1, com produção elevada de fator de necrose tumoral (TNF), interferon- γ (IFN- γ) e interleucina-1 β (CARVALHO et al., 2001; GUERREIRO et al., 2006; SANTOS et al., 2006; UMEHARA et al., 1994a) e há uma redução de IL-4 e IL-10, citocinas do perfil Th2, nos pacientes acometidos por doença neurológica (HIGUCHI et al., 2019; SANTOS et al., 2004; YAMANO et al., 2009). Essa produção de citocinas é vista tanto em indivíduos assintomáticos quanto nos com doença associada ao vírus (SANTOS et al., 2004) sugerindo que o desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias estaria relacionado ao desenvolvimento da mielopatia associada ao HTLV-1.

Na MAH, a característica primária é uma mielite crônica com degeneração axonal acometendo principalmente o segmento medular torácico, cuja presença de infiltrado linfocitário sugere que a resposta inflamatória ou imune ao HTLV-1 provoca o dano tecidual observado (BANGHAM et al., 2015; YAMANO; COLER-REILLY, 2017). Além da presença de infiltrados perivasculares focais de células mononucleares no sistema nervoso central (SNC), a neuropatologia envolve a desmielinização e dano axonal (IZUMO, 2010). Nas lesões inativas-crônicas há

predomínio de células T CD8 + sobre as células T CD4 +, já nos pacientes com curta duração da doença as células T CD4 +, T CD8 + e macrófagos estão distribuídas uniformemente em lesões inflamatórias ativas (IZUMO, 2010; UMEHARA et al., 1993), entretanto os mecanismos de dano tecidual na MAH não são totalmente compreendidos (BANGHAM, 2018). Achados neuropatológicos indicam que a atrofia da medula espinhal parece ocorrer principalmente na direção anteroposterior (IZUMO, 2010; TANIGUCHI et al., 2017) e a maioria das alterações patológicas foram relatadas no cordão torácico (LIU et al., 2014; MELO et al., 1993).

Existem três hipóteses principais sobre a patogênese da doença: a hipótese da autoimunidade, da toxicidade direta, e a do dano circundante. A hipótese denominada de autoimune aponta para o mimetismo de antígenos celulares, o que resultaria em dano neural (LEVIN et al., 2002). Mecanismos subjacentes a essa associação ainda não são totalmente compreendidos e a associação entre doenças autoimunes como artrite reumatoide e síndrome de Sjogren com HTLV-1 já foi contestada previamente (BAILER et al., 1994; FERRAZ-CHAOUI et al., 2010; LIMA et al., 2016). A outra hipótese envolve o mecanismo de citotoxicidade direta, no qual as células gliais infectadas seriam destruídas pela ação de células T citotóxicas CD8 + (ARAUJO; SILVA, 2006). A terceira hipótese, e mais aceita, é denominada de dano circundante ou "*bystander*". Nessa hipótese, os linfócitos T CD4+ infectados e os linfócitos T CD8+ citotóxicos (CTLs) HTLV-1-específicos para a proteína viral *Tax* produziriam grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias, após passarem a barreira hematoencefálica, levando a um processo de intensa inflamação e destruição tecidual (IJICHI et al., 1993; OSAME, 2002; YAMANO; COLER-REILLY, 2017). A infecção das células da glia pelo HTLV-1 levaria a uma grande produção de CXCL-10 que recruta mais células infectadas para a área via CXCR3, criando um ciclo de feedback positivo que resulta na inflamação crônica do SNC. O acúmulo local de células T infiltrantes no SNC estabelece um ninho de inflamação autoperpetuante culminando na degeneração dos neurônios

próximos. Assim, a MAH representaria uma consequência patológica das interações que ocorrem entre o sistema imune e o SNC (figura 4) (ANDO et al., 2013; YAMANO; COLER-REILLY, 2017). Estudo recente, observou uma frequência de células semelhantes a NK significativamente diminuída nos indivíduos com MAH, que pode ser justificado pela produção polarizada para células T CD4 e CD8. As células NK são importantes componentes antivirais, sugerindo uma possível associação de defeito citotóxico na proteção do hospedeiro contra o HTLV-1 (AMORIM et al., 2019).

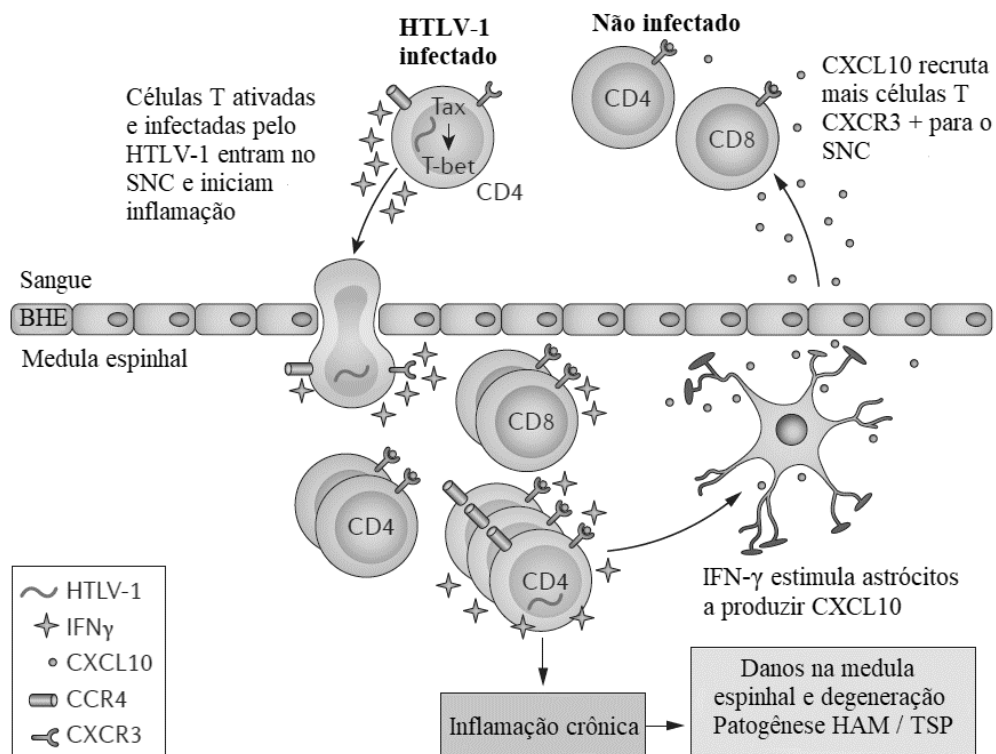


Figura 4. **Mecanismo proposto de dano tecidual na MAH.** A expressão da proteína Tax do vírus T-linfotrófico humano 1 (HTLV-1) ativa a célula T infectada (canto superior esquerdo da figura), que atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) para o SNC. O interferon- γ (IFN γ) secretado pela célula T infectada estimula os astrócitos a secretar a quimiocina CXCL10, que recruta mais células T que expressam o receptor cognato CXCR3, estabelecendo assim um foco autoperpetuador de inflamação. Células T CD4 $^{+}$ infectadas são mostradas em amarelo, células T CD4 $^{+}$ não infectadas em verde. T-bet é um fator de

transcrição que direciona comprometimento da linhagem de células T helper 1 (TH1) CD4+. O CCR4 liga-se à quimiocina CCL22, que é secretada pelas células T que expressam Tax do HTLV-1 e aumenta a sobrevivência das células CCR4+. Adaptado de Bangham et al, 2015.

O sistema nervoso central é protegido de agentes infecciosos por uma estrutura fisiológica chamada barreira hematoencefálica (BHE). A MAH se desenvolve após a infiltração de linfócitos infectados pelo HTLV-1 na medula espinhal. A metaloproteinase de matriz (MMP) é conhecida como uma enzima proteolítica, que está envolvida na degradação de muitos componentes diferentes da matriz extracelular e tem papel crítico na migração de leucócitos e dano da BHE (ENOSE-AKAHATA; VELLUCCI; JACOBSON, 2017). Pacientes com MAH apresentam maiores concentrações de metaloproteinase (MMP) 9 e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP), ambos previamente associados a processos inflamatórios do sistema nervoso central, sugerindo que a desregulação no eixo MMP-TIMP pode contribuir para a patogênese da doença neurológica associada ao HTLV-1 (BRILHA et al., 2017; GIRAUDON et al., 1995; GUERRA et al., 2022; LEZIN et al., 2000; NAKAMURA, 2023).

Estudos anteriores revelaram que as quimiocinas, como a CXCL9 e a CXCL10, e seus receptores estão igualmente implicadas na patogênese da mielopatia associada ao HTLV-1 e na migração das células infectadas pelo HTLV-1 para o SNC através da barreira hematoencefálica (ANDO et al., 2013; GUERRA et al., 2018; GUERREIRO et al., 2006; ZARGARI et al., 2020). Pacientes com MAH produzem níveis mais elevados dessas moléculas e apresentam cargas provirais mais altas em comparação com portadores assintomáticos do HTLV-1 (ANDO et al., 2013; CHAVES et al., 2016; NECO et al., 2017; SATO et al., 2013)

Manifestações Clínicas e Diagnóstico da Mielopatia associada ao HTLV-1

A MAH foi descrita pela primeira vez como uma “síndrome neuropática” na Jamaica em 1956, posteriormente denominada como paraparesia espástica tropical (TSP), cuja etiologia inicialmente permaneceu obscura por muitos anos e foi associada a uma deficiência nutricional, um suposto agente infeccioso ou uma toxina (CRUICKSHANK, 1956; MONTGOMERY et al., 1964). A conexão com a infecção pelo HTLV-1 foi descoberta por diferentes grupos nos anos 80 (GESSAIN et al., 1985; OSAME et al., 1986; RODGERS-JOHNSON et al., 1985), quando foi descrita uma entidade similar no Japão que foi denominada MAH. Após ter sido estabelecido que eram as mesmas condições, a doença passou a ser conhecida como MAH/PET, ou simplesmente MAH, e a OMS sugeriu então os primeiros critérios diagnósticos em 1989 (WHO, 1989; 2021).

O risco de os portadores de HTLV-1 desenvolverem MAH varia amplamente entre os estudos e grupos étnicos, tendo sido estimado em cerca de 0,25 a 5,3%. Sua incidência parece ser maior no Caribe e na América do Sul do que no sul do Japão (GESSAIN; MAHIEUX, 2012; ROMANELLI et al., 2013). A MAH ocorre principalmente em indivíduos adultos do sexo feminino com uma idade média de 50 anos (GOTUZZO et al., 2004; MARTIN et al., 2010; MATSUZAKI et al., 2001; OLINDO et al., 2018, 2006), mas também tem sido descritos casos em crianças, especialmente no Brasil (PRIMO et al., 2005). A progressão da doença parece ser heterogênea, existindo subgrupos de pacientes com progressão rápida, progressão lenta e não progressores (GOTUZZO et al., 2004; GOUT et al., 1990; KURODA; FUJIYAMA; NAGUMO, 1991; MARTIN et al., 2010; OLINDO et al., 2005; SATO et al., 2018a).

Similar a leucemia/linfoma de células T do adulto, a carga proviral é considerada isoladamente como principal fator de risco para o desenvolvimento

de MAH (NAGAI et al., 1998; TAYLOR et al., 1999). Entretanto, Ferraz e colaboradores (2020) em um estudo de coorte, no qual os indivíduos foram acompanhados em mediana por 11 anos, observaram que nenhum dos portadores de HTLV-1 com alta carga proviral e com resposta inflamatória exagerada evoluiu para MAH, indicando que outros fatores estão envolvidos na patogênese mielopatia associada ao HTLV-1. Estudos prévios sugerem que fatores adicionais podem determinar a carga proviral do HTLV-1 e o risco de MAH. Idade, sexo, via de transmissão do HTLV-1 (BANGHAM et al., 2015), marcadores de inflamação do líquido como neopterina e CXCL10 (GUERRA et al., 2018; SATO et al., 2018a; YAMAUCHI et al., 2019), além de genes, como o HLA-DRB1*0101 e o HLA-B*5401 descritos na população japonesa (ASSONE et al., 2016; TREVIÑO et al., 2013), são conhecidos por influenciar o risco de desenvolvimento da mielite crônica associada ao vírus, enquanto outros fatores foram associados a uma diminuição da prevalência como os genes HLA-A*02 ou HLA-Cw*08 (JEFFERY et al., 2000).

A MAH é caracterizada por uma fraqueza espástica progressiva de membros inferiores, de apresentação crônica ou subaguda, cujos sintomas podem ser unilaterais, mas invariavelmente se tornam bilaterais e estão associados a sinais piramidais, como hiperreflexia, clônus e sinal de Babinski (BANGHAM et al., 2015; SOUZA et al., 2012). Poucos sinais sensitivos objetivos são observados e quando presentes, estes se expressam predominantemente pelo envolvimento das colunas posteriores da medula espinhal e estão associados à diminuição da sensação vibratória e proprioceptiva. Um nível sensorial bem definido é raramente observado na MAH. Alguns pacientes referem lombalgia e/ou dores nos membros inferiores com características neuropáticas como queimação, choques e agulhadas (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; BANGHAM et al., 2015). A prevalência de sintomas intestinais, como constipação, também é maior em pacientes com MAH do que em portadores de HTLV-1 (OLIVEIRA et al., 2019).

Durante a evolução da doença, a disfunção urinária é muito comum, caracterizada por sintomas principalmente de bexiga hiperativa, com urgência, noctúria e, às vezes, a incontinência (ARAUJO; SILVA, 2006; CARNEIRO NETO et al., 2022; CASTRO et al., 2007; OLIVEIRA; CASTRO; CARVALHO, 2007; TROISGROS et al., 2017), mas 15% dos pacientes têm bexiga flácida, com retenção urinária e risco de nefropatia obstrutiva (BANGHAM et al., 2015). Em alguns casos, os sintomas urinários antecedem a paraparesia (IMAMURA et al., 1991; SILVA et al., 2017; TANAJURA et al., 2015), influenciando negativamente na qualidade de vida dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 (ANDRADE et al., 2013). Nos homens, a disfunção erétil é comum (CASTRO et al., 2005; DE OLIVEIRA et al., 2017, 2019, 2023; OLIVEIRA et al., 2010).

A doença decorrente do HTLV-1 é multissistêmica, assim, o mesmo indivíduo pode apresentar diferentes manifestações associadas a lesões de outros órgãos, como uveíte, artrite, alveolite pulmonar, dermatite infecciosa e síndrome seca (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; CASKEY et al., 2008; POETKER et al., 2011). A MAH tem sido associada a morbidade substancial e deficiência. Além disso, pacientes oligossintomáticos (que não cumprem os critérios para MAH definida) podem ser sub-reconhecidos entre as pessoas com infecção por HTLV-1 (BISWAS et al., 2009; COSTA et al., 2012). Apesar de não revelarem nenhuma característica exclusiva de MAH, o exame do líquido cefalorraquiano e a neuroimagem são essenciais para excluir outras doenças. O líquido pode ser normal, exceto pela presença de anticorpos anti-HTLV-1, ou revelar discreta pleocitose linfocítica com hiperproteinorraquia e presença de bandas oligoclonais IgG (FREITAS et al., 2022; PUCCIONI-SOHLER et al., 2001). A ressonância magnética nuclear de coluna pode evidenciar uma medula espinhal edemaciada, normal ou atrofica dependendo do estágio da doença, com ou sem alterações de sinal (BANGHAM et al., 2015; YUKITAKE et al., 2008), sendo a atrofia o achado mais

comum na ressonância magnética convencional, entretanto geralmente só aparece anos após a instalação da doença (figura 5) (ROMANELLI et al., 2018).



Figura 5. Imagem de ressonância magnética sequência ponderada em T2, de uma paciente com mielopatia associada ao HTLV-1 diagnosticada há 16 anos. Imagem mostrando em evidência atrofia da medula torácica.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com neuroesquistossomose, neurosífilis, neurotuberculose, doença de Lyme, entre outras causas infecciosas como HIV, fungos, *Toxocara canis* e *Ascaris suum*, processos carenciais como na deficiência de B12 e folato, causas compressivas (espondilóticas, tumorais),

metabólicas, tóxicas, autoimunes (esclerose múltipla, paraneoplásicas, colagenoses, e outras), vasculares e hereditárias (paraparesia espástica familiar e outras) (DE CASTRO-COSTA et al., 2006).

A Organização Mundial da Saúde propôs em 1989 os critérios diagnósticos para MAH, posteriormente revisados por Castro-Costa e colaboradores em 2006, com a proposta de critérios capazes de diagnosticar MAH desde suas manifestações iniciais (Quadro 1) (DE CASTRO-COSTA et al., 2006).

Quadro 1. Critérios Diagnósticos Propostos para MAH (2006)

Definitivo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paraparesia espástica progressiva, não remitente, com prejuízo suficiente da marcha para ser percebido pelo próprio paciente. Sinais ou sintomas sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes são sutis e não causam nível sensitivo demarcado. Sinais ou sintomas esfinterianos podem ou não estar presentes; 2. Presença de anticorpos anti HTLV-1 no sangue e LCR, confirmados por Western blot e/ou PCR positivo para HTLV-1 no sangue e/ou LCR; 3. Exclusão de outras doenças neurológicas que possam se assemelhar a MAH.
Provável	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia em membros inferiores ou sinal de Babinski isolado, com ou sem sinais ou sintomas sensitivos, ou bexiga neurogênica confirmada somente pelo estudo urodinâmico; 2. Presença de anticorpos anti HTLV-1 no sangue e/ou LCR, confirmados por Western blot e/ou PCR positivo para HTLV-1 no sangue e/ou LCR; 3. Exclusão de outras doenças neurológicas que possam se assemelhar a MAH.
Possível	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apresentação clínica completa ou incompleta; 2. Presença de anticorpos anti HTLV-1 no sangue e/ou LCR, confirmados por Western blot e/ou PCR positivo para HTLV-1 no sangue e/ou LCR; 3. Não foram excluídas outras doenças que possam se assemelhar à MAH.

A MAH tem um amplo espectro de gravidade e pode variar desde uma doença que o paciente esteja acamado meses após diagnóstico a pacientes

oligossintomáticos com distúrbios menores da marcha ou disfunção urinária que permanecem estáveis por longa data. Conseqüentemente o benefício potencial de terapias que visam modificar o curso da doença varia consideravelmente (ARAUJO et al., 2021). Apesar de a doença em geral progredir lentamente, sem apresentar remissões, a rápida progressão na fase inicial da doença é um importante fator de mau prognóstico (SATO et al., 2018a).

Segundo o consenso de manejo da mielopatia associada ao HTLV-1 publicado em 2020, os pacientes devem ser classificados nas seguintes categorias: progressores rápidos, progressores lentos e não progressores (ARAUJO et al., 2021). Assim definidos:

1) Progressores rápidos são aqueles que:

a) Nos três meses anteriores à consulta:

- Perderam a capacidade de correr ou de subir escadas sem apoio.
- Já necessitam de dispositivos auxiliares de marcha.

b) Progressão de andar sem ajuda para dependente de cadeira de rodas ou acamado dentro de 2 anos após o início dos sintomas

c) Decaíram 30% ou mais na pontuação de alguma das escalas de incapacidade neurológica usada na sua avaliação ou no teste de caminhada de 6 minutos ou aumentaram 30% ou mais no teste de caminhada de 10 metros ou no "Timed up and go".

2) Progressores lentos são aqueles que:

a) Não preenchem os critérios descritos no item 1;

b) Decaíram entre $\geq 10\%$ e $< 30\%$ na pontuação de alguma das escalas de incapacidade neurológica ou nos testes descritos.

3) Não progressores ou estáveis são aqueles que:

a) Não preenchem nenhum dos critérios anteriores.

A base da terapia dos pacientes com MAH ainda é o tratamento sintomático, já que não existe um tratamento curativo para as manifestações neurológicas (FUTSCH; MAHIEUX; DUTARTRE, 2017). O uso de analgésicos, medicações para tratamento de dor neuropática, drogas antiespásticas, laxantes, terapia antimuscarínica, alfa-bloqueadores, oxibutinina intravesical e cateterismo intermitente para o tratamento de bexiga neurogênica, juntamente com um bom programa de reabilitação, são opções úteis para o tratamento em longo prazo (ARAUJO et al., 2021; B. BLOK; G. DEL POPOLO, J. GROEN, R. HAMID, G. KARSENTY, T.M. KESSLERIR, 2022; CARNEIRO NETO et al., 2018; GESSAIN; MAHIEUX, 2012). Diversos tratamentos específicos já foram testados, entretanto com sucesso clínico muito limitado - danazol, vitamina C, interferon alfa, zidovudina, lamivudina, entre outros (ARAUJO; SILVA, 2006). Sucesso na redução do número de células infectadas pelo HTLV-1 e dos níveis de marcadores inflamatórios foram relatados utilizando o mogamulizumab, um anticorpo monoclonal humanizado anti-CCR4, entretanto o efeito na resposta clínica precisa ser melhor esclarecido (SATO et al., 2018b).

Em publicação promovida pela Associação Internacional de Retrovirologia, foram avaliados 41 artigos sobre o resultado clínico da terapia modificadora da doença e o consenso apresentado apoia o uso de pulsoterapia com metilprednisolona e o tratamento com baixa dose de prednisolona (ou, quando

não disponível, prednisona), avaliando-se sempre os riscos/benefícios do tratamento. De acordo com o tipo evolutivo da doença, recomenda-se: a) pacientes não progressores/estáveis: tratamento sintomático; b) pacientes com progressão rápida: pulsoterapia com metilprednisolona, 1g ao dia, endovenosa (EV), por cinco dias consecutivos, – ou, na indisponibilidade desta, prednisolona oral 0,5mg/kg/dia, por 14 dias consecutivos –, com redução progressiva da dose, de acordo com a resposta clínica, até uma dose mínima de 5-10mg ao dia, VO, como dose de manutenção permanente; c) pacientes com progressão lenta: indução com pulsoterapia com metilprednisolona, 1g ao dia, EV, por três a cinco dias consecutivos, seguida de manutenção com prednisolona 5mg ao dia (ou prednisona, quando não disponível) por até 4 anos, entretanto cabe ressaltar que as evidências são de baixa qualidade devendo a decisão sobre tratamento ser individualizada (ARAUJO et al., 2021).

Conceitos básicos de DTI

A difusão é o processo pelo qual as moléculas se deslocam de uma parte de um sistema para outra devido a movimentos moleculares aleatórios (WESTIN et al., 2002). No caso da água, a difusão é igual em todas as direções (denominada difusão isotrópica), já que as moléculas de água são capazes de se difundir livremente. No entanto, como resultado da microestrutura celular de um tecido, a difusão de moléculas de água dentro dos tecidos orgânicos é muitas vezes anisotrópica. Com base na difusão relativa de moléculas de água no tecido, a ressonância magnética ponderada por difusão cria contraste de imagem (SHAPEY et al., 2019; TANNER, 1979). Em certos tecidos, como o que ocorre nas fibras nervosas, a estrutura das células fornece uma barreira biológica e restringe a difusão livre. A bainha de mielina e membrana celular representam tais barreiras

e as moléculas de água se difundem preferencialmente de forma longitudinal ao longo do feixe axônico, enquanto a difusão perpendicular é relativamente restrita (HENDRIX et al., 2015; MOSELEY et al., 1990; SHAPEY et al., 2019).

O espaço definido por três vetores ortogonais corresponde matematicamente a densidade de probabilidade de difusão da água que pode ser representada por um tensor. A difusão é definida como isotrópica se as normas de todos os vetores forem iguais (as moléculas de água se difundem igualmente em todas as direções). À medida que as moléculas de água se movem em uma direção específica devido à difusão restrita, a forma da representação do tensor se desvia de uma esfera para uma estrutura elipsoide. A extensão pela qual o tensor muda sua forma, quantifica a anisotropia (HENDRIX et al., 2015). Um gradiente magnético de ponderação de difusão é aplicado ao longo de um determinado eixo para sensibilizar o sinal de ressonância magnética para difusão. A aquisição de várias imagens de ressonância magnética de difusão com diferentes orientações de gradiente magnético de ponderação de difusão pode fornecer informações sobre a orientação da difusão máxima (SHAPEY et al., 2019).

A anisotropia fracionada, que é o parâmetro mais utilizado de imagem por tensor de difusão, representa a quantidade de assimetria difusional em um voxel. Ela quantifica o grau de anisotropia da difusão de água nos tecidos biológicos. Os valores de anisotropia fracionada correspondem a isotropia infinita e anisotropia infinita, variando de 0, quando a difusão é isotrópica (igual em todas as direções) a 1, quando a difusão é totalmente anisotrópica (restrita a uma única direção), ou seja, o elipsoide é uma esfera e altamente alongado. O próprio elipsoide tem três eixos chamados autovetores, que são perpendiculares entre si e se cruzam no ponto central, sendo um eixo longo (λ_1) e dois pequenos eixos (λ_2 e λ_3) representando a largura e a profundidade, respectivamente. A difusividade ao longo do eixo principal do trato neural é chamada de difusividade axial (λ_1), já a

difusividade radial é representada pela difusividade da média dos dois eixos menores (λ_2 e λ_3). A média das três difusividades ortogonais (λ_1 , λ_2 e λ_3) é conhecida como difusividade média (TAE et al., 2018).

A imagem por tensor de difusão é sensível a processos patológicos que alteram a integridade do tecido, pois estes podem resultar em alterações na permeabilidade e no número das barreiras biológicas que normalmente restringem o movimento das moléculas de água, nos tamanhos relativos das células e compartimentos extracelulares (SCHMIERER et al., 2007). A anisotropia fracionada é uma medida que reflete a microestrutura das fibras e mostrou correlação com perda axonal, grau de mielinização, redução da quantidade de água extracelular ou infiltração por células inflamatórias (RENOUX et al., 2006; SCHMIERER et al., 2007; SHAPEY et al., 2019). A difusividade média detecta o coeficiente de difusão geral e é um índice proporcional à água livre e um marcador sensível de inflamação (SHAPEY et al., 2019) e pode estar relacionado a presença de espaços extracelulares alargados (devido à perda axonal e neuronal) (AGOSTA et al., 2007; LI et al., 2017).

A anisotropia fracionada foi usada com sucesso para monitorar a atividade da doença em pacientes com esclerose múltipla e diferenciar pacientes dos voluntários saudáveis (OHGIYA et al., 2007). Anormalidades patológicas sutis foram evidenciadas na mielopatia espondilótica cervical, com redução dos níveis de anisotropia fracionada e aumento da difusividade média nas colunas laterais e posteriores (CUI et al., 2015). Além do uso potencial para monitoramento, melhor planejamento das operações e poder auxiliar na avaliação do risco de déficits motores pós-operatórios de tumores de tronco encefálico e intramedulares (CZERNICKI et al., 2017; DUCREUX et al., 2006, 2007). Técnicas de ressonância magnética da medula espinhal de última geração estão surgindo com grande potencial para melhorar o diagnóstico e o tratamento de várias patologias da

medula. A imagem por tensor de difusão é uma das técnicas mais estudadas, mas são necessários mais estudos para padronizar e validar seu uso antes de ser adotado na esfera clínica (MARTIN et al., 2016a).

V. MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal aninhado ao estudo de coorte de HTLV-1 do Serviço de Imunologia (C-HUPES/UFBA).

Amostra estudada

Os indivíduos recrutados eram acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV do Serviço de Imunologia / Hospital Universitário Prof. Edgard Santos/ Universidade Federal da Bahia (UFBA). Uma coorte de indivíduos infectados com HTLV-1, atualmente com 735 indivíduos, vem sendo sistematicamente acompanhada desde 2001, com avaliações anuais por diversas especialidades, incluindo neurologistas, urologistas e reumatologistas. Os casos foram definidos como pertencentes ao grupo de expostos ou não expostos. Os sujeitos expostos eram indivíduos portadores do vírus HTVL-1 ou com mielopatia definida por ocasião da avaliação (DE CASTRO-COSTA et al., 2006). Os não expostos foram definidos como indivíduos soronegativos para HTVL-1 sem sinais ou sintomas de doenças neurológicas por ocasião da admissão no estudo. Foram recrutados 61 indivíduos acompanhados no ambulatório selecionados consecutivamente por conveniência. Trinta e três eram portadores do HTLV-1 e 28 casos foram diagnosticados como MAH definida, e foram incluídos 11 indivíduos soronegativos.

Critérios de Inclusão

- Indivíduos com diagnóstico da infecção pelo 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 80 anos.
- Concordância em participar do estudo e a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Crêterios de exclusão

- Indivíduos com coinfecc o com HIV, HTLV-2 ou sorologia indeterminada.
- Indivíduos classificados como possível ou provável MAH pelos cr terios de Castro-Costa (DE CASTRO-COSTA et al., 2006)
- Portadores de outras mielopatias, sejam elas infecciosas, parasitárias, compressivas, tóxicas, metabólicas, vasculares ou autoimune e de processos carenciais (deficiência vitamina B12 e folato). Tais patologias foram excluídas através da história clínica, exames laboratoriais e/ou de imagem.
- História de radioterapia e/ou cirurgia anterior da coluna vertebral.
- Contraindica o   imagem de RM e artefatos de movimento relevantes.
- Gestantes.

Coleta de dados e avaliação clínica

Desde 2001, os dados demográficos e clínicos vem sendo coletados usando um questionário padronizado de coleta de dados (anexo 1 e 2), com informações atualizadas semanalmente pelos pesquisadores. Os dados são coletados na admissão e nas consultas subsequentes por meio de anamnese, exame clínico, exames radiológicos e/ou laboratoriais, incluindo sorologias para outras infecções sexualmente transmissíveis. Todos os sujeitos do estudo passaram por avaliações neurológicas recentes em 2020 e foram submetidos a exame físico neurológico. Os dados demográficos e epidemiológicos incluíam: idade, sexo, data de nascimento, escolaridade, cor, origem, história de transfusão sanguínea, orientação sexual, história de amamentação e comorbidades. Duas escalas são utilizadas para classificar os indivíduos infectados com o HTLV-1. A escala "*Osame Motor Dysfunction Scale*" (OMDS) (anexo 3) (YAMANO et al., 2009), e a Escala de Incapacidade de Kurtzke, do inglês, "*Extended Disability Status Scale*" (EDSS)(KURTZKE, 1983) (anexo 4), criada para avaliação de indivíduos com esclerose múltipla. Os desfechos de interesse foram a presença de atrofia da medula espinhal à inspeção, quantificação do índice torácico e lombar e alterações parâmetros de imagens de ressonância magnética por tensor de difusão, ou seja, a anisotropia fracionada e a difusividade média.

Definição de casos

Os indivíduos estudados foram classificados como portadores de HTLV-1, ou seja, indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem sinais ou sintomas neurológicos, ou pacientes com MAH definitiva. Brevemente, MAH é uma paraparesia espástica progressiva na qual sinais ou sintomas de esfíncter sensorial, urinário e anal

podem ou não estar presentes. Todos os casos de MAH foram definidos pelos critérios De Castro-Costa e colaboradores (2006) e apresentaram um escore de incapacidade motora de Osame (OMDS) maior que 1, e outros transtornos que poderiam imitar a doença foram excluídos. Os controles soronegativos foram sujeitos da área da saúde que testaram negativo para HTLV-1 e não apresentavam sinais ou sintomas de doença neurológica.

Determinação da carga proviral

A carga de DNA proviral de HTLV-1 em células sanguíneas mononucleares periféricas (CMSP) 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 proviral 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. Os resultados estão expressos em número de cópias em 10^6 CMSP.

Exame de ressonância magnética com DTI

A ressonância magnética convencional com DTI foi realizada em todos os indivíduos utilizando um scanner 1.5-Tesla-MR (Siemens; Symphony) com uma bobina espinhal de 16 canais. O protocolo consistia em imagens ponderadas sagitais de T2 (sequência de eco de giro turbo TE/TR=131/5010ms, espessura de

corde de 3,0 mm, FOV = 320mm), sequência SPACE 3D TE/TR 124/1500ms, tamanho do voxel medido = 1,0 x 1,0 x 1,0mm, FOV = 256mm e transversal T2 - sequência ponderada TE/TR 95/4990ms, FOV= 170mm) no nível da quinta vertebra torácica (T5) e imediatamente acima do cone medular. O nível vertebral de T5 foi escolhido para refletir o nível da medula espinhal torácica média. As ressonâncias magnéticas da medula espinhal foram examinadas para a presença de atrofia difusa. Os diâmetros anteroposterior e transversal foram respectivamente definidos como a distância ventral à borda dorsal e da borda esquerda para a direita da medula espinhal. O índice torácico e lombar foi calculado utilizando-se a seguinte equação: $1 / \text{diâmetro anteroposterior (AP)} \times \text{diâmetro transversal (TD)}$, ou seja, valores mais elevados indicaram maiores graus de atrofia medular. A ponderação da difusão foi aplicada em 12 direções diferentes com valor $b = 0$ e 1000s/mm^2 no plano axial nos mesmos níveis, TE/TR 124/1500ms, tamanho do voxel medido = $2,7 \times 1,6 \times 4,5$ mm, FOV = 200mm. O tempo total de varredura para as duas aquisições de DTI foi de 1 minuto e 49 segundos.

Os dados de DTI foram analisados por meio do *syngo.via software* de imagem (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen-Alemanha). Nas imagens axiais, regiões individuais de interesse (ROI) foram desenhadas à mão livre para circunscrever a hemimedula, abrangendo substância branca e cinzenta (Figura 6). Devido ao tamanho menor da seção transversal medular analisada, não foi possível obter medidas válidas para ROIs menores. Avaliações independentes de imagens da medula espinhal e medições de anisotropia fracionada e difusividade média foram conduzidas por um neuroradiologista e um neurologista com experiência em neuroimagem; discordâncias foram resolvidas por consenso. Todos os avaliadores eram cegos ao estado clínico dos sujeitos.

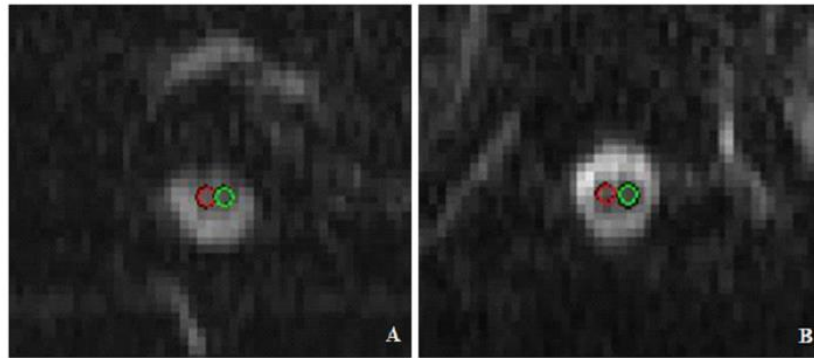


Figura 6. Posicionamento das regiões de interesse (ROI) na imagem axial B0 no 5º nível vertebral torácico (A) e na medula inferior imediatamente acima do cone medular (B).

Análise estatística

Os dados foram armazenados em um banco de dados construído usando o REDCap, uma plataforma de software baseada na internet desenvolvida na Vanderbilt University (HARRIS et al., 2009), e analisadas utilizando o programa *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 22 para Windows. Os dados foram testados para normalidade usando o teste de Kolmogorov-Smirnoff. Devido a distribuição das variáveis testadas optou-se por utilizar testes não-paramétricos. Na análise descritiva calculou-se a proporção para descrição das variáveis categóricas, e a mediana e o intervalo interquartil para avaliação das variáveis contínuas. Comparações entre variáveis categóricas foram feitas utilizando-se o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. O Teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as medianas, e o teste de Kruskal-Wallis quando foram realizadas comparações entre os três grupos.

Para avaliar a acurácia dos parâmetros DTI e índice torácico foram determinadas a sensibilidade e a especificidade, com emprego da análise da curva

ROC (*receiver operating characteristic*) considerando a área sob a curva a [*area under the curve* (AUC)] para comparar o desempenho das medições do índice torácico, anisotropia fracionada e difusividade média na previsão de MAH, além do cálculo do valor preditivo positivo. O coeficiente de correlação de Spearman e sua significância foi utilizado para avaliar a correlação entre os valores dos parâmetros DTI, índice torácico e escalas de incapacidade clínica. Foi considerado significativo um valor de $p \leq 0,05$ ($\alpha = 5\%$).

Ética em pesquisa

Todos os indivíduos preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido. O Comitê de Ética da Universidade Federal da Bahia e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) aprovaram o projeto de pesquisa registrado sob o número 11071 (anexo 5).

VI. RESULTADOS

Caracterização da população estudada

Um total de 61 indivíduos infectados pelo HTLV-1 foram elegíveis para este estudo, sendo 33 portadores e 28 casos diagnosticados como MAH definida, além do grupo controle composto por 11 indivíduos soronegativos. Os dados demográficos, aspectos clínicos e epidemiológicos dos indivíduos avaliados são mostrados na tabela 1.

Tabela 1. Características Demográficas, Doenças Associadas e Carga Proviral em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 e Soronegativos

Características	Mielopatia definida (n=28)	Portadores (n=33)	Soronegativos (n=11)	p valor
Sexo feminino n (%)	19 (67,9%)	19 (57,6%)	6 (54,5%)	0,63 ^a
Idade (anos) *	53,8 (±12,16)	52,7 (±11)	52,2(±14,38)	0,89 ^c
Origem				
Banco de sangue	4 (14,3%)	21 (63,6%)	---	<0,01 ^b
Clínica neurológica	6 (21,4%)	0		
Famíliares	2 (7,1%)	3 (9,1%)		
Outros	16 (57,1%)	9 (27,3%)		
Anos de acompanhamento*	5,5 (2-8,7)	11 (5-14)	---	0,87 ^d
Tempo de doença	4,5 (1-16)	---	---	---
Síndrome seca	0	0	---	---
Artropatia associada ao HTLV-1	5 (17,8%)	5 (15,1%)	---	>0,99 ^b
Diabetes	6 (21,4%)	2 (6,1%)	---	0,12 ^b
Hipotireoidismo	0	2 (6,1%)	---	0,49 ^b
Infecção pelo vírus B	0	0	---	---
Infecção pelo vírus C	1 (3,6%)	1 (3%)	---	>0,99 ^b
Carga proviral* (cópias/10 ⁶ CMSP)	93.893 (49.408 – 166.835)	20.692 (6.216- 82.434)	---	0,12 ^d

* (mediana [intervalo interquartil])

a Teste de χ^2

b Teste exato de Fisher

c Teste de Kruskal-Wallis

d Teste U de Mann-Whitney

Na amostra, houve uma predominância de indivíduos do sexo feminino tanto nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 quanto soronegativos, e a idade média dos participantes foi também semelhante. Os indivíduos portadores foram acompanhados por um longo período com mediana de 11 anos (mínimo 5 anos - máximo 14 anos), versus 5,5 anos no grupo com MAH definida (p 0,87). A carga proviral foi maior nos indivíduos com MAH definida versus portadores, p 0,12. Não houve diferença com relação a presença de comorbidades como artropatia associada ao HTLV-1, síndrome seca, diabetes, hipotireoidismo e infecção pelo vírus B e vírus C.

Achados na ressonância magnética convencional

A inspeção de ressonância magnética revelou atrofia da medula espinhal em 15 (53,6%) pacientes com MAH definitiva em contraste com nenhum dos portadores do HTLV-1 ou controles soronegativos (p<0,001). A tabela 2 mostra as medidas de área e diâmetros na ressonância magnética convencional, além dos índices torácico e lombar.

Tabela 2. Frequência de Atrofia da Medula Espinhal e Medidas de Ressonância Magnética da Medula Espinhal em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 e Indivíduos Soronegativos

		MAH (n=28)	Portadores (n=33)	Soronegativo (n=11)	p valor
Atrofia medular^{&} n (%)		15 (53,6%)	0	0	<0,001 ^a
Nível vertebral: T5	Área torácica (cm ²) *	0,260 (0,220- 0,320)	0,360 (0,330- 0,390)	0,400 (0,387- 0,442)	<0,001 ^b
	Diâmetro anteroposterior (cm) *	0,480 (0,450- 0,525)	0,540 (0,520- 0,620)	0,590 (0,525- 0,645)	<0,001 ^b
	Diâmetro transverso (cm) *	0,730 (0,665- 0,785)	0,820 (0,780- 0,880)	0,870 (0,825- 0,915)	<0,001 ^b
	Índice torácico (1/cm ²) ↵	2,76 (2,52 - 3,43)	2,19 (2,01 - 2,46)	2,02 (1,74- 2,19)	<0,001 ^b
Nível vertebral: T12-L1	Área lombar (cm ²) *	0,550 (0,455- 0,625)	0,580 (0,530- 0,650)	0,675 (0,547- 0,725)	0,01 ^b
	Diâmetro anteroposterior (cm) *	0,690 (0,475- 0,780)	0,730 (0,650- 0,770)	0,760 (0,715- 0,807)	0,06 ^b
	Diâmetro transverso (cm) *	0,900 (0,815- 0,935)	0,910 (0,850- 0,960)	0,920 (0,880- 1,012)	0,13 ^b
	Índice lombar (1/cm ²) ↵	1,59 (1,37- 1,94)	1,53 (1,37- 1,76)	1,39 (1,27- 1,58)	0,06 ^b

MAH - Mielopatia associada ao HTLV-1

* (mediana [intervalo interquartil])

a Teste de χ^2

b Teste de Kruskal-Wallis

↵ 1 / (diâmetro anteroposterior x diâmetro transversal)

& na inspeção

A área da medula torácica, bem como os diâmetros anteroposterior e transversos medidos ao nível vertebral de T5, foram inferiores no grupo de pacientes com MAH em comparação com portadores de HTLV-1 e indivíduos soronegativos ($p < 0,001$, teste de Kruskal-Wallis). No nível vertebral de T12-L1, a área da medula lombar foi menor nos indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 em relação aos soronegativos ($p = 0,02$, pós-teste de Dunn). Na subanálise, as medidas convencionais não demonstraram achados expressivos na comparação entre indivíduos soronegativos e portadores ($p > 0,05$, pós-teste de Dunn), demonstrando apenas achados significativos ao nível torácico na comparação entre portadores e soronegativos versus MAH ($p < 0,01$, pós-teste de Dunn). Os maiores valores do índice torácico foram observados no grupo MAH definida ($p < 0,001$, pós-teste de Dunn).

Parâmetros DTI

A análise comparativa entre os parâmetros DTI, anisotropia fracionada e difusividade média, entre os indivíduos infectados pelo HTLV-1 e controles é mostrada na tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros de Imagem por Tensor de Difusão na Medula Espinhal dos Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 e Soronegativos

Nível Vertebral	Parâmetros DTI	Mielopatia definida (n=26) [∞]	Portadores (n=31)	Soronegativo (n=10)	p valor ^a
T5	Anisotropia fracionada	0,519 (0,434 – 0,565)	0,642 (0,554-0,707) *	0,688 (0,574 – 0,704) *	<0,001
	Difusividade média	1,521 (1,409- 1,736)	1,259 (1,135 – 1,425) *	1,228 (1,084 – 1,408) *	<0,001
T12-L1	Anisotropia fracionada	0,433 (0,382 – 0,523)	0,482 (0,399-0,547)	0,545 (0,508 – 0,621) *	0,015
	Difusividade média	1,140 (1,064-1,230)	0,963 (0,892-1,166) &	1,116 (0,921 – 1,349)	0,037

[∞]Devido aos artefatos, as imagens só foram analisadas em 26 dos 28 pacientes com MAH.

DTI – Imageamento por tensor de difusão

MAH – Mielopatia associada ao HTLV-1

Valores apresentados como mediana (intervalo interquartil)

O nível de significância para a diferença entre MAH vs. portadores e vs. soronegativos é $p \leq 0,01$ (*) ou $p 0,03$ (&), pós-teste de Dunn.

^a Teste Kruskal-Wallis

Os valores da anisotropia fracionada na medula torácica foram reduzidos no grupo MAH juntamente com valores de difusividade média consideravelmente elevados tanto na comparação entre os três grupos ($p < 0,001$, Teste Kruskal-Wallis) quando relativo à avaliação versus portadores e versus soronegativos ($p < 0,01$, pós-teste de Dunn). Ao nível da medula lombar, foram evidenciados achados similares aos encontrados na medula torácica, exceto na subanálise onde foi observada uma diferença significativa da anisotropia fracionada quando comparado portadores de MAH e soronegativos. Os parâmetros da medula espinhal torácica e lombar não diferiram significativamente entre portadores de HTLV-1 e indivíduos soronegativos.

Acurácia dos parâmetros DTI e índice torácico

A análise da curva ROC da anisotropia fracionada, da difusividade média e do índice torácico é apresentado na figura 7.

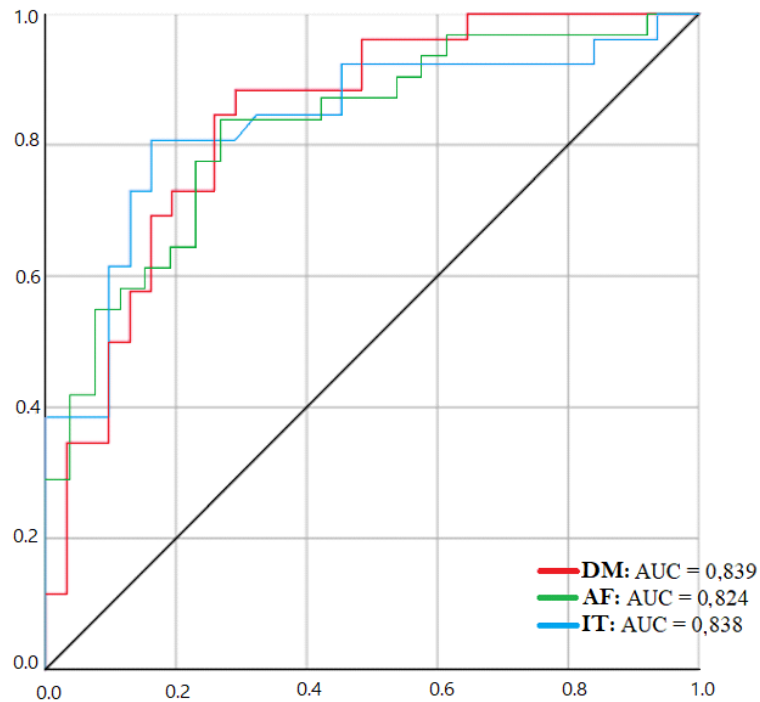


Figura 7. Análise da curva ROC da anisotropia fracionada, difusividade média e índice torácico em 31 portadores de HTLV-1 e 26 indivíduos com MAH no nível vertebral T5. Anisotropia fracionada: área abaixo da curva: 0,824 (IC95%: 0,716-0,932), corte ideal de 0,545, sensibilidade de 83,9% e 73,1% de especificidade no corte. Difusividade média: área abaixo da curva: 0,839 (IC95%: 0,736-0,942), corte ideal: 1,344, com sensibilidade de 74,2% e 84,6% de especificidade no corte. Índice torácico: área abaixo da curva: 0,838 (IC95%: 0,728-0,949), corte ideal 2,48, sensibilidade de 84,4% e 80,8% de especificidade no corte.

Análise da curva ROC utilizando um valor de corte de anisotropia fracionada de 0,545 no quinto nível vertebral torácico discriminou com sucesso indivíduos com MAH com 83,9% de sensibilidade, enquanto a taxa de detecção de pacientes falsos MAH (1-especificidade) foi de 26,9% (AUC 0,824; IC 95%: 0,716-0,932). O valor de corte ideal estabelecido para difusividade média foi de 1,344 mm²/s, proporcionando sensibilidade de 74,2% e especificidade de 84,6% quanto à detecção de pacientes com MAH (AUC 0,839; IC95%: 0,736-0,942). A análise da curva ROC também demonstrou a capacidade do índice torácico de discriminar portadores de HTLV-1 e pacientes com MAH utilizando um valor de corte de 2,48 (AUC 0,838; IC 95%: 0,728-0,949), alcançando 84,4% de sensibilidade e 80,8% de especificidade. Não foram encontrados parâmetros da medula espinhal lombar adequados para discriminar os grupos infectados pelo HTLV-1. A taxa de pacientes com MAH corretamente classificada usando valores de difusividade média (\geq corte) foi de 84,6% (22/26) em comparação com 73% (19/26) utilizando a anisotropia fracionada. Além disso, a taxa de identificação de falsa MAH (portadores com índice torácico \geq , ou valor de anisotropia fracionada \leq corte) foi de 18,7% (Tabela 4).

Tabela 4. Achados de Ressonância Magnética em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 e Soronegativos, estratificados pelos Valores de Corte dos Parâmetros DTI e do Índice Torácico.

	MAH N = 26* (%)	Portadores N = 31 (%)	Soronegativos N = 11 n (%)
Atrofia medular** presente	N = 14	N = 0	N = 0
Índice torácico $\geq 2,48$	14 (100)	0	0
Anisotropia fracionada (T5) $\leq 0,545$	14 (100)	0	0
Difusividade média (T5) $\geq 1,3445 \times 10^{-3}$ mm ² /s	13 (92,8)	0	0
Medula normal**	N = 12	N = 31	N = 11
Índice torácico $\geq 2,48$	8 (66,6)	6 (18,7)	1 (9)
Anisotropia fracionada (T5) $\leq 0,545$	5 (41,6)	6 (18,7)	2 (18,2)
Difusividade média (T5) $\geq 1,3445 \times 10^{-3}$ mm ² /s	9 (75)	9 (28,1)	3 (27,2)

***Devido aos artefatos, as imagens só foram analisadas em 26 dos 28 pacientes com MAH.**
**** Na inspeção**

Relação entre medidas de volume da medula, parâmetros DTI e gravidade da mielopatia

Os pacientes do grupo MAH foram avaliados por dois escores de incapacidade clínica, a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) e escore de incapacidade motora de Osame (OMDS), com escores de 5,5 (4-6,5) e 5 (3-6,75), respectivamente, expressos em mediana (intervalo interquartil). O coeficiente de correlação de Spearman e sua significância foi utilizado para avaliar a correlação dos escores citados e os parâmetros de ressonância magnética (figuras 8 e 9) nos indivíduos infectados pelo HTLV-1.

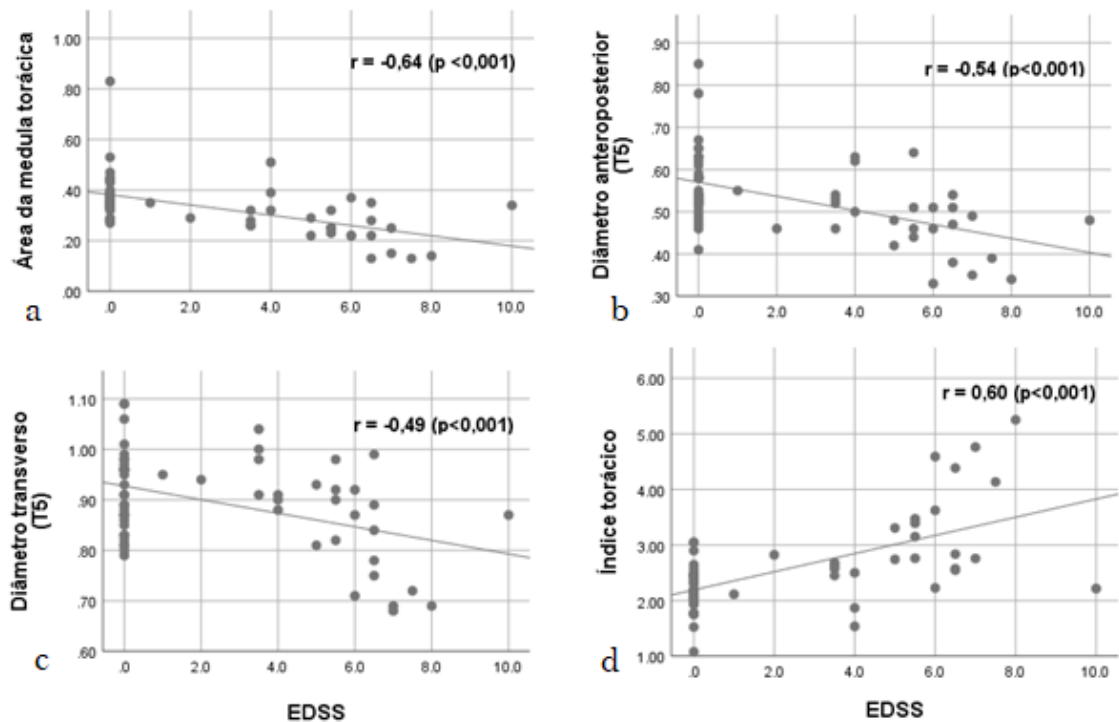


Figura 8. Correlações entre os achados de imagem e a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) em portadores e com mielopatia associada ao HTLV-1 no nível vertebral de T5

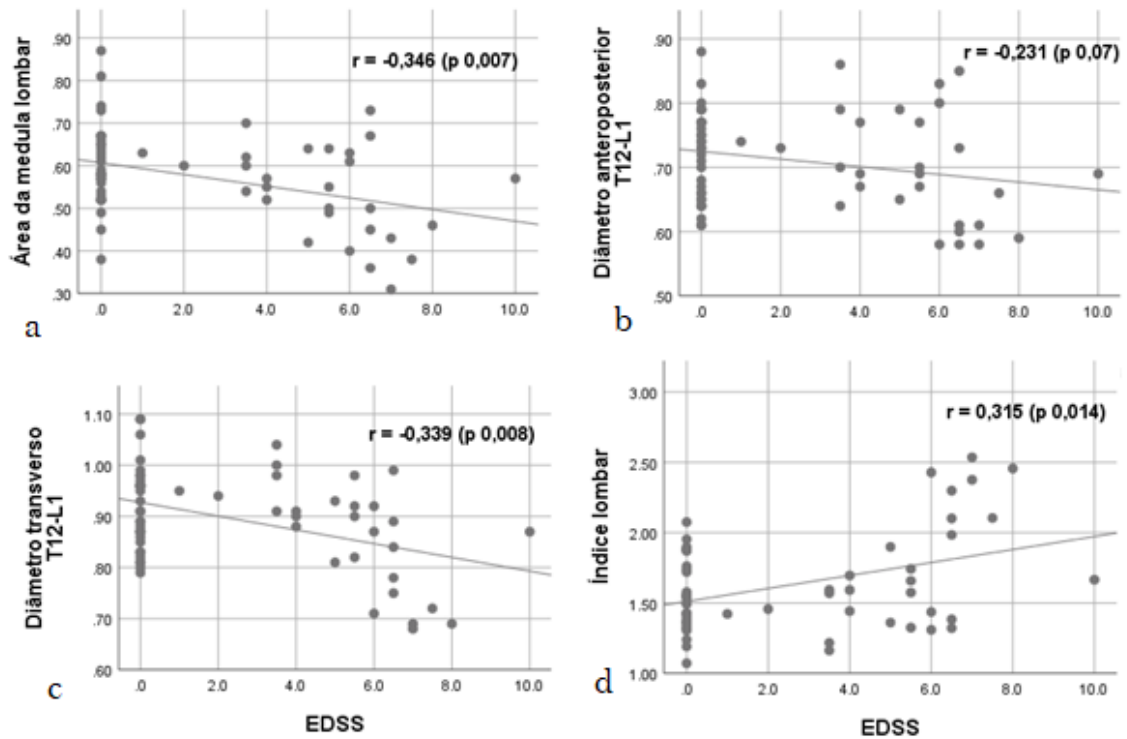


Figura 9. Correlações entre os achados de imagem e a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 no nível vertebral de T12-L1.

No quinto nível vertebral torácico, o escore de EDSS apresentou uma correlação média com a área medular, índice torácico e com o diâmetro anteroposterior e transversal. No nível vertebral de T12-L1, o escore de EDSS foi fracamente correlacionado com a área da medula lombar, diâmetro transversal, além do índice lombar. As correlações entre os achados de imagem e o escore OMDS em portadores e indivíduos com MAH no nível vertebral de T5 são apresentados na figura 10.

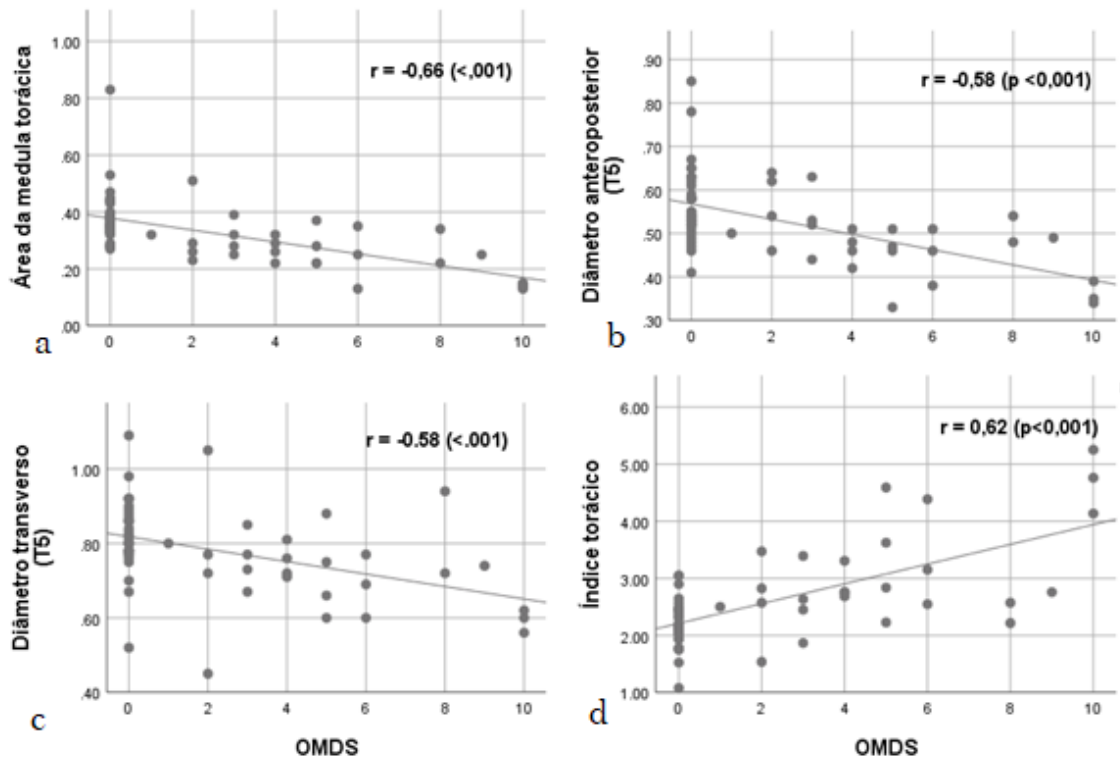


Figura 10. Correlações entre os achados de imagem e a escala OMDS em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 definida no nível vertebral de T5.

Na topografia da medula torácica, o escore de OMDS foi moderadamente correlacionado com a área medular, o diâmetro anteroposterior e transverso, além do índice torácico. As correlações entre os achados de imagem e o escore OMDS no nível vertebral de T12-L1 são apresentados na figura 11.

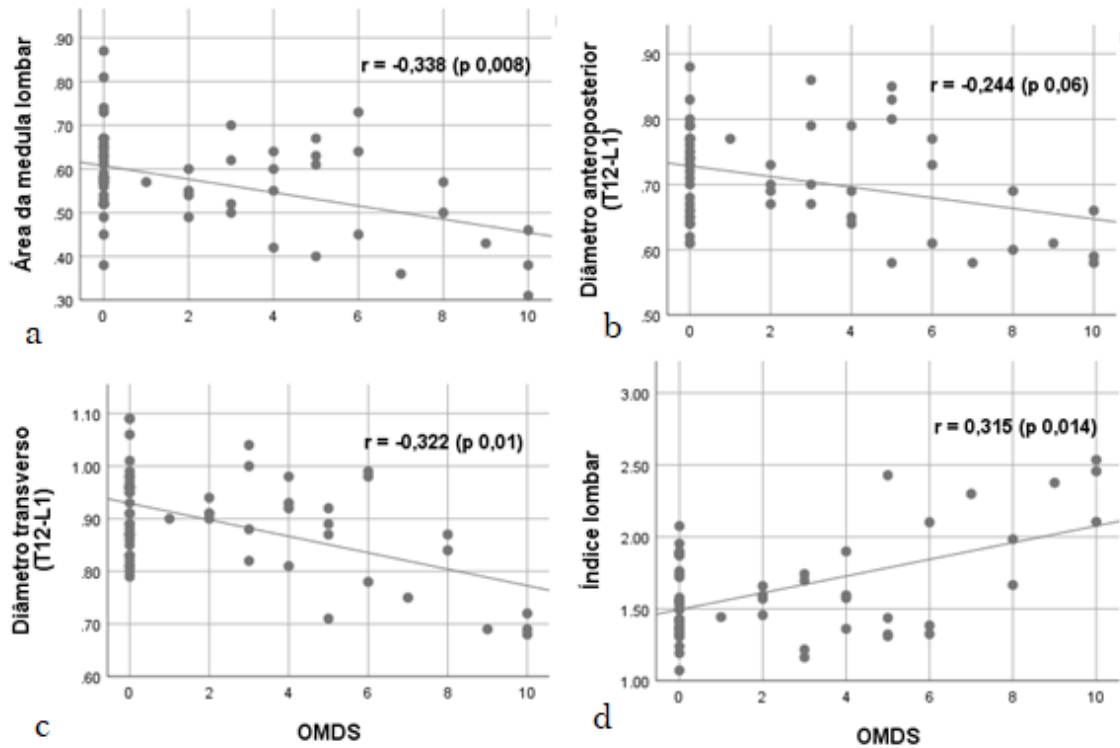


Figura 11. Correlações entre os achados de imagem e a escala OMDS em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 definida no nível vertebral de T12-L1.

Observou-se correlação positiva entre o escore da escala OMDS e índice torácico, enquanto o primeiro correlacionou-se negativamente com parâmetros de área, o diâmetro transverso e o diâmetro anteroposterior, entretanto se mostraram extremamente fracas. As correlações entre as escalas de incapacidade e os parâmetros DTI são mostrados na figura 12 e 13.

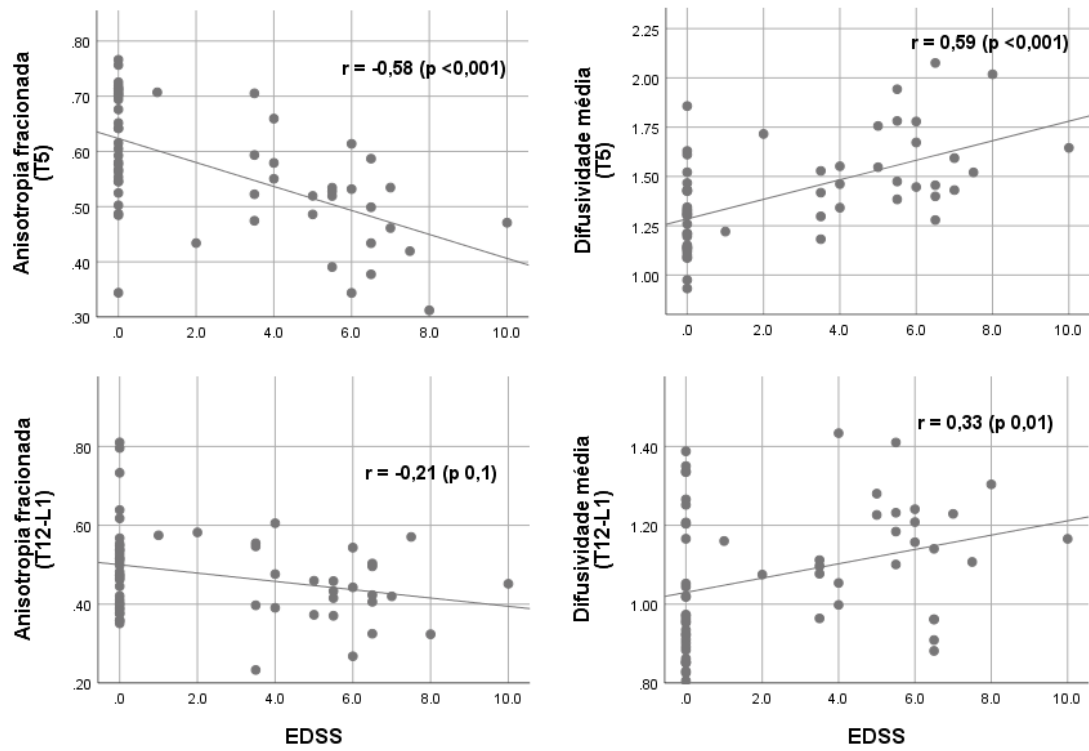


Figura 12. Correlações entre os parâmetros DTI e a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 no nível vertebral de T5 e T12-L1.

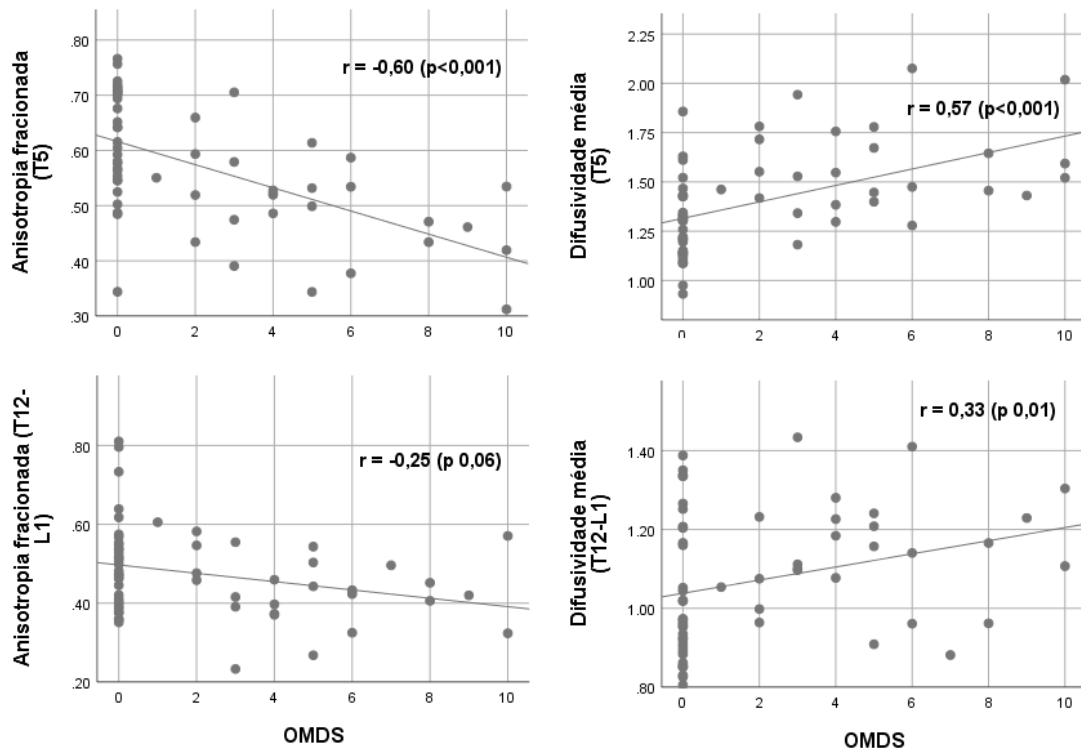


Figura 13. Correlações entre os parâmetros DTI e a escala OMDS em portadores e indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1 no nível vertebral de T5 e T12-L1.

No quinto nível vertebral torácico, os escores de EDSS e OMDS foram moderadamente correlacionados com a anisotropia fracionada e difusividade média, fato não observado ao nível vertebral de T12-L1.

VII. DISCUSSÃO

Os indivíduos com MAH definida e portadores de HTLV-1 envolvidos no presente estudo apresentaram perfis demográficos e epidemiológicos semelhantes. A carga proviral foi elevada em pacientes com MAH em comparação aos carreadores de HTLV-1, como esperado, já que o desenvolvimento de MAH tem sido associada ao aumento da carga proviral HTLV-1 e ao sexo feminino (GRASSI et al., 2011; KRÄMER et al., 1995; MURPHY et al., 1991; OLINDO et al., 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021), o que explica a maior proporção indivíduos do sexo feminino no grupo de MAH definida.

A atrofia é o achado mais comum e não específico observado na ressonância magnética da medula espinhal torácica nos indivíduos com diagnóstico de mielopatia associada ao HTLV-1 (ROMANELLI et al., 2018). Estudos prévios com tamanho amostral variando de 5 a 13 indivíduos identificam uma frequência inconsistente de atrofia medular à inspeção, variando de 34,2% a 100% dos sujeitos avaliados (EVANGELOU; MASSOUD; JACOBSON, 2014; HOWARD; LI; OGER, 2003; VILCHEZ et al., 2014; YAMAMOTO et al., 2009; YUKITAKE et al., 2008), que pode ser justificado pelo tempo diferente de doença entre os indivíduos e interpretação subjetiva pelo radiologista. Outros achados como edema ou hipersinal, não detectados no presente estudo, são descritos em uma pequena parcela dos indivíduos com MAH definida (FERRAZ et al., 1997; HOWARD; LI; OGER, 2003; MELO et al., 1993; TANIGUCHI et al., 2017; YAMAMOTO et al., 2009; YUKITAKE et al., 2008) e pode estar relacionado a variação no tempo de instalação da doença entre indivíduos avaliados. Na inspeção, a atrofia da medula espinhal torácica foi observada em 53,6% dos pacientes com MAH definida aqui avaliados, o que está de acordo com achados anteriores (HOWARD; LI; OGER, 2003; MELO et al., 1993; YUKITAKE et al., 2008) e ratifica a baixa sensibilidade da inspeção visual isolada na avaliação desses indivíduos.

A área da medula torácica, bem como os diâmetros anteroposterior e transversos medidos ao nível vertebral de T5, foram inferiores no grupo de pacientes com MAH em comparação com portadores de HTLV-1 e indivíduos soronegativos, o que pode inferir a presença de atrofia medular, entretanto ainda não existe um padrão de medidas definido e elas não são usualmente descritas nos laudos de ressonância magnética convencional. Diferente do observado ao nível de T5, as medidas do diâmetro ao nível de T12-L1 não evidenciaram diferenças significativas de diâmetro, exceto quando foi comparada a área da medula lombar nos indivíduos com mielopatia definida com as observadas em portadores. Quando comparados indivíduos soronegativos e portadores não foram encontrados achados expressivos, o que pode estar relacionado a detecção de atrofia geralmente anos após o início da doença (BAGNATO et al., 2005). A documentação de uma redução de volume da medula a nível de T5 vai de encontro aos estudos que mostram que o dano neuropatológico é principalmente documentado no segmento torácico na direção anteroposterior (AYE et al., 2000; CARTIER et al., 1997; IWASAKI, 1990; IZUMO, 2010; MATSUURA et al., 2015; TANIGUCHI et al., 2017; YOSHIOKA et al., 1993). No presente estudo foi observado uma maior sensibilidade do índice torácico quando comparada à categorização binária da atrofia pelo radiologista o que reflete uma menor discriminação e precisão da inspeção visual isolada.

Embora a ressonância magnética convencional possa detectar anormalidades como atrofia, edema ou hipersinal medular na MAH definida, esses achados a avaliação subjetiva geralmente só são detectados em um percentual pequeno dos pacientes com mielopatia. Nesse contexto, uma técnica mais sensível é necessária para investigar o envolvimento da medula espinhal em indivíduos que não apresentam doença clínica, bem como determinar se a lesão medular detectável na imagem se correlaciona com a duração e a gravidade da doença.

A imagem por tensor de difusão (DTI) é uma técnica relativamente nova de imagem por ressonância magnética que tem sido usada principalmente para avaliar alterações microestruturais no sistema nervoso central (SNC) (ACOSTA-CABRONERO et al., 2010; TAE et al., 2018). As métricas de DTI baseiam-se em medições da difusividade tridimensional da água, que por sua natureza, se dá em uma direção predominantemente paralela devido a arquitetura axonal da substância branca do SNC (LI et al., 2017; VEDANTAM et al., 2013), já as membranas celulares parecem limitar a difusão perpendicular às fibras do que pelas bainhas de mielina (BEAULIEU, 2002). Processos patológicos afetando a microestrutura do tecido do SNC, como por exemplo, a perda difusa de mielina e axônios como o evidenciado por estudos neuropatológicos em pacientes com MAH definida, alteram a anisotropia da difusão de água (IZUMO, 2010; LI et al., 2017; PATZIG et al., 2019). Embora um estudo anterior tenha documentado anormalidades da anisotropia fracionada em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 (VILCHEZ et al., 2014), a sensibilidade dos parâmetros de imagem por tensor de difusão no diagnóstico de MAH definida não foi determinada até o momento.

Na medula espinhal, a lesão crônica e a mielite inflamatória são caracterizadas pela diminuição dos valores da anisotropia fracionada na região das imagens ponderadas por T2, com aumento dos valores da anisotropia fracionada observados nos limites da lesão (ELLINGSON et al., 2008; RENOUX et al., 2006). Em 2014, Vilchez e colaboradores, avaliaram pela inspeção a ressonância magnética da medula cervical e da coluna torácica e investigaram os parâmetros DTI na avaliação de dez pacientes com MAH definida e onze portadores de HTLV-1, além de um grupo controle composto por dezoito indivíduos soronegativos. Esses autores identificaram que os pacientes com MAH definida, quando comparados aos portadores e voluntários, apresentaram uma redução da anisotropia fracionada nos tratos dorsais que correlacionaram com o

comprometimento clínico, avaliado pela escala de classificação neurológica do trauma raquimedular da Associação Americana do Trauma Raquimedular (ASIA). Foi também documentado uma elevação da difusividade média nos tratos ventrais, mas esse achado não foi correlacionado com a gravidade da doença.

No presente estudo, os indivíduos com MAH definida apresentaram uma diminuição da anisotropia fracionada e aumento dos valores da difusividade média na coluna torácica em comparação com portadores e voluntários soronegativos. Os valores de anisotropia fracionada reduzidos podem estar relacionados à redução de quantidades de água extracelular devido a edema citotóxico, regeneração de aglomerados axonais ou infiltração celular por células inflamatórias (RENOUX et al., 2006). O aumento dos valores da difusividade média podem estar relacionado a espaços extracelulares maiores (devido à perda axonal e neuronal) em combinação com atrofia da medula espinhal (AGOSTA et al., 2007; ELLINGSON et al., 2008).

A principal característica patológica da MAH é a presença de inflamação crônica com infiltração de linfócitos T citotóxicos e degeneração difusa de mielina e axônios, notadamente no cordão torácico (IZUMO, 2010; UMEHARA et al., 1994b). O padrão de anisotropia fracionada e difusividade média encontradas em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1 é semelhante ao observado em outras mielopatias infecciosas ou inflamatórias como esclerose múltipla, mas podem ajudar a excluir outros distúrbios neurológicos da medula espinhal como lesão aguda devido à compressão e a mielopatia isquêmica (LI et al., 2017; OHGIYA et al., 2007; RENOUX et al., 2006). Quanto ao diagnóstico de MAH, as métricas de imagem por tensor de difusão parecem uma promissora ferramenta de diagnóstico suplementar, além do líquido e dos critérios clínicos.

A análise do desempenho desses parâmetros em detectar indivíduos com MAH definida, mostrou que a anisotropia fracionada ao nível de T5 tem uma maior

sensibilidade (83,9%) e a difusividade média uma maior especificidade (84,6%). Ademais, a fraca associação entre os resultados da ressonância magnética (RM) convencional e os achados clínicos indicam que a RM tem baixa sensibilidade para detectar anormalidades da medula espinhal (TAE et al., 2018) e os primeiros sinais de lesão medular secundários a infecção pelo HTLV-1 não observados na RM convencional podem ser detectáveis pelos parâmetros DTI. Os resultados atuais sugerem que o aumento da difusividade média e a diminuição da anisotropia fracionada no cordão torácico, pouco expressivos no cordão lombar, de pacientes com MAH podem refletir os danos à medula espinhal causados pela resposta inflamatória em indivíduos infectados pelo HTLV-1, caracterizados por perda axonal, desmielinização e infiltração inflamatória do parênquima, que se correlacionam precisamente com achados histológicos relatados anteriormente (AYE et al., 2000; CARTIER et al., 1997; IJICHI et al., 1993; IWASAKI, 1990; IZUMO, 2010; MATSUURA et al., 2015, 2016; UMEHARA et al., 1993; YOSHIOKA et al., 1993). Esses dados abrem perspectivas para que estudos em animais que examinem os parâmetros do tensor de difusão e histológicos correspondentes sejam necessários para confirmar ou refutar essa premissa.

A mielopatia associada ao HTLV-1 pode ser caracterizada por diferentes apresentações clínicas que irão diferir quanto ao grau de espasticidade, de fraqueza, associação de bexiga e intestino neurogênicos, de distúrbios sensoriais, incluindo dor crônica, e de disfunção sexual, com evidente impacto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (ANDRADE et al., 2013; CAIAFA et al., 2016; DE OLIVEIRA et al., 2023; MACÊDO et al., 2016; ROSADAS et al., 2020; SHUBLAQ; ORSINI; PUCCIONI-SOHLER, 2011). Em adição a necessidade de um método para o diagnóstico da mielopatia associada ao HTLV-1 é importante que sejam documentados parâmetros laboratoriais ou radiológicos que se relacionem com a gravidade da doença. A gravidade pode ser avaliada por escalas de incapacidade

como EDSS e OMDS, através do teste de caminhada de 6 minutos ou de 10 metros ou no *"Timed up and go"* (ARAUJO et al., 2021).

Em contraste com nossos achados, alguns trabalhos anteriores não demonstram relações claras entre os achados de atrofia medular na inspeção visual subjetiva da ressonância magnética e a gravidade da doença (TANIGUCHI et al., 2017; VILCHEZ et al., 2014; YUKITAKE et al., 2008), que pode ser justificado pelas diferenças entre os estudos quanto ao grau de incapacidade clínica e tempo de duração da doença. Um estudo realizado por Liu e colaboradores (2014) descreveu a correlação da atrofia da medula espinhal com o Índice Ambulatorial de Hauser, que avalia a capacidade de deambulação do paciente. Ademais, nossos resultados mostraram que os escores do EDSS e OMDS correlacionam-se com a área da medula espinhal, diâmetros anteroposterior e transversal e o índice torácico no 5º nível vertebral, com correlações fracas ao nível de T12-L1, que pode ser justificado pelo predomínio do dano medular ao nível torácico evidenciado em estudos neuropatológicos prévios (IZUMO, 2010; UMEHARA et al., 1994b).

Em relação aos parâmetros de DTI, a anisotropia fracionada e a difusividade média no cordão torácico se correlacionaram com a gravidade da doença, em contraste com os achados anteriores (VILCHEZ et al., 2014). Isso poderia ser explicado pelo baixo número de pacientes com MAH definida, bem como o uso da escala da Associação Americana de Lesões da Medula Espinhal para avaliar os efeitos da lesão medular. Ao contrário do EDSS, a escala ASIA não avalia a disfunção intestinal ou urinária.

O presente estudo tem algumas limitações. O número de controles soronegativos incluídos foi relativamente pequeno, ou seja, ao aumentar o número desses indivíduos, as diferenças nas medidas derivadas de DTI podem permitir documentar alterações nos portadores de HTLV-1, não documentadas em controles soronegativos. Além disso, indivíduos com provável MAH não foram

avaliados. Embora os pacientes com provável MAH não apresentem incapacidade motora, esses indivíduos devem ser avaliados em estudos futuros, uma vez que anormalidades nos valores dos parâmetros DTI foram diretamente correlacionadas com o escore na escala de EDSS; e na provável MAH o escore EDSS é maior ou igual a 2 (OLIVEIRA; CASTRO; CARVALHO, 2007).

Utilizamos um sistema de ressonância magnética 1,5T com bobina espinhal de 16 canais, que oferece qualidade de imagem inferior em comparação com sistemas 3.0T; os ROI foram definidos manualmente e a ponderação da difusão foi aplicada em 12 direções do gradiente, o que pode afetar a medição dos parâmetros DTI. Todavia, nossos resultados indicam que ambos os métodos (índice torácico e medidas derivadas de DTI) aqui avaliados podem ser aplicáveis no diagnóstico de MAH definida; no entanto, estudos adicionais envolvendo pacientes pareados por idade e um grupo controle maior são essenciais para aumentar o valor diagnóstico desses parâmetros. Os achados aqui apresentados mostram claramente que as métricas de imagem por tensor de difusão oferecem alta sensibilidade na detecção de danos na medula espinhal e deve ser considerado como ferramenta suplementar relevante na avaliação da mielopatia associada ao HTLV-1. Além disso, as correlações entre as medidas derivadas de DTI e os resultados da escala OMDS e EDSS corroboram ainda mais o potencial da anisotropia fracionada e da difusividade média como biomarcadores de gravidade da lesão medular em indivíduos infectados pelo HTLV-1 e o índice torácico mostrou-se uma ferramenta simples e útil no diagnóstico de MAH, proporcionando excelente acurácia (83%) para discriminar entre portadores de HTLV-1 e pacientes com MAH.

VIII. CONCLUSÃO

- A utilização do índice torácico detectou redução do volume torácico em 83% dos indivíduos, denotando uma maior discriminação e precisão do que a inspeção visual isolada por um radiologista e provou ser uma ferramenta simples e útil no diagnóstico de MAH.
- A diminuição da anisotropia fracionada e o aumento da difusividade média no cordão torácico de pacientes com MAH podem refletir perda axonal, desmielinização e infiltração inflamatória do parênquima, que se correlacionam com achados histológicos relatados anteriormente.
- As métricas de imagem por tensor de difusão oferecem uma alta sensibilidade na detecção de danos na medula espinhal e devem ser consideradas como ferramenta suplementar no diagnóstico relevante na avaliação da mielopatia associada ao HTLV-1.
- As correlações entre as medidas derivadas de DTI e as pontuações das escalas OMDS e EDSS corroboram ainda mais o potencial dos parâmetros DTI como biomarcadores da gravidade da lesão da medula espinhal em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

IX. SUMMARY

Objective. In the diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy (HAM), while magnetic resonance imaging (MRI) is essential to exclude other diseases, its power is limited regarding HAM diagnosis, as only 30% of affected patients present with spinal cord atrophy. Diffusion tensor imaging (DTI) may enable the detection of damage in the white matter microstructure. Here, we quantitatively assess spinal cord damage using DTI and evaluate conventional MRI parameters of the spinal cord in HTLV-1-infected individuals. **Methods.** This cross-sectional study involved 33 HTLV-1 carriers, 28 patients with definite-HAM, and 11 seronegative healthy subjects (HS). Region-of-interest (ROI)-based fractional anisotropy and mean diffusivity measurements were performed in the upper thoracic and lumbar regions of the spinal cord. Thoracic index was defined as $1/(\text{anteroposterior diameter} \times \text{transverse diameter})$ measured at the fifth 5th vertebral level. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine optimal cutoff fractional anisotropy, mean diffusivity, and thoracic index values. **Results.** Spinal cord atrophy was observed in 15 (53.6%) patients with definite-HAM. The area under the ROC curve in the thoracic spinal cord was 0.824 (95% CI, 0.716–0.932), 0.839 (95% CI: 0.736–0.942), and 0.838 (95% CI: 0.728–0.949) for FA, MD, and the thoracic index, respectively. Lower FA and higher MD values were observed in the definite-HAM group compared to HTLV-1 carriers and HS at the T5 vertebral level ($p < 0.01$). **Interpretation.** Complementary to conventional MRI, DTI analysis of the spinal cord and thoracic index determination can offer additional insight that may prove useful in the diagnosis of HAM.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA-CABRONERO, Julio; WILLIAMS, Guy B.; PENGAS, George; NESTOR, Peter J. Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease. **Brain**, [S. l.], v. 133, n. 2, p. 529–539, 2010. ISSN: 14602156. DOI: 10.1093/brain/awp257.

AFONSO, Philippe V.; CASSAR, Olivier; GESSAIN, Antoine. Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes. **Retrovirology**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 1–15, 2019. ISSN: 17424690. DOI: 10.1186/s12977-019-0504-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0504-z>.

AGOSTA, F.; ABSINTA, M.; SORMANI, M. P.; GHEZZI, A.; BERTOLOTTO, A.; MONTANARI, E.; COMI, G.; FILIPPI, M. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: A longitudinal diffusion tensor MRI study. **Brain**, [S. l.], v. 130, n. 8, p. 2211–2219, 2007. ISSN: 00068950. DOI: 10.1093/brain/awm110.

AMORIM, Camila F.; CARVALHO, Natália B.; NETO, José Abraão; SANTOS, Silvane B.; GRASSI, Maria Fernanda Rios; CARVALHO, Lucas P.; CARVALHO, Edgar M. The Role of NK Cells in the Control of Viral Infection in HTLV-1 Carriers. **Journal of immunology research**, [S. l.], v. 2019, p. 6574828, 2019. ISSN: 2314-7156. DOI: 10.1155/2019/6574828. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30944834>.

ANDO, Hitoshi et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. **Brain**, [S. l.], v. 136, n. 9, p. 2876–2887, 2013. ISSN: 14602156. ISBN: 1460-2156. DOI: 10.1093/brain/awt183.

ANDO, Yoshiya; MATSUMOTO, Y.; NAKANO, S.; SAITO, K.; KAKIMOTO, K.; TANIGAWA, T.; EKUNI, Y.; KAWA, M.; TOYAMA, T. Long-term follow up study of vertical HTLV-I infection in children breast-fed by seropositive mothers. **Journal**

of Infection, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 177–179, 2003. ISSN: 01634453. ISBN: 0163-4453 (Print). DOI: 10.1053/jinf.2002.1107.

ANDRADE, Rosana; TANAJURA, Davi; SANTANA, Deise; DOS SANTOS, Dislene; CARVALHO, Edgar M. Association between urinary symptoms and quality of life in HTLV-1 infected subjects without myelopathy. **International Braz J Urol**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 861–866, 2013. ISSN: 16775538. ISBN: 1677-5538 UL - http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382013000600861&nrm=iso. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.06.13.

ARAUJO, Abelardo et al. Management of HAM/TSP. **Neurology: Clinical Practice**, [S. l.], v. 0, p. 10.1212/CPJ.0000000000000832, 2021. ISSN: 2163-0402. ISBN: 0000000000000. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000832. Disponível em: <https://cp.neurology.org/lookup/doi/10.1212/CPJ.0000000000000832>.

ARAUJO, Abelardo Q. C.; WEDEMANN, Diego. HTLV-1 associated neurological complex. What is hidden below the water? **AIDS Reviews**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 211–217, 2019. ISSN: 16986997. DOI: 10.24875/AIDSRev.19000108.

ARAUJO, Abelardo QC; SILVA, Marcus Tullius T. The HTLV-1 neurological complex. **Lancet Neurology**, [S. l.], v. 5, n. 12, p. 1068–1076, 2006. ISSN: 14744422. ISBN: 1474-4422 (Print). DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70628-7.

ARAYA, Natsumi et al. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. **Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 124, n. 8, p. 3431–3442, 2014. ISSN: 0021-9738. DOI: 10.1172/JCI75250. Disponível em: <http://www.jci.org/articles/view/75250>.

ASSONE, Tatiane; PAIVA, Arthur; FONSECA, Luiz Augusto M.; CASSEB, Jorge. Genetic markers of the host in persons living with HTLV-1, HIV and HCV infections. **Viruses**, [S. l.], v. 8, n. 2, 2016. ISSN: 19994915. ISBN: 1999-4915. DOI: 10.3390/v8020038.

AYE, Moe Moe et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. **Acta Neuropathologica**, [S. l.], v. 100, n. 3, p. 245–252, 2000. ISSN: 00016322. DOI: 10.1007/s004019900170.

B. BLOK, D. Castro-Diaz; G. DEL POPOLO, J. GROEN, R. HAMID, G. KARSENTY, T.M. KESSLERIR), J. Pannek. **EAU Guidelines**. presented ed., Amsterdam. ISBN: 978-94-92671-16-5.

BAGNATO, Francesca et al. Conventional magnetic resonance imaging features in patients with tropical spastic paraparesis. **Journal of Neurovirology**, [S. l.], v. 11, n. 6, p. 525–534, 2005. ISSN: 1355-0284. DOI: 10.1080/13550280500385039. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1080/13550280500385039>.

BAILER, R. T.; LAZO, A.; HARISDANGKUL, V.; EHRLICH, G. D.; GRAY, L. S.; WHISLER, R. L.; BLAKESLEE, J. R. Lack of evidence for human T cell lymphotropic virus type I or II infection in patients with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, [S. l.], v. 21, n. 12, p. 2217–24, 1994. ISSN: 0315-162X. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7535355>.

BANGHAM, Charles R. M. Human T Cell Leukemia Virus Type 1: Persistence and Pathogenesis. **Annual review of immunology**, [S. l.], v. 36, n. November 2017, p. 43–71, 2018. ISSN: 1545-3278. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053222. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053222>.

BANGHAM, Charles R. M.; ARAUJO, Abelardo; YAMANO, Yoshihisa; TAYLOR, Graham P. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 1, n. August, p. 15012, 2015. ISSN: 2056-676X. ISBN: 2056-676X. DOI: 10.1038/nrdp.2015.12. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrdp201512>.

BEAULIEU, Christian. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous

system - a technical review. **NMR in Biomedicine**, [S. l.], v. 15, n. 7–8, p. 435–455, 2002. ISSN: 0952-3480. DOI: 10.1002/nbm.782. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.782>.

BISWAS, H. H. et al. Neurologic abnormalities in HTLV-I- and HTLV-II-infected individuals without overt myelopathy. **Neurology**, [S. l.], v. 73, n. 10, p. 781–9, 2009. ISSN: 1526-632X. ISBN: 1526-632X (Electronic)n0028-3878 (Linking). DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b6bba9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738173>.

BOSMA, Rachael L.; STROMAN, Patrick W. Characterization of DTI Indices in the Cervical, Thoracic, and Lumbar Spinal Cord in Healthy Humans. **Radiology Research and Practice**, [S. l.], v. 2012, p. 1–7, 2012. ISSN: 2090-1941. DOI: 10.1155/2012/143705.

BRILHA, Sara; ONG, Catherine W. M.; WEKSLER, Babette; ROMERO, Nacho; COURAUD, Pierre-Olivier; FRIEDLAND, Jon S. Matrix metalloproteinase-9 activity and a downregulated Hedgehog pathway impair blood-brain barrier function in an in vitro model of CNS tuberculosis. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 16031, 2017. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-017-16250-3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-16250-3>.

CAIAFA, Renata Costa; ORSINI, Marco; FELICIO, Lilian R.; PUCCIONI-SOHLER, Marzia. Muscular weakness represents the main limiting factor of walk, functional independence and quality of life of myelopathy patients associated to HTLV-1. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, [S. l.], v. 74, n. 4, p. 280–6, 2016. ISSN: 1678-4227. DOI: 10.1590/0004-282X20160019. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096999>.

CALATTINI, Sara; BETSEM, Edouard; BASSOT, Sylviane; CHEVALIER, Sébastien Alain; MAHIEUX, Renaud; FROMENT, Alain; GESSAIN, Antoine. New Strain of Human T Lymphotropic Virus (HTLV) Type 3 in a Pygmy from Cameroon with

Peculiar HTLV Serologic Results. **The Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 199, n. 4, p. 561–564, 2009. ISSN: 0022-1899. DOI: 10.1086/596206. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/596206>.

CALATTINI, Sara; CHEVALIER, Sébastien Alain; DUPREZ, Renan; BASSOT, Sylviane; FROMENT, Alain; MAHIEUX, Renaud; GESSAIN, Antoine. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, [S. l.], v. 2, p. 4–7, 2005. ISSN: 17424690. ISBN: 1742-4690 (Electronic)r1742-4690 (Linking). DOI: 10.1186/1742-4690-2-30.

CARNEIRO NETO, Jose Abraão et al. Onabotulinumtoxin type A improves lower urinary tract symptoms and quality of life in patients with human T cell lymphotropic virus type 1 associated overactive bladder. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 79–84, 2018. ISSN: 1678-4391. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.10.009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.10.009>.

CARNEIRO NETO, José Abraão; VITOR DE OLIVEIRA, Cássius José; FERRAZ, Sheila Nunes; GUERRA, Mariele; OLIVEIRA, Lívia Alves; PASSOS, Lúcia; CARVALHO, Edgar M.; ROCHA, Paulo Novis. Bladder dysfunction in human T cell lymphotropic virus infection: A prospective cohort study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. e0009772, 2022. ISSN: 1935-2735. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009772. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0009772>.

CARTIER, L. M.; CEA, J. G.; VERGARA, C.; ARAYA, F.; BORN, P. Clinical and neuropathological study of six patients with spastic paraparesis associated with HTLV-I: an axomyelinic degeneration of the central nervous system. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, [S. l.], v. 56, n. 4, p. 403–13, 1997. ISSN: 0022-3069. DOI: 10.1097/00005072-199704000-00009. Disponível

em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9100671>.

CARVALHO, Edgar M.; BACELLAR, Olívia; PORTO, Aurélia F.; BRAGA, Silvane; GALVÃO-CASTRO, Bernardo; NEVA, Franklin. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 1–6, 2001. ISSN: 1525-4135. DOI: 10.1097/00126334-200105010-00001. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-200105010-00001>.

CASKEY, Marina F. et al. Clinical Manifestations Associated with HTLV Type I Infection: A Cross-Sectional Study. **Aids**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 365–371, 2008. ISSN: 0889-2229. ISBN: 0889-2229 (Print)r0889-2229 (Linking). DOI: 10.1089/aid.2006.0140.Clinical.

CASTRO, N.; OLIVEIRA, P.; FREITAS, D.; RODRIGUES, W.; MUNIZ, A.; CARVALHO, E. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. **International Journal of Impotence Research**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 364–369, 2005. ISSN: 0955-9930. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901335. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/3901335>.

CASTRO, Néviton M.; RODRIGUES, Waldyr; FREITAS, Daniel M.; MUNIZ, André; OLIVEIRA, Paulo; CARVALHO, Edgar M. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. **Urology**, [S. l.], v. 69, n. 5, p. 813–8, 2007. ISSN: 1527-9995. DOI: 10.1016/j.urology.2007.01.052. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429507001161>.

CGIST/DCCI/SVS; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico: Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil**. 48. ed., Brasília/DF. ISBN: 2358-9450. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins->

epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_48.pdf/view.

CHAVES, Daniel Gonçalves; SALES, Camila Campos; DE CÁSSIA GONÇALVES, Poliane; DA SILVA-MALTA, Maria Clara Fernandes; ROMANELLI, Luiz Cláudio; RIBAS, João Gabriel; DE FREITAS CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara; MARTINS, Marina Lobato. Plasmatic proinflammatory chemokines levels are tricky markers to monitoring HTLV-1 carriers. **Journal of Medical Virology**, [S. l.], v. 88, n. 8, p. 1438–1447, 2016. ISSN: 01466615. ISBN: 2891321006. DOI: 10.1002/jmv.24481. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.24481>.

COOK, Lucy B. M. et al. Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. **Retrovirology**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–9, 2016. ISSN: 17424690. DOI: 10.1186/s12977-015-0236-7.

COSTA, Davi Tanajura; SANTOS, André Luiz Muniz Alves Dos; CASTRO, Néviton Matos De; SIQUEIRA, Isadora Cristina De; CARVALHO FILHO, Edgar Marcelino De; GLESBY, Marshall Jay. Neurological symptoms and signs in HTLV-1 patients with overactive bladder syndrome. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 70, n. 4, p. 252–256, 2012. DOI: 10.1590/s0004-282x2012000400005.

CRUICKSHANK, E. K. A neuropathic syndrome of uncertain origin: review of 100 cases. **The West Indian medical journal**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 147–58, 1956. ISSN: 00433144. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2014.04.032.

CUI, Jiao-Long; LI, Xiang; CHAN, Tin-Yan; MAK, Kin-Cheung; LUK, Keith Dip-Kei; HU, Yong. Quantitative assessment of column-specific degeneration in cervical spondylotic myelopathy based on diffusion tensor tractography. **European Spine Journal**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 41–47, 2015. ISSN: 0940-6719. ISBN: 0940-6719. DOI: 10.1007/s00586-014-3522-5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00586-014-3522-5>.

CZERNICKI, Tomasz; MAJ, Edyta; PODGÓRSKA, Anna; KUNERT, Przemysław;

PROKOPIENKO, Marek; NOWAK, Arkadiusz; CIESZANOWSKI, Andrzej; MARCHEL, Andrzej. Diffusion tensor tractography of pyramidal tracts in patients with brainstem and intramedullary spinal cord tumors: Relationship with motor deficits and intraoperative MEP changes. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 715–723, 2017. ISSN: 15222586. ISBN: 1522-2586. DOI: 10.1002/jmri.25578.

DCCI/SVS/MS. **Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV**. Brasília/DF. 104p p. ISBN: 978-65-5993-116-3.

DE CASTRO-COSTA, Carlos M. et al. Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I- Associated Myelopathy (HAM/TSP). **AIDS Research and Human Retroviruses**, [S. l.], v. 22, n. 10, p. 931–935, 2006. ISSN: 08892229. ISBN: 0889-2229. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2006.22.931>.

DE MENDOZA, Carmen et al. HTLV-1 infection in solid organ transplant donors and recipients in Spain. **BMC Infectious Diseases**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–5, 2019. ISSN: 14712334. DOI: 10.1186/s12879-019-4346-z.

DE OLIVEIRA, Cassius José Vitor; CARNEIRO NETO, José Abraão; ANDRADE, Rosana C. P.; DE LA GLÓRIA ORGE, Maria; LIBERATO DE MATOS, Sheila Nunes F.; ROCHA, Paulo Novis; MARCELINO DE CARVALHO FILHO, Edgar. Hormonal and Psychogenic Risk Factors for Erectile Dysfunction in Men with HTLV-1. **The Journal of Sexual Medicine**, [S. l.], v. 16, n. 11, p. 1763–1768, 2019. ISSN: 1743-6109. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.07.028. Disponível em: <https://academic.oup.com/jsm/article/16/11/1763/6980635>.

DE OLIVEIRA, Cassius José Vitor; NETO, José Abraão Carneiro; ANDRADE, Rosana C. P.; ROCHA, Paulo Novis; DE CARVALHO FILHO, Edgar Marcelino. Risk Factors for Erectile Dysfunction in Men With HTLV-1. **The journal of sexual medicine**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. 1195–1200, 2017. ISSN: 1743-6109. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.08.001. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.08.001>.

DE OLIVEIRA, Cassius J. V; NETO, José Abraão Carneiro; LIBERATO DE MATOS, Sheila N. F.; OLIVEIRA, Paulo; TANNUS, Matheus; CASTRO, Néviton; ROCHA, Paulo N.; CARVALHO, Edgar M. Evolution of erectile dysfunction in individuals infected with human T-lymphotropic virus 1: a prospective cohort study. **The Journal of Sexual Medicine**, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 269–276, 2023. ISSN: 1743-6095. DOI: 10.1093/jsxmed/qdac050. Disponível em: <https://academic.oup.com/jsm/article/20/3/269/7030631>.

DIMOU, S.; BATTISTI, R. A.; HERMENS, D. F.; LAGOPOULOS, J. A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging modalities used in presurgical planning of brain tumour resection. **Neurosurgical Review**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 205–214, 2013. ISSN: 03445607. DOI: 10.1007/s10143-012-0436-8.

DOURADO, Inês; ALCANTARA, Luiz C. J.; BARRETO, Maurício L.; DA GLORIA TEIXEIRA, Maria; GALVÃO-CASTRO, Bernardo. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, [S. l.], v. 34, n. 5, p. 527–31, 2003. ISSN: 1525-4135. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657765>.

DUCREUX, D.; LEPEINTRE, J. F.; FILLARD, P.; LOUREIRO, C.; TADIÉ, M.; LASJAUNIAS, P. MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in 5 spinal cord astrocytomas. **AJNR. American journal of neuroradiology**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 214–6, 2006. ISSN: 0195-6108. DOI: 10.1016/j.jns.2013.07.1941. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71189505>.

DUCREUX, Denis; FILLARD, Pierre; FACON, David; OZANNE, Augustin; LEPEINTRE, Jean François; RENOUX, Jerome; TADIÉ, Marc; LASJAUNIAS, Pierre. Diffusion

Tensor Magnetic Resonance Imaging and Fiber Tracking in Spinal Cord Lesions: Current and Future Indications. **Neuroimaging Clinics of North America**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 137–147, 2007. ISSN: 10525149. ISBN: 1052-5149 (Print)r1052-5149 (Linking). DOI: 10.1016/j.nic.2006.11.005.

EL MAATI, Amal Amin A.; CHALABI, Nivine. Diffusion tensor tractography as a supplementary tool to conventional MRI for evaluating patients with myelopathy. **Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 1223–1231, 2014. ISSN: 20904762. DOI: 10.1016/j.ejrn.2014.08.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrn.2014.08.004>.

ELLINGSON, B. M.; ULMER, J. L.; KURPAD, S. N.; SCHMIT, Brian D. Diffusion tensor MR imaging in chronic spinal cord injury. **American Journal of Neuroradiology**, [S. l.], v. 29, n. 10, p. 1976–1982, 2008. ISSN: 01956108. DOI: 10.3174/ajnr.A1272.

ENOSE-AKAHATA, Yoshimi; VELLUCCI, Ashley; JACOBSON, Steven. Role of HTLV-1 Tax and HBZ in the pathogenesis of HAM/TSP. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 8, n. DEC, p. 1–10, 2017. ISSN: 1664302X. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02563.

EVANGELOU, Iordanis E.; MASSOUD, Raya; JACOBSON, Steven. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Semiautomatic Quantification of Spinal Cord Atrophy from 3-Dimensional MR Images. **Journal of Neuroimaging**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 74–78, 2014. ISSN: 10512284. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2011.00648.x. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22303896>.

FERRAZ-CHAOUI, Ana Karina; ATTA, Ajax Mercês; ATTA, Maria Luiza Sousa; GALVÃO-CASTRO, Bernardo; SANTIAGO, Mittermayer B. Study of autoantibodies in patients with keratoconjunctivitis sicca infected by the human T cell lymphotropic virus type 1. **Rheumatology international**, [S. l.], v. 30, n. 6, p. 775–8, 2010. ISSN: 1437-160X. ISBN: 1437-160X (Electronic)r0172-8172 (Linking). DOI: 10.1007/s00296-009-1066-5. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639323>.

FERRAZ, Ana Claudia; GABBAI, Alberto Alain; ABDALA, Nitamar; NOGUEIRA, Roberto Gomes. Ressonância magnética na mielopatia associada ao HTLV-I: Leucoencefalopatia e atrofia medular. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 55, n. 4, p. 728–736, 1997. ISSN: 0004-282X. DOI: 10.1590/S0004-282X1997000500008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1997000500008&lng=pt&tlng=pt.

FERRAZ, Sheila N.; COSTA, Gabriela F.; CARNEIRO NETO, José Abraão; HEBERT, Thiago; DE OLIVEIRA, Cassius J. V.; GUERRA, Mariele; OLIVEIRA, Lívia M. A.; CARVALHO, Edgar M. Neurologic, clinical, and immunologic features in a cohort of HTLV-1 carriers with high proviral loads. **Journal of NeuroVirology**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 520–529, 2020. ISSN: 1355-0284. DOI: 10.1007/s13365-020-00847-y. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13365-020-00847-y>.

FERREIRA, A. S.; COSTA, C. M. D.; DANTAS, I. K. D.; SANTOS, T. D. T.; COSTA, S. B. D.; CAMARA, C. C.; ORIA, R. B.; GONDIM, F. D. A. Polymyositis in childhood as clinical manifestation associated with HTLV-1. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 962–964, 2010. ISSN: 1678-4227. ISBN: 0004-282X. DOI: 10.1590/s0004-282x2010000600025.

FEUER, Gerold; GREEN, Patrick L. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. **Oncogene**, [S. l.], v. 24, n. 39, p. 5996–6004, 2005. ISSN: 0950-9232. ISBN: 6176321972. DOI: 10.1038/sj.onc.1208971. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/1208971>.

FREITAS, Nicole Lardini et al. Lessons from the Cerebrospinal Fluid Analysis of HTLV-1-Infected Individuals: Biomarkers of Inflammation for HAM/TSP Development. **Viruses**, [S. l.], v. 14, n. 10, 2022. ISSN: 19994915. DOI:

10.3390/v14102146.

FUKUI, Yusuke et al. Detecting spinal pyramidal tract of amyotrophic lateral sclerosis patients with diffusion tensor tractography. **Neuroscience research**, [S. l.], v. 133, p. 58–63, 2018. ISSN: 1872-8111. ISBN: 8186235736. DOI: 10.1016/j.neures.2017.11.005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2017.11.005>.

FUTSCH, Nicolas; MAHIEUX, Renaud; DUTARTRE, Hélène. HTLV-1, the Other Pathogenic Yet Neglected Human Retrovirus: From Transmission to Therapeutic Treatment. **Viruses**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1–25, 2017. ISSN: 1999-4915. DOI: 10.3390/v10010001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267225>.

GESSAIN, A.; BARIN, F.; VERNANT, J. C.; GOUT, O.; MAURS, L.; CALENDER, A.; DE THÉ, G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 2, n. 8452, p. 407–10, 1985. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)92734-5. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673685927345>.

GESSAIN, A.; MAHIEUX, R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. **Revue Neurologique**, [S. l.], v. 168, n. 3, p. 257–269, 2012. ISSN: 00353787. ISBN: 0035-3787. DOI: 10.1016/j.neurol.2011.12.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.12.006>.

GESSAIN, Antoine; CASSAR, Olivier. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 3, n. NOV, p. 1–23, 2012. ISSN: 1664302X. ISBN: 1664-302X (Electronic)r1664-302X (Linking). DOI: 10.3389/fmicb.2012.00388.

GIRAUDON, P.; THOMASSET, N.; BERNARD, A.; VERRIER, B.; BELIN, M. F. Induction

of MMP9 (92 kDa Gelatinase) Activity and Expression of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 mRNA (TIMP-2) in Primitive Neuroectodermal Cells Infected with Retrovirus HTLV-I. **European Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 841–848, 1995. ISSN: 0953816X. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb01071.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.1995.tb01071.x>.

GOTUZZO, E. et al. Clinical Characteristics of Patients in Peru with Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1–Associated Tropical Spastic Paraparesis. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 39, n. 7, p. 939–944, 2004. ISSN: 1058-4838. ISBN: 1537-6591 (Electronic)r1058-4838 (Linking). DOI: 10.1086/423957. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/423957>.

GOUT, O. et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. **The New England journal of medicine**, [S. l.], v. 322, n. 6, p. 383–8, 1990. ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJM199002083220607. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2300089>.

GRASSI, Maria Fernanda Rios; OLAVARRIA, Viviana Nilla; KRUSCHEWSKY, Ramon de Almeida; MASCARENHAS, Rita Elizabeth; DOURADO, Inês; CORREIA, Luis C. L.; DE CASTRO-COSTA, Carlos Maurício; GALVÃO-CASTRO, Bernardo. Human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load of HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patients according to new diagnostic criteria of HAM/TSP. **Journal of Medical Virology**, [S. l.], v. 83, n. 7, p. 1269–1274, 2011. ISSN: 01466615. ISBN: 2891321006. DOI: 10.1002/jmv.22087. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.22087>.

GUERRA, Mariele et al. Local and systemic production of proinflammatory chemokines in the pathogenesis of HAM/TSP. **Cellular immunology**, [S. l.], v. 334, p. 70–77, 2018. ISSN: 1090-2163. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.09.009.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.09.009>.

GUERRA, Mariele; CARVALHO, Natália B.; SANTOS, Silvane; NASCIMENTO, Mauricio T.; SÁ, Renata; CARVALHO, Augusto M.; CARVALHO, Edgar M.; CARVALHO, Lucas P. TNF-induced metalloproteinase-9 production is associated with neurological manifestations in HTLV-1-infected individuals. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 13, 2022. ISSN: 1664-3224. DOI: 10.3389/fimmu.2022.954103. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.954103/full>.

GUERREIRO, J. B.; SANTOS, S. B.; MORGAN, D. J.; PORTO, A. F.; MUNIZ, A. L.; HO, J. L.; TEIXEIRA, A. L.; TEIXEIRA, M. M.; CARVALHO, E. M. Levels of serum chemokines discriminate clinical myelopathy associated with human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) disease from HTLV-1 carrier state. **Clinical and Experimental Immunology**, [S. l.], v. 145, n. 2, p. 296–301, 2006. ISSN: 00099104. ISBN: 0009-9104 (Print). DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03150.x.

HARRIS, Paul a.; TAYLOR, Robert; THIELKE, Robert; PAYNE, Jonathon; GONZALEZ, Nathaniel; CONDE, Jose G. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata driven methodology and workflow process for providing translational research informatic support. **Journal of Biomedical Informatics**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 377–81, 2009. ISSN: 1532-0480. ISBN: 1532-0480 (Electronic)n1532-0464 (Linking). DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.Research. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700030/>.

HENDRIX, Philipp; GRIESSENAUER, Christoph J.; COHEN-ADAD, Julien; RAJASEKARAN, Shanmuganathan; CAULEY, Keith A.; SHOJA, Mohammadali M.; PEZESHK, Parham; TUBBS, R. Shane. Spinal diffusion tensor imaging: A comprehensive review with emphasis on spinal cord anatomy and clinical applications. **Clinical Anatomy**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 88–95, 2015. ISSN: 08973806.

DOI: 10.1002/ca.22349. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ca.22349>.

HIGUCHI, Yusuke; YASUNAGA, Jun-ichirou; MITAGAMI, Yu; OHSHIMA, Koichi; MATSUOKA, Masao. HTLV-1 Dysregulates IL-6 and IL-10-JAK/STAT Signaling and Induces Leukemia/Lymphoma of Mature CD4+ T Cells with Regulatory T-Cell-like Signatures. **Blood**, [S. l.], v. 134, n. Supplement_1, p. 1516–1516, 2019. ISSN: 0006-4971. DOI: 10.1182/blood-2019-125546. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1516/427418/HTLV1-Dysregulates-IL6-and-IL10JAKSTAT-Signaling.

HISADA, Michie; MALONEY, Elizabeth M.; SAWADA, Takashi; MILEY, Wendell J.; PALMER, Paulette; HANCHARD, Barrie; GOEDERT, James J.; MANNNS, Angela. Virus markers associated with vertical transmission of human T lymphotropic virus type 1 in Jamaica. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 34, n. 12, p. 1551–1557, 2002. ISSN: 10584838. DOI: 10.1086/340537.

HOWARD, Andrew K.; LI, David K. B.; OGER, Joël. MRI contributes to the differentiation between MS and HTLV-I associated myelopathy in British Columbian coastal natives. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 41–8, 2003. ISSN: 0317-1671. DOI: 10.1017/s0317167100002420. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12619783>.

IJICHI, S. et al. An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I-infected individuals: A possible pathomechanism of HAM TSP. **Medical Hypotheses**, [S. l.], v. 41, n. 6, p. 542–547, 1993. ISSN: 03069877. ISBN: 0306-9877. DOI: 10.1016/0306-9877(93)90111-3.

IMAMURA, Akira; KITAGAWA, Toshihiro; YOSHITADA, Ohi; OSAME, Mitsuhiro. Clinical manifestation of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy. **Urologia Internationalis**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 149–153, 1991. ISSN: 14230399. DOI: 10.1159/000282121.

IWASAKI, Y. Pathology of chronic myelopathy associated with HTLV-I infection (HAM/TSP). **Journal of the neurological sciences**, [S. l.], v. 96, n. 1, p. 103–23, 1990. ISSN: 0022-510X. DOI: 10.1016/0022-510x(90)90060-z. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470342>.

IZUMO, Shuji. Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP): The 50th Anniversary of Japanese Society of Neuropathology. **Neuropathology**, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 480–485, 2010. ISSN: 09196544. ISBN: 1440-1789 (Electronic)n0919-6544 (Linking). DOI: 10.1111/j.1440-1789.2010.01135.x.

JEFFERY, K. J. M. et al. The Influence of HLA Class I Alleles and Heterozygosity on the Outcome of Human T Cell Lymphotropic Virus Type I Infection. **The Journal of Immunology**, [S. l.], v. 165, n. 12, p. 7278–7284, 2000. ISSN: 0022-1767. ISBN: 0022-1767 (Print). DOI: 10.4049/jimmunol.165.12.7278. Disponível em: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.165.12.7278>.

JONES, D. K.; SIMMONS, A.; WILLIAMS, S. C.; HORSFIELD, M. A. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. **Magnetic resonance in medicine**, [S. l.], v. 42, n. 1, p. 37–41, 1999. ISSN: 0740-3194. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10398948>.

JOON, Woo Lee; KYUNG, Seok Park; JAE, Hyoung Kim; CHOI, Ja Young; SUNG, Hwan Hong; PARK, Seong Ho; HEUNG, Sik Kang. Diffusion tensor imaging in idiopathic acute transverse myelitis. **American Journal of Roentgenology**, [S. l.], v. 191, n. 2, p. 52–57, 2008. ISSN: 0361803X. DOI: 10.2214/AJR.07.2800.

KALYANARAMAN, V. S.; SARNGADHARAN, M. G.; ROBERT-GUROFF, Marjorie; MIYOSHI, Isao; BLAYNEY, Douglas; GOLDE, David; GALLO, Robert C. A New Subtype of Human T-Cell Leukemia Virus (HTLV-II) Associated with a T-Cell Variant of Hairy Cell Leukemia. **Science**, [S. l.], v. 218, n. 4572, p. 571–573, 1982. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.6981847. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.6981847>.

KOYANAGI, Yoshio; ITOYAMA, Yasuto; NAKAMURA, Naomi; TAKAMATSU, Keita; KIRA, Jun-Ichi; IWAMASA, Teruo; GOTO, Ikuo; YAMAMOTO, Naoki. In Vivo Infection of Human T-Cell Leukemia Virus Type I in Non-T Cells. **Virology**, [S. l.], v. 196, n. 1, p. 25–33, 1993. ISSN: 00426822. DOI: 10.1006/viro.1993.1451. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0042682283714510>.

KRÄMER, Alexander et al. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. **American Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 142, n. 11, p. 1212–1220, 1995. ISSN: 00029262. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117580.

KURODA, Yasuo; FUJIYAMA, Fumino; NAGUMO, Fumio. Analysis of factors of relevance to rapid clinical progression in HTLV-I-associated myelopathy. **Journal of the Neurological Sciences**, [S. l.], v. 105, n. 1, p. 61–66, 1991. ISSN: 0022510X. ISBN: 0022-510X (Print). DOI: 10.1016/0022-510X(91)90119-R.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, [S. l.], v. 33, n. 11, p. 1444–1444, 1983. ISSN: 0028-3878. ISBN: 0028-3878 (Print). DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444. Disponível em: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.33.11.1444>.

LEVIN, Michael C. et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. **Nature medicine**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 509–13, 2002. ISSN: 1078-8956. DOI: 10.1038/nm0502-509. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11984596>.

LEZIN, A.; BUART, S.; SMADJA, D.; AKAOKA, H.; BOURDONNÉ, O.; PERRET-LIAUDET, A.; CÉSAIRE, R.; BELIN, M. F.; GIRAUDON, P. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3, Matrix Metalloproteinase 9, and Neopterin in the Cerebrospinal Fluid: Preferential Presence in HTLV Type I-Infected Neurologic Patients versus Healthy Virus Carriers. **AIDS Research and Human**

Retroviruses, [S. l.], v. 16, n. 10, p. 965–972, 2000. ISSN: 0889-2229. DOI: 10.1089/08892220050058380. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/08892220050058380>.

LI, Dan C.; MALCOLM, James G.; RINDLER, Rima S.; BAUM, Griffin R.; RAO, Avinash; KHURPAD, Shekar N.; AHMAD, Faiz U. The role of diffusion tensor imaging in spinal pathology: A review. **Neurology India**, [S. l.], v. 65, n. 5, p. 982–992, 2017. ISSN: 19984022. DOI: 10.4103/neuroindia.NI_198_17.

LIMA, Clara Mônica; SANTOS, Silvano; DOURADO, Adriana; CARVALHO, Natália B.; BITTENCOURT, Valéria; LESSA, Marcus Miranda; SIQUEIRA, Isadora; CARVALHO, Edgar M. Association of sicca syndrome with proviral load and proinflammatory cytokines in HTLV-1 infection. **Journal of Immunology Research**, [S. l.], v. 2016, p. 1–6, 2016. ISSN: 23147156. DOI: 10.1155/2016/8402059.

LIU, Winston; NAIR, Govind; VUOLO, Luisa; BAKSHI, Anshika; MASSOUD, Raya; REICH, Daniel S.; JACOBSON, Steven. In vivo imaging of spinal cord atrophy in neuroinflammatory diseases. **Annals of Neurology**, [S. l.], v. 76, n. 3, p. 370–378, 2014. ISSN: 03645134. ISBN: 0009-2665. DOI: 10.1002/ana.24213. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24213>.

MACÊDO, Maíra Carvalho; MOTA, Renata de Sousa; PATRÍCIO, Naiane Araújo; SANTOS, Ana Paula Campos Dos; MENDES, Selena Márcia Dubois; DIAS, Cristiane Maria Carvalho Costa; BAPTISTA, Abrahão Fontes; SÁ, Katia Nunes. Quality of life and pain multidimensional aspects in individuals with HTLV-1. **The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 494–8, 2016. ISSN: 1678-4391. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.05.010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27473890>.

MAHIEUX, R.; GESSAIN, Antoine. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: New members of the HTLV family. **Pathologie Biologie**, [S. l.], v. 57, n. 2, p. 161–

166, 2009. ISSN: 03698114. ISBN: 0369-8114 (Print)r0369-8114 (Linking). DOI: 10.1016/j.patbio.2008.02.015.

MAHIEUX, Renaud; GESSAIN, Antoine. [New human retroviruses: HTLV-3 and HTLV-4]. **Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial**, [S. l.], v. 65, n. 6, p. 525–8, 2005. ISSN: 0025-682X. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555510>.

MARTIN, Allan R. et al. Translating state-of-the-art spinal cord MRI techniques to clinical use: A systematic review of clinical studies utilizing DTI, MT, MWF, MRS, and fMRI. **NeuroImage: Clinical**, [S. l.], v. 10, p. 192–238, 2016 a. ISSN: 22131582. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.11.019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221315821530036X>.

MARTIN, Fabiola; FEDINA, Alexandra; YOUSHYA, Silva; TAYLOR, Graham P. 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**, [S. l.], v. 81, n. 12, p. 1336–1340, 2010. ISSN: 1468330X. ISBN: 0022-3050. DOI: 10.1136/jnnp.2009.191239.

MARTIN, Jessica L.; MALDONADO, José O.; MUELLER, Joachim D.; ZHANG, Wei; MANSKY, Louis M. Molecular studies of HTLV-1 replication: An update. **Viruses**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 1–22, 2016 b. ISSN: 19994915. ISBN: 1999-4915. DOI: 10.3390/v8020031.

MATSUURA, Eiji; NOZUMA, Satoshi; TASHIRO, Yuichi; KUBOTA, Ryuji; IZUMO, Shuji; TAKASHIMA, Hiroshi. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. **Journal of the neurological sciences**, [S. l.], v. 371, p. 112–116, 2016. ISSN: 1878-5883. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.030. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.030>.

MATSUURA, Eiji; YOSHIMURA, Akiko; NOZUMA, Satoshi; HIGUCHI, Itsuro; KUBOTA, Ryuji; TAKASHIMA, Hiroshi. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **BMC Neurology**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 1–6, 2015. ISSN: 14712377. ISBN: 1288301502. DOI: 10.1186/s12883-015-0275-7.

MATSUZAKI, T. et al. HTLV-1 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**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 228–234, 2001. ISSN: 13550284. ISBN: 1355-0284 (Print). DOI: 10.1080/13550280152403272.

MAUCLÈRE, Philippe; LE HESRAN, Jean Yves; MAHIEUX, Renaud; SALLA, Roger; MFOUPOUENDOUN, Jermie; ABADA, Emmanuel Tina; MILLAN, Jacques; DE THÉ, Guy; GESSAIN, Antoine. Demographic, ethnic, and geographic differences between human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I-seropositive carriers and persons with HTLV- I Gag-indeterminate western blots in Central Africa. **Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 176, n. 2, p. 505–509, 1997. ISSN: 00221899. DOI: 10.1086/514071.

MELO, Aílton; MOURA, Luciana; RIOS, Solana; MACHADO, Marcos; COSTA, Gersonita. Magnetic resonance imaging in HTLV-I associated myelopathy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 51, n. 3, p. 329–332, 1993. ISSN: 0004-282X. DOI: 10.1590/S0004-282X1993000300006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1993000300006&lng=en&tlng=en.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA GM/MS Nº 3.148, DE 6 DE FEVEREIRO DE 2024**DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Brasília/DF.

MIRANDA, Carolina et al. Prevalence and Risk Factors for Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV) in Blood Donors in Brazil—A 10-Year Study (2007–

2016). **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 9, n. March, p. 1–11, 2022. ISSN: 2296858X. DOI: 10.3389/fmed.2022.844265.

MONTGOMERY, R. D.; CRUICKSHANK, E. K.; ROBERTSON, W. B.; MCMENEMEY, W. H. CLINICAL AND PATHOLOGICAL OBSERVATIONS ON JAMAICAN NEUROPATHY; A REPORT ON 206 CASES. **Brain : a journal of neurology**, [S. l.], v. 87, n. September, p. 425–62, 1964. ISSN: 0006-8950. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/87.3.425>. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14215171>.

MOSELEY, M. E.; COHEN, Y.; KUCHARCZYK, J.; MINTOROVITCH, J.; ASGARI, H. S.; WENDLAND, M. F.; TSURUDA, J.; NORMAN, D. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. **Radiology**, [S. l.], v. 176, n. 2, p. 439–445, 1990. ISSN: 0033-8419. DOI: 10.1148/radiology.176.2.2367658. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.176.2.2367658>.

MURPHY, Edward; FIGUEROA, Peter; GIBBS, William N.; HOLDING-COBHAM, Marjorie; CRANSTON, Beverley; MALLEY, Karen; BODNER, Anne J.; ALEXANDER, Steve S.; BLATTNER, William A. Human t-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica: I. Demographic determinants. **American Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 133, n. 11, p. 1114–1124, 1991. ISSN: 00029262. ISBN: 0002-9262. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115824.

NAGAI, M. et al. 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**, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 586–93, 1998. ISSN: 1355-0284. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10065900>.

NAKAMURA, Tatsufumi. HAM/TSP Pathogenesis: The Transmigration Activity of HTLV-1-Infected T Cells into Tissues. **Pathogens**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 492, 2023. ISSN: 2076-0817. DOI: 10.3390/pathogens12030492. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2076-0817/12/3/492>.

NAKAO, Kumiko; ABEMATSU, Noriko; SAKAMOTO, Taiji. Systemic diseases in patients with HTLV-1-associated uveitis. **The British journal of ophthalmology**, [S. l.], v. 102, n. 3, p. 373–376, 2018. ISSN: 1468-2079. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310658. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689168>.

NECO, Heytor Victor Pereira da Costa et al. Mediators Go Together: High Production of CXCL9, CXCL10, IFN- γ , and TNF- α in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **AIDS research and human retroviruses**, [S. l.], v. 33, n. 11, p. 1134–1139, 2017. ISSN: 1931-8405. DOI: 10.1089/AID.2016.0296. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/aid.2016.0296>.

NOZUMA, Satoshi; JACOBSON, Steven. Neuroimmunology of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Frontiers in microbiology**, [S. l.], v. 10, n. April, p. 885, 2019. ISSN: 1664-302X. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00885. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31105674>.

NUNES, David; BOA-SORTE, Ney; GRASSI, Maria Fernanda Rios; TAYLOR, Graham P.; TEIXEIRA, Maria Gloria; BARRETO, Mauricio L.; DOURADO, Inês; GALVÃO-CASTRO, Bernardo. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 1–10, 2017. ISSN: 19326203. ISBN: 1932-6203 (Electronic)1932-6203 (Linking). DOI: 10.1371/journal.pone.0171303.

OHGIYA, Yoshimitsu; OKA, Masaki; HIWATASHI, Akio; LIU, Xiang; KAKIMOTO, Naoya; WESTESSON, Per Lennart A.; EKHOLM, Sven E. Diffusion tensor MR imaging of the cervical spinal cord in patients with multiple sclerosis. **European Radiology**, [S. l.], v. 17, n. 10, p. 2499–2504, 2007. ISSN: 09387994. ISBN: 0938-7994 (Print)0938-7994 (Linking). DOI: 10.1007/s00330-007-0672-4.

OLINDO, Stephane et al. Temporal trends in Human T-Lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986-2010). **PLoS neglected tropical diseases**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. e0006304, 2018. ISSN: 1935-2735. ISBN: 1111111111. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006304. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29554087>.

OLINDO, Stéphane et al. Natural History of Human T-Lymphotropic Virus 1-Associated Myelopathy. **Archives of neurology**, [S. l.], v. 63, p. 1560-1566, 2006. ISSN: 0003-9942. DOI: 10.1001/archneur.63.11.1560.

OLINDO, Stéphane; LÉZIN, Agnès; CABRE, Philippe; MERLE, Harold; SAINT-VIL, Martine; KAPTUE, Mireille Edimonana; SIGNATE, Aïssatou; CÉSAIRE, Raymond; SMADJA, Didier. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: A marker of disease progression. **Journal of the Neurological Sciences**, [S. l.], v. 237, n. 1-2, p. 53-59, 2005. ISSN: 0022510X. ISBN: 0022-510X (Print). DOI: 10.1016/j.jns.2005.05.010.

OLIVEIRA, Lorena Maria Lima; SOUZA, Marcos Vilela; GUEDES, Antonio Carlos Martins; ARAÚJO, Marcelo Grossi. Case for diagnosis. Infective dermatitis associated with HTLV-1: differential diagnosis of atopic dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S. l.], v. 92, n. 4, p. 573-4, 2017. ISSN: 15578607. ISBN: 9780323496513. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20176684>. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2016.08.009>.

OLIVEIRA, Paulo; CASTRO, Néviton Matos De; CARVALHO, Edgar M. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. **Clinics Sao Paulo Brazil**, [S. l.], v. 62, n. 2, p. 191-196, 2007. ISSN: 1807-5932. ISBN: 1807-5932 (Print). DOI: 10.1590/S1807-59322007000200015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322007000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

OLIVEIRA, Paulo; CASTRO, Néviton M.; MUNIZ, André L.; TANAJURA, Davi; BRANDÃO, Julio C.; PORTO, Aurélia F.; CARVALHO, Edgar M. Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1-Infected Patients and Its Association With Overactive Bladder. **Urology**, [S. l.], v. 75, n. 5, p. 1100–1103, 2010. ISSN: 00904295. DOI: 10.1016/j.urology.2009.11.041. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429509029641>.

OLIVEIRA, Tatiane Souza Soares; ANDRADE, Rosana Cristina Pereira De; SANTOS, Dislene Nascimento Dos; ORRICO, Keith Froes; ABRAÃO NETO, José; OLIVEIRA, Cassius José Vitor De; ROCHA, Paulo Novis; CARVALHO, Edgar Marcelino De. Prevalence of Bowel Symptoms in Patients Infected with Human T-Lymphotropic type 1 Virus. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 52, 2019. ISSN: 1678-9849. DOI: 10.1590/0037-8682-0486-2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100339&tlng=en.

ORGANIZATION, World Healt. Human T lymphotropic virus type I , HTLV-I MALADIES À VIRUS Virus T-lymphotrope humain type I , HTLV-I. **Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire**, [S. l.], v. 64, n. (49), p. 382–383, 1989.

OSAME, Mitsuhiro. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). **Journal of Neurovirology**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 359–364, 2002. ISSN: 1355-0284. ISBN: 1355-0284. DOI: 10.1080/13550280260422668. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1080/13550280260422668>.

OSAME, Mitsuhiro; USUKU, Koichiro; IZUMO, Shuji; IJICHI, Naomi; AMITANI, Hiroyoko; IGATA, Akihiro; MATSUMOTO, Makoto; TARA, Mitsutoshi. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 1, n. 8488, p. 1031–2, 1986. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)91298-

5. Disponível em:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673686912985>.

PAIVA, Arthur; CASSEB, Jorge. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 47, n. 3, p. 265–274, 2014. ISSN: 0037-8682. ISBN: 0037-8682. DOI: 10.1590/0037-8682-0232-2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v47n3/0037-8682-rsbmt-47-03-265.pdf><http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=2014514694>.

PAIVA, Arthur; CASSEB, Jorge. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, [S. l.], v. 57, n. 1, p. 1–13, 2015. ISSN: 16789946. ISBN: 0036-4665. DOI: 10.1590/S0036-46652015000100001.

PAIVA, Arthur M.; ASSONE, Tatiane; HAZIOT, Michel E. J.; SMID, Jerusa; FONSECA, Luiz Augusto M.; LUIZ, Olinda Do Carmo; DE OLIVEIRA, Augusto Cesar Penalva; CASSEB, Jorge. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: Longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 8–13, 2018. ISSN: 20452322. DOI: 10.1038/s41598-018-25939-y. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-25939-y>.

PATZIG, Maximilian; BOCHMANN, Katja; LUTZ, Jürgen; STAHL, Robert; KÜPPER, Clemens; LIEBIG, Thomas; REILICH, Peter; DIETERICH, Marianne. Measurement of structural integrity of the spinal cord in patients with amyotrophic lateral sclerosis using diffusion tensor magnetic resonance imaging. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. 1–9, 2019. ISSN: 19326203. ISBN: 1111111111. DOI: 10.1371/journal.pone.0224078.

PEREIRA, Felicidade Mota; DA CONCEIÇÃO CHAGAS DE ALMEIDA, Maria; SANTOS, Fred Luciano Neves; CARREIRO, Roberto Perez; REGIS-SILVA, Carlos Gustavo; GALVÃO-CASTRO, Bernardo; GRASSI, Maria Fernanda Rios. Evidence of new endemic clusters of human T-cell leukemia virus (HTLV) infection in Bahia, Brazil. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 10, n. MAY, p. 1–12, 2019. ISSN: 1664302X. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01002.

POETKER, Shelene K. W.; PORTO, Aurelia F.; GIOZZA, Silvana P.; MUNIZ, Andre L.; CASKEY, Marina F.; CARVALHO, Edgar M.; GLESBY, Marshall J. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. **Journal of Clinical Virology**, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 54–58, 2011. ISSN: 13866532. ISBN: 1386-6532n1873-5967. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.02.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.02.004>.

POIESZ, Bernard J.; RUSCETTI, Francis W.; GAZDAR, Adi F.; BUNN, Paul A.; MINNA, John D.; GALLO, Robert C. 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**, [S. l.], v. 77, n. 12, p. 7415–7419, 1980. ISSN: 0027-8424. ISBN: 0027-8424 (Print)r0027-8424 (Linking). DOI: 10.1073/pnas.77.12.7415. Disponível em: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.77.12.7415>.

PRIMO, Janeusa; BRITES, Carlos; OLIVEIRA, Maria; MORENO-CARVALHO, Otávio; MACHADO, Marcos; BITTENCOURT, Achiléa. Infective dermatitis and human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in childhood and adolescence. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], v. 41, n. 4, p. 535–541, 2005. ISSN: 1537-6591. ISBN: 1537-6591 (Electronic)r1537-6591 (Linking). DOI: 10.1086/432058.

PUCCIONI-SOHLER, M.; RIOS, M.; CARVALHO, S. M. F.; GONÇALVES, R. R.;

OLIVEIRA, C.; CORREA, R. B.; NOVIS, S.; POMBO DE OLIVEIRA, M. S.; BIANCO, C. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. **Neurology**, [S. l.], v. 57, n. 4, p. 725–727, 2001. ISSN: 00283878. DOI: 10.1212/WNL.57.4.725.

QUARESMA, Juarez A. S.; YOSHIKAWA, Gilberto T.; KOYAMA, Roberta V. L.; DIAS, George A. S.; FUJIHARA, Satomi; FUZII, Hellen T. HTLV-1, immune response and autoimmunity. **Viruses**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 2–11, 2015. ISSN: 19994915. ISBN: 1999-4915. DOI: 10.3390/v8010005.

RENOUX, J.; FACON, D.; FILIARD, P.; HUYNH, I.; LASJAUNIAS, P.; DUCREUX, Denis. MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in inflammatory disease of the spinal cord. **American Journal of Neuroradiology**, [S. l.], v. 27, n. 9, p. 1947–1951, 2006. ISSN: 01956108. ISBN: 0195-6108 (Print)r0195-6108 (Linking). DOI: 27/9/1947 [pii].

RIBAS, Eduardo S. Carvalho; TEIXEIRA, Manoel J. Tractografia: definição e aplicação na ressecção de tumores cerebrais. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 30–33, 2011.

RIBEIRO, Ivonizete Pires; KOZLOWSKI, Aline Garcia; DIAS DE MATOS, Marcia Alves; DA COSTA E SILVA, Ágabo Macedo; DOS SANTOS CARNEIRO, Megmar Aparecida; VICENTE, Ana Carolina Paulo; MARTINS, Regina Maria Bringel. HTLV-1 and -2 in a first-time blood donor population in Northeastern Brazil: Prevalence, molecular characterization, and evidence of intrafamilial transmission. **Journal of medical virology**, [S. l.], 2018. ISSN: 1096-9071. DOI: 10.1002/jmv.25231. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29797609>.

RICHARD, Léa; MOUINGA-ONDÉMÉ, Augustin; BETSEM, Edouard; FILIPPONE, Claudia; NERRIENET, Eric; KAZANJI, Mirdad; GESSAIN, Antoine. Zoonotic Transmission of Two New Strains of Human T-lymphotropic Virus Type 4 in Hunters Bitten by a Gorilla in Central Africa. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.],

v. 63, n. 6, p. 800–803, 2016. ISSN: 1058-4838. DOI: 10.1093/cid/ciw389.

Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw389>.

RODGERS-JOHNSON, Pamela; GAJDUSEK, D. C.; MORGAN, O. S.; ZANINOVIC, Vladimir; SARIN, P. S.; GRAHAM, D. S. HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 2, n. 8466, p. 1247–8, 1985. ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)90778-0. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673685907780>.

RODGERS, M. A. et al. Identification of rare HIV-1 Group N, HBV AE, and HTLV-3 strains in rural South Cameroon. **Virology**, [S. l.], v. 504, n. February, p. 141–151, 2017. ISSN: 10960341. DOI: 10.1016/j.virol.2017.01.008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2017.01.008>.

ROMANELLI, Luiz C. F. et al. Spinal cord hypometabolism associated with infection by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). **PLoS neglected tropical diseases**, [S. l.], v. 12, n. 8, p. e0006720, 2018. ISSN: 1935-2735. ISBN: 1111111111. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006720. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30148843>.

ROMANELLI, Luiz Cláudio Ferreira; CARAMELLI, Paulo; MARTINS, Marina Lobato; GONÇALVES, Denise Utsch; PROIETTI, Fernando Augusto; RIBAS, João Gabriel Ramos; ARAÚJO, Marcelo Grossi; CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara de Freitas. Incidence of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in a Long-Term Prospective Cohort Study of Initially Asymptomatic Individuals in Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [S. l.], v. 29, n. 9, p. 130531063015006, 2013. ISSN: 0889-2229. DOI: 10.1089/aid.2013.0086. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/aid.2013.0086>.

ROSADAS, Carolina et al. Health state utility values in people living with HTLV-1

and in patients with HAM/TSP: The impact of a neglected disease on the quality of life. **PLoS neglected tropical diseases**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. e0008761, 2020. ISSN: 1935-2735. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008761. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33064742>.

SANTOS, Silvano B.; PORTO, Aurélia F.; MUNIZ, André Luiz; LUNA, Tania; NASCIMENTO, Márcia C.; GUERREIRO, Jaqueline B.; OLIVEIRA-FILHO, Jamarly; MORGAN, Daniel J.; CARVALHO, Edgar M. Modulation of T cell responses in HTLV-1 carriers and in patients with myelopathy associated with HTLV-1. **Neuroimmunomodulation**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 145–51, 2006. ISSN: 1021-7401. DOI: 10.1159/000097259. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/97259>.

SANTOS, Silvano Braga; PORTO, Aurélia Fonseca; MUNIZ, André Luiz; DE JESUS, Amélia Ribeiro; MAGALHÃES, Elza; MELO, Ailton; DUTRA, Walderez O.; GOLLOB, Kenneth J.; CARVALHO, Edgar M. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. **BMC infectious diseases**, [S. l.], v. 4, p. 7, 2004. ISSN: 1471-2334. ISBN: 1471-2334 (Electronic). DOI: 10.1186/1471-2334-4-7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070424>.

SATO, Tomoo et al. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 1–11, 2013. ISSN: 19352735. ISBN: 1935-2727. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002479.

SATO, Tomoo et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. **Frontiers in microbiology**, [S. l.], v. 9, n. July, p. 1651, 2018 a. ISSN: 1664-302X. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01651. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.01651/full>.

SATO, Tomoo et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. **The New England journal of medicine**, [S. l.], v. 378, n. 6, p. 529–538, 2018 b. ISSN: 1533-4406. DOI: 10.1056/NEJMoa1704827. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704827>.

SCHMIERER, Klaus; WHEELER-KINGSHOTT, Claudia A. M.; BOULBY, Phil A.; SCARAVILLI, Francesco; ALTMANN, Daniel R.; BARKER, Gareth J.; TOFTS, Paul S.; MILLER, David H. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. **NeuroImage**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 467–477, 2007. ISSN: 10538119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.12.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811906011980>.

SESAB/ DIVEP/ SINAN. **Boletim Epidemiológico - HTLV. Bahia, 2021**. 2021. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/agravo/htlv/>. Acesso em: 3 ago. 2022.

SHAPEY, Jonathan; VOS, Sjoerd B.; VERCAUTEREN, Tom; BRADFORD, Robert; SAEED, Shakeel R.; BISDAS, Sotirios; OURSELIN, Sebastien. Clinical applications for diffusion MRI and tractography of cranial nerves within the posterior fossa: A systematic review. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 13, n. FEB, 2019. ISSN: 1662453X. DOI: 10.3389/fnins.2019.00023.

SHUBLAQ, Marcia; ORSINI, Marco; PUCCIONI-SOHLER, Marzia. Implications of HAM/TSP functional incapacity in the quality of life. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, [S. l.], v. 69, n. 2A, p. 208–11, 2011. ISSN: 1678-4227. DOI: 10.1590/s0004-282x2011000200013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537562>.

SILVA, Marcus Tullius T.; ESPÍNDOLA, Otávio M.; LEITE, Ana Claudia; LIMA, Marco A.; SCHOR, Doris; ARAÚJO, Abelardo. Isolated bladder dysfunction in human T lymphotropic virus type 1 infection: 10 years of follow-up. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S. l.], v. 88, n. 3, p. 278–279, 2017. ISSN: 1468330X. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314606.

SOUZA, Anselmo et al. Immunopathogenesis and neurological manifestations associated to HTLV-1 infection. **Rev Soc Bras Med Trop**, [S. l.], v. 45, n. 5, p. 545–552, 2012. ISSN: 1678-9849. ISBN: 1678-9849 (Electronic) 0037-8682 (Linking). DOI: 10.1590/S0037-86822012000500002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v45n5/v45n5a02.pdf>.

STYLES, Claire E.; HOAD, Veronica C.; DENHAM-RICKS, Paula; BROWN, Dianne; SEED, Clive R. Self-flagellation as possible route of human T-cell lymphotropic virus type 1 transmission. **Emerging Infectious Diseases**, [S. l.], v. 25, n. 10, p. 1996–1997, 2019. ISSN: 10806059. DOI: 10.3201/eid2510.190484.

SUNDGREN, P. C.; DONG, Q.; GOMEZ-HASSAN, D.; MUKHERJI, S. K.; MALY, P.; WELSH, R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. **Neuroradiology**, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 339–350, 2004. ISSN: 0028-3940. DOI: 10.1007/s00234-003-1114-x. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-003-1114-x>.

TAE, Woo-Suk; HAM, Byung-Joo; PYUN, Sung-Bom; KANG, Shin-Hyuk; KIM, Byung-Jo. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. **Journal of Clinical Neurology**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 129, 2018. ISSN: 1738-6586. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.2.129. Disponível em: <https://www.thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2018.14.2.129>.

TANAJURA, Davi et al. Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 49–56, 2015. ISSN: 1537-6591. DOI: 10.1093/cid/civ229. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25820277>.

TANG, Alice R.; TAYLOR, Graham P.; DHASMANA, Divya. Self-Flagellation as

Possible Route of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type-1 Transmission.

Emerging Infectious Diseases, [S. l.], v. 25, n. 4, p. 811–813, 2019. ISSN: 1080-6040. DOI: 10.3201/eid2504.180984. Disponível em:

http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/4/18-0984_article.htm.

TANIGUCHI, Akitoshi; MOCHIZUKI, Hitoshi; YAMASHITA, Atsushi; SHIOMI, Kazutaka; ASADA, Yujiro; NAKAZATO, Masamitsu. Spinal cord anteroposterior atrophy in HAM/TSP: Magnetic resonance imaging and neuropathological analyses. **Journal of the neurological sciences**, [S. l.], v. 381, n. June, p. 135–140, 2017. ISSN: 1878-5883. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.3243. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3243>.

TANNER, J. E. Self diffusion of water in frog muscle. **Biophysical Journal**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 107–116, 1979. ISSN: 00063495. DOI: 10.1016/S0006-3495(79)85162-0. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006349579851620>.

TAYLOR, Graham Philip et al. Prospective study of HTLV-I infection in an initially asymptomatic cohort. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 92–100, 1999. ISSN: 1525-4135. DOI: 10.1097/00042560-199909010-00012. Disponível em:

<https://insights.ovid.com/crossref?an=00042560-199909010-00012>.

TREVIÑO, Ana et al. Association between HLA alleles and HAM/TSP in individuals infected with HTLV-1. **Journal of Neurology**, [S. l.], v. 260, n. 10, p. 2551–2555, 2013. ISSN: 03405354. ISBN: 1432-1459. DOI: 10.1007/s00415-013-7014-z.

TROISGROS, Odile; BARNAY, Jose Luis; DARBON-NAGHIBZADEH, Farideh; OLIVE, Pascale; RENÉ-CORAIL, Patrick. Retrospective clinic and urodynamic study in the neurogenic bladder dysfunction caused by human T cell lymphotropic virus type 1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).

Neurourology and Urodynamics, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 449–452, 2017. ISSN: 15206777. ISBN: 1520-6777. DOI: 10.1002/nau.22952. Disponível em:

<http://doi.wiley.com/10.1002/nau.22952>.

UCHIYAMA, T.; YODOI, J.; SAGAWA, K.; TAKATSUKI, K.; UCHINO, H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. **Blood**, [S. l.], v. 50, n. 3, p. 481–492, 1977. ISSN: 0006-4971. DOI: 10.1182/blood.V50.3.481.481. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/50/3/481/160935/Adult-Tcell-leukemia-clinical-and-hematologic>.

UMEHARA, F.; IZUMO, S.; RONQUILLO, A. T.; MATSUMURO, K.; SATO, E.; OSAME, M. Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 72–7, 1994 a. ISSN: 0022-3069. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301322>.

UMEHARA, Fujio; IZUMO, Shuji; NAKAGAWA, Masanori; RONQUILLO, Alicia T.; TAKAHASHI, Kouichi; MATSUMURO, Kenji; SATO, Eiichi; OSAME, Mitsuhiro. Immunocytochemical Analysis of the Cellular Infiltrate in the Spinal Cord Lesions in HTLV-I-Associated Myelopathy. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, [S. l.], v. 52, n. 4, p. 424–430, 1993. ISSN: 0022-3069. DOI: 10.1097/00005072-199307000-00010. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnen/article-lookup/doi/10.1097/00005072-199307000-00010>.

UMEHARA, Fujio; IZUMO, Shuji; RONQUILLO, Alicia T.; MATSUMURO, Kenji; SATO, Eiichi; OSAME, Mitsuhiro. Cytokine Expression in the Spinal Cord Lesions in HTLV-I-associated Myelopathy. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 72–77, 1994 b. ISSN: 0022-3069. DOI: 10.1097/00005072-199401000-00009. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnen/article-lookup/doi/10.1097/00005072-199401000-00009>.

VEDANTAM, Aditya; JIRJIS, Michael; ECKHARDT, Gerald; SHARMA, Abhishiek;

SCHMIT, Brian D.; WANG, Marjorie C.; ULMER, John L.; KURPAD, Shekar. Diffusion tensor imaging of the spinal cord: a review. **Coluna/Columna**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 64–69, 2013. ISSN: 1808-1851. DOI: 10.1590/S1808-18512013000100014.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-18512013000100014&lng=en&tIng=en.

VILCHEZ, Carlos et al. Atrophy, focal spinal cord lesions and alterations of diffusion tensor imaging (DTI) parameters in asymptomatic virus carriers and patients suffering from human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/. **Journal of NeuroVirology**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 583–590, 2014. ISSN: 15382443. ISBN: 1538-2443. DOI: 10.1007/s13365-014-0282-2.

WESTIN, C. F.; MAIER, S. E.; MAMATA, H.; NABAVI, A.; JOLESZ, F. A.; KIKINIS, R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. **Medical Image Analysis**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 93–108, 2002. ISSN: 13618415. DOI: 10.1016/S1361-8415(02)00053-1. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841502000531>.

WOLFE, Nathan D. et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 102, n. 22, p. 7994–7999, 2005. ISSN: 0027-8424.

DOI: 10.1073/pnas.0501734102. Disponível em: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0501734102>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Human T-Lymphotropic Virus Type 1: Technical Report**. Geneva. ISBN: 9789240020221.

YAMAMOTO, Fumio; YAMASHITA, Satoshi; YAMAMURA, Akiko; WATANABE, Masaki; KIMURA, En; YAMASHITA, Taro; HIRANO, Teruyuki; UCHINO, Makoto. Abnormal spinal MRI findings in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. **Clinical neurology and neurosurgery**, [S. l.], v. 111, n. 7,

p. 624–8, 2009. ISSN: 1872-6968. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.05.003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481863>.

YAMANO, Yoshihisa et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN- γ +CCR4+CD4+CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 4, n. 8, 2009. ISSN: 19326203. ISBN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0006517.

YAMANO, Yoshihisa; COLER-REILLY, Ariella. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. **Journal of Neuroimmunology**, [S. l.], v. 304, p. 51–55, 2017. ISSN: 18728421. ISBN: 1872-8421 (Electronic)r0165-5728 (Linking). DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.08.012>.

YAMAUCHI, Junji et al. Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, [S. l.], p. 1–3, 2019. ISSN: 1468330X. ISBN: 2019321955. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321955.

YAMAUCHI, Junji; ARAYA, Natsumi; YAGISHITA, Naoko; SATO, Tomoo; YAMANO, Yoshihisa. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. **Pharmacology and Therapeutics**, [S. l.], v. 218, p. 107669, 2021. ISSN: 1879016X. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107669. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107669>.

YOSHIOKA, A.; HIROSE, G.; UEDA, Y.; NISHIMURA, Y.; SAKAI, K. Neuropathological studies of the spinal cord in early stage HTLV-I-associated myelopathy (HAM). **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [S. l.], v. 56, n. 9, p. 1004–7, 1993. ISSN: 0022-3050. DOI: 10.1136/jnnp.56.9.1004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410023>.

YUKITAKE, Motohiro; TAKASE, Yukinori; NANRI, Yusuke; KOSUGI, Masafumi; ERIGUCHI, Makoto; YAKUSHIJI, Yusuke; OKADA, Ryuichiro; MIZUTA, Haruo; KURODA, Yasuo. Incidence and clinical significances of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy with T2 hyperintensity on spinal magnetic resonance images. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, [S. l.], v. 47, n. 21, p. 1881–1886, 2008. ISSN: 0918-2918. ISBN: 1349-7235 (Electronic)n0918-2918 (Linking). DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1284.

ZARGARI, Razieh; MAHDIFAR, Maryam; MOHAMMADI, Asadollah; VAHIDI, Zohreh; HASSANSHAHI, Gholamhossein; RAFATPANAHI, Houshang. The Role of Chemokines in the Pathogenesis of HTLV-1. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 11, 2020. ISSN: 1664-302X. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00421. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.00421/full>.

ZHENG, HaoQiang et al. Emergence of a novel and highly divergent HTLV-3 in a primate hunter in Cameroon. **Virology**, [S. l.], v. 401, n. 2, p. 137–145, 2010. ISSN: 00426822. DOI: 10.1016/j.virol.2010.03.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0042682210001637>.

ANEXO I**Serviço de Imunologia - Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1****Questionário de admissão na coorte de HTLV-1**

I- Identificação

1-Nome: _____

2-Registro da Pesquisa: |_|_|_|_|_|_|_| 3- Data da entrevista ___/___/___

4-Registro do HUPES: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

5-Origem: O Banco de Sangue

O Clínica Neurológica

O Outras clínicas

O Familiar

O Pré-natal

O Outros _____

6-Sexo: O Feminino / O Masculino

7-Idade: _____ anos 8- Data de nascimento: ___/___/___

9-Estado civil: O Solteiro

O Casado ou morando junto

O Divorciado ou separado

O Viúvo

10-Naturalidade: _____ UF _____

11-Endereço Atual: _____

Cidade _____ CEP |_|_|_|_|_|_|_|_| - |_|_|_|_|_| UF _____

12-Telefones para contato:

Telefone1 () _____ Telefone2 () _____

13-Raça: O Branca / O Mulata / O Negra / O Outra

14- Atividade Profissional (Trabalho): _____

15- Familiar acompanhando nesse ambulatório? O Sim / O Não

Se sim, quem: _____

II- Ficha Epidemiológica

1- Nível de Escolaridade: O Analfabeto

O Primeiro Grau

O Segundo Grau

O Terceiro Grau

O Não informado Até que série estudou? _____

2- Número de pessoas que moram na sua casa: _____

3- Renda Familiar: Menos que um salário mínimo

Um salário mínimo

Entre dois e quatro salários mínimos

Entre cinco e dez salários mínimos

Mais que dez salários mínimos

Não sabe

4- Já viveu fora do Brasil? Sim / Não

Locais fora do Brasil: _____

5- Você já recebeu transfusão de sangue? Sim / Não / Sem Informação

Se sim, quantas transfusões Uma 2-4 vezes mais que 4 vezes

Em que ano ocorreu sua primeira transfusão: _____

6- Você tem alguma tatuagem? Sim / Não

7- Você foi amamentado na Infância? Sim / Não / não sabe

Com que idade você deixou de ser amamentado? O menos de 6 meses

6 meses a 1 ano

1 a 2 anos

2 a 3 anos

mais de 3 anos

não sabe

8- Atividade Sexual (Já teve relações sexuais com algum homem? com alguma mulher?)

Não Tem

Heterossexual

Homossexual

Bissexual

Sem Informação

9- Faz uso de preservativo? Não usa

Usa eventualmente

Usa frequentemente

10- Você já utilizou drogas injetáveis? Sim / Não / Sem Informação

III- Ficha de Comorbidades

1- Você tem ou já teve alguma dessas doenças?

	SIM		NÃO
Diabetes (DM)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipertensão Arterial (HAS)	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Hipotireoidismo	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Anemia Falciforme	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Tuberculose	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
Insuficiência renal com dialise		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Câncer		<input type="radio"/>	<input type="radio"/> O qual: _____
Transplante	<input type="radio"/>		<input type="radio"/> qual: _____

2- Você bebe bebida alcoólica? Sim / Não

3- Você fuma? Sim / Não

IV – Questionário Clínico Geral

Data da entrevista ____/____/____

1. Você está em uso de algum medicamento? Sim / Não

Med1: _____

Med2: _____

Med3: _____

Med4: _____

Med5: _____

2. Em média quantas vezes por dia você urina? Menos que 4 vezes 4 a 6 vezes 7 a 10 vezes Mais que 10 vezes Não informado3. Você levanta a noite para urinar habitualmente? Sim / Não / Sem Informação4. Se sim, em média, quantas vezes por noite você levanta para urinar? De 1 a 2 vezes De 3 a 4 vezes Mais que 4 vezes5. Quando você tem vontade de urinar tem que ir correndo ao banheiro porque não consegue controlar a bexiga? Sim / Não / Sem Informação

6. Você perde urina na roupa?

 Sim / Não / Sem InformaçãoSe sim, provocado por esforço ou não?
esforço provocado por esforço / sem esforço

7. Você faz força para esvaziar a bexiga?

 Sim / Não / Sem Informação

8. Você sente dor ou ardor ao urinar?

 Sim / Não / Sem Informação

9. Nos últimos 12 meses:

a. Você sentiu fraqueza nos braços que durou mais que uma semana? Sim / Nãob. Você sentiu fraqueza nas pernas que durou mais que uma semana? Sim / Nãoc. Você sentiu alguma dificuldade para andar? Sim / Nãod. Você sentiu alguma dificuldade para correr? Sim / Nãoe. Você tem sentido dormência ou formigamento em suas mãos? Sim / Nãof. Você tem sentido dormência ou formigamento nos seus pés? Sim / Não10. Você já teve a sensação de areia nos olhos? Sim / Não11. você sente falta de lágrimas/olhos secos? Sim / Não12. Você tem sensação de boca seca? Sim / Não

13. Você tem sangramento nas gengivas? O Sim / O Não

V - Avaliação Sorológica

- 1-WB HTLV: O negativo
 O HTLV-1
 O HTLV-2
 O HTLV-1/2
 O indeterminado
 O soro positivo para HTLV
- 2- Anti-HIV : O Negativo / O Positivo / O não realizado
 3- AgHBs (Hepatite B) O Negativo / O Positivo / O não realizado
 4- Anti-HBc total (Hepatite B) O Negativo / O Positivo / O não realizado
 5- Anti-HBs (Hepatite B) O Negativo / O Positivo / O não realizado
 Se positivo, título: 1/|_|_|_|_|_|
 6- Anti-HBC (Hepatite C) O Negativo / O Positivo / O não realizado
 7- VDRL (Sífilis) O Negativo / O Positivo / O não realizado
 Se positivo, título: 1/|_|_|_|_|_|
 8- Doença de Chagas O Negativo / O Positivo / O não realizado

9- Realizou exame de Líquor:

O Sim / O Não Data: ___/___/___

- Leucócitos (LCR): |_|_|_|_|_|_| células
 Proteínas (LCR): |_|_|_|_|_| mg
 Glicose (LCR): |_|_|_|_|_| g/dl
 HTLV no líquido: O Negativo / O Positivo / O não realizado

VI – Avaliação Laboratorial anual:

- 1- Hemograma:
 hematócrito (HCT) |_|_|_|, |_|_|_| %
 hemoglobina (HB) |_|_|_|, |_|_|_| g/dl
 leucócitos |_|_|_|_|_|_| células
 bastões |_|_|_|, |_|_|_| %
 segmentados |_|_|_|, |_|_|_| %
 linfócitos |_|_|_|, |_|_|_| %
 linf. atípicos |_|_|_|, |_|_|_| %
 eosinófilos |_|_|_|, |_|_|_| %
 monócitos |_|_|_|, |_|_|_| %
 basófilos |_|_|_|, |_|_|_| %
 plaquetas |_|_|_|_| x 1000

2- Sumário de Urina

Leucócitos: O numerosos / O raros

Nº de cels /campo: _____ (se numerosos =100, se raros ou sem alterações= 0)

Fator reumatóide (Se \geq 1:20=P, se < 1:20=N): O Negativo / O Positivo / O não realizado

PCR (Se > 6 =P, se <6=N): O Negativo / O Positivo / O não realizado

PCR quantitativo: |__|__|, |__|__|

Fator anti-nucleo (FAN): O Negativo / O Positivo / O não realizado

VHS: _____

3- Parasitológico de fezes

1ª amostra: O Negativo / O Positivo / O não realizado Data: ___/___/_____

2ª amostra: O Negativo / O Positivo / O não realizado Data: ___/___/_____

3ª amostra: O Negativo / O Positivo / O não realizado Data: ___/___/_____

Se positivo:

O Strongiloides stercoralis

O Entamoeba histolytica

O Schistosoma mansoni

O Entamoeba nana

O Ascaris lumbricoides

O Enterobius vermicularis

O Ancylostomo duodenalis

O I. butschili

O Trichiurus trichiurus

O Giardia lamblia

VII- Ficha Reumatológica

1. Nos últimos 12 meses você teve dores em alguma de suas articulações que duraram mais que uma semana? O Sim / O Não . Se sim: O monoarticular / O Oligoarticular / O Poliarticular

2 Presença de sinovite? O Sim / O Não

ombro D () ombro E ()

cotovelo D () cotovelo E ()

punho D () punho E ()

mão D () mão E ()

quadril D () quadril E ()

joelho D () joelho E ()

tornozelo D () tornozelo E ()

pé D () pé E ()

3. Presença de rigidez articular: O Sim / O Não

ombro D () ombro E ()

cotovelo D () cotovelo E ()

punho D () punho E ()

mão D () mão E ()

quadril D () quadril E ()

joelho D () joelho E ()

tornozelo D () tornozelo E ()

pé D () pé E ()

4. Presença de deformidade articular: O Sim / O Não

ombro D	()	ombro E	()
cotovelo D	()	cotovelo E	()
punho D	()	punho E	()
mão D	()	mão E	()
quadril D	()	quadril E	()
joelho D	()	joelho E	()
tornozelo D	()	tornozelo E	()
pé D	()	pé E	()

5. Diminuição da mobilidade articular? O Sim / O Não

6. Doença articular associada ao HTLV? O Sim / O Não / O Suspeita

VIII_ - Ficha Neurológica

1. - Escala EDSS

Funções Piramidais	()	Funções Vesicais	()
Funções Cerebelares	()	Funções Intestinais	()
Funções de Tronco cerebral	()	Funções Visuais	()
Funções Sensitivas	()	Funções Mentais	()
		Outras funções	()

2- Escala EDSS (0-10) ()

3- Escala OSAME (0-13) ()

4- Ambulatorial (tempo / 8m) ()

5- Escala Espasticidade (Escala de Ashworth modificada)

O Tônus muscular normal

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

O Aumento leve do tônus muscular (resistência maior inicial e resistência mínima no restante)

O Aumento acentuado do tônus muscular na maior parte da extensão do movimento, mas

facilmente movimentada passivamente

O Aumento acentuado do tônus muscular na maior parte da extensão do movimento, com

movimento passivo dificultado

O postura viciosa da parte afetada

6. 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 ()

7. Reflexos Profundos (graus 0 a 4)

bíceps D () bíceps E ()
 tríceps D () tríceps E ()
 braquiorradial D () braquiorradial E ()
 patelar D () patelar E ()
 aquíteo D () aquíteo E ()
 Cutâneo - plantar D: O flexor / O extensor / O indiferente
 Cutâneo - plantar E: O flexor / O extensor / O indiferente

8- Classificação Neurológica:

Assintomático

Provável HAM/TSP (O Bexiga neurogênica O Espasticidade O Hiperreflexia em membros inferiores O Sinal de Babinski)

HAM/TSP

Outras manifestações neurológicas

9- Se outras manifestações neurológicas:

Polineuropática

Radiculopatia

Miopatia

Demência

Outras manifestações: _____

IX- Ficha Disfunção Erétil – (Para homens)

1. Você apresenta diminuição ou perda de libido: Sim / Não

2. Você faz uso de medicação para disfunção erétil? Sim / Não

3. Utilizando as categorias a seguir, como você se descreve:

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

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

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

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

4. Você possui atividade sexual ativa (nos últimos 6 meses)? Sim / Não

Apenas se sim, Continuar as questões abaixo.

5. Questionário IIEF-5

A. Qual foi o seu nível de confiança em obter uma ereção?

() 1 = Muito baixa

() 2 = Baixa

() 3 = Moderada

() 4 = Alta

() 5 = Muito Alta

B. Suas ereções foram duras o suficiente para conseguir penetração?

- () 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

C. Foi capaz de manter a ereção após ter penetrado sua parceira?

- () 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

D. Durante a relação sexual, quanto foi difícil para manter a ereção até o fim da relação sexual?

- () 1 = Extremamente difícil
 () 2 = Muito difícil
 () 3 = Difícil
 () 4 = Pouco difícil
 () 5 = Não foi difícil

E. Suas relações sexuais foram satisfatórias nas últimas quatro semanas?

- () 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

Obs: Escore IIEF-5 será gerado no RedCap

X - Ficha Urológica

1- Tratamentos no último ano para bexiga hiperativa? O Sim / O Não

2- Se sim: Oxibutinina O Sim / O Não

Propantelina O Sim / O Não

Toxina botulínica O Sim / O Não

Eletroestimulação O Sim / O Não

Cateterismo vesical O Sim / O Não

Cirurgia urológica O Sim / O Não

3-Escore de sintomas de Bexiga hiperativa (OABSS- 2006)

a. Quantas vezes você urina do momento que acorda até a hora de dormir?

- () 1 = até 7 vezes

- () 2 =. 8-14 vezes
 () 3 =. mais que 15 vezes
- b. Quantas vezes você acorda a noite para urinar, do momento que vai dormir até o amanhecer?
- () 0 =. nenhuma
 () 1 =. 1 vez
 () 2 =. 2 vezes
 () 3 =. 3 vezes ou mais
- c. Quantas vezes você sente um desejo súbito para urinar, que é difícil de segurar?
- () 0 =. nenhuma
 () 1 =. Menos de 01 vez/semana
 () 2 =. Mais de 01 vez/semana
 () 3 =. Cerca de 01 vez/dia
 () 3 =. 2-4 vez/dia
 () 3 =. Mais que 5 vez/dia
- d. Quantas vezes você perde urina por não conseguir conter o desejo súbito de urinar?
- () 0 =. nenhuma
 () 1 =. Menos de 01 vez/semana
 () 2 =. Mais de 01 vez/semana
 () 3 =. Cerca de 01 vez/dia
 () 3 =. 2-4 vez/dia
 () 3 =. Mais que 5 vez/dia

Obs: Escore OABSS será gerado no RedCap

4. Diagnóstico urológico:

O assintomático

O Bexiga hiperativa

O Bexiga hiperativa intermitente

O outro diagnóstico. Qual: _____

Ficha de Avaliação Urodinâmica

Data do exame: ___/___/___

- | | | |
|----|---|--------------------------------------|
| 1. | Cistometria | |
| a. | Sensibilidade: | O diminuída / O normal / O aumentada |
| b. | Capacidade vesical funcional: | _ _ _ _ ml |
| c. | CCM: | _ _ _ _ ml |
| d. | Complacência: | O diminuída / O normal |
| e. | Hiperatividade detrusora: | O Sim / O Não |
| f. | Vol. da 1ª contração detrusora involuntária(CDI): | _ _ _ _ ml |
| g. | DLPP: | _ _ _ _ cm/H2O |
| h. | PDet na primeira CDI: | _ _ _ _ cm/H2O |
| i. | PDet máxima na vigência de CDI: | _ _ _ _ cm/H2O |

- j. Perdas aos esforços associadas: O Sim / O Não
2. Estudo miccional
- a. Volume urinado: |_|_|_|_| ml
- b. Resíduo pós miccional: |_|_|_|_| ml
- c. PDet de abertura: |_|_|_|_| cm/H₂O
- d. PDet máxima: |_|_|_|_| cm/H₂O
- e. Qmax: |_|_|_|_| ml/s
- f. Déficit de contração: O Sim / O Não
- g. Obstrução: O Sim / O Não
3. Diagnósticos possíveis

- O sem alterações
- O Hiperatividade detrusora
- O Obstrução infra vesical
- O Dissinergia vesico esfinteriana
- O Hipocontratilidade
- O Acontratilidade

XI- Ficha Tuberculose

Data: ___/___/___

- 1- Passado de tuberculose? O Sim / O Não
- Se sim:
- a. Quantas vezes teve diagnóstico de tuberculose? O 1 vez / O 2 vezes / > 2 vezes
- b. Quando foi o primeiro episódio de tuberculose? O <5 anos
- O ≥ 5 anos < 10 anos
- O ≥ 10 anos < 20 anos
- O ≥ 20 anos
- c. Localização: O Pulmonar / O Não Extra-pulmonar

2 -Sintomas durante o episódio de tuberculose:

- a. Febre O Sim / O Não
- b. Tosse O Sim / O Não
- c. Expectoração O Sim / O Não
- d. Escarro purulento O Sim / O Não
- e. Escarro com sangue (Hemoptise) O Sim / O Não
- f. Anorexia O Sim / O Não
- g. Astenia O Sim / O Não
- h. Falta de ar (dispneia) O Sim / O Não
- i. Dor torácica O Sim / O Não
- j. Perda de peso O Sim / O Não

2- Atualmente tem algumas destas manifestações respiratória? O Sim / O Não

Se sim:

- | | | |
|----|--------------------------------|---------------|
| a. | Tosse | O Sim / O Não |
| b. | Expectoração | O Sim / O Não |
| c. | Escarro purulento | O Sim / O Não |
| d. | Escarro com sangue (Hemoptise) | O Sim / O Não |
| e. | Falta de ar (dispneia) | O Sim / O Não |
| f. | Dor torácica | O Sim / O Não |
| g. | Nódulos subcutâneos | O Sim / O Não |

3- Dados laboratoriais

- a. PPD O <5 mm

O ≥ 5 mm < 10 mm

O ≥ 10 mm O não realizado

- b. PPD quantitativo: _____mm

- c. BAAR de escarro: O Negativo / O Positivo / O não realizado

4-Dados radiológicos

- a. Raio X de tórax: O Normal / O alterado / O não realizado

Se alterado:

- | | | |
|----|---------------------------|---|
| b. | Nº de lobos envolvidos: | O 1 lobo / O 2 lobos / O 3 lobos |
| c. | Lateralidade das lesões: | O unilateral D / O Unilateral E / O bilateral |
| d. | Cavidades: | O Sim / O Não |
| e. | Bronquiectasias: | O Sim / O Não |
| f. | Atelectasias: | O Sim / O Não |
| g. | Fibrose | O Sim / O Não |
| h. | Espessamento Pleural | O Sim / O Não |
| i. | Destruição parenquimatosa | O Sim / O Não |
| j. | Nódulo residual | O Sim / O Não |
| k. | Linfonodo calcificado | O Sim / O Não |
| l. | Infiltrado alveolar | O Sim / O Não |
| m. | Infiltrado intersticial | O Sim / O Não |

5. Alocação no grupo do estudo: O Sem tuberculose

O tuberculose latente (TBL)

O tuberculose

XII-Avaliação Odontológica (mediante exame odontológico)

Data: ___/___/___

- | | | |
|----|---------------------------|---------------|
| 1- | Presença de mucosa seca? | O Sim / O Não |
| 2- | Presença de gengivite? | O Sim / O Não |
| 3- | Presença de periodontite? | O Sim / O Não |

4- Periodontite crônica:

O ausente

O leve

O moderada

O grave

5- Presença de Síndrome Seca? O Sim / O Não

ANEXO II**Serviço de Imunologia - Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-1
Questionário de retornos anuais**

I-Identificação

Número do retorno: |_|_|

1-Nome: _____

2-Registro da Pesquisa: |_|_|_|_|_| 3- Data da entrevista ____/____/____

4-Registro do HUPES: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

5-Idade: |_|_| anos

6-Endereço Atual: _____

Cidade _____ CEP |_|_|_|_|_| - |_|_|_|_|_| UF _____

7-Telefones para contato:

Telefone1 () _____ Telefone2 () _____

8- Familiar acompanhando nesse ambulatório? O Sim / O Não

Se sim, quem: _____

II – Questionário Clínico Geral

1.No último ano você teve alguma doença nova? O Sim / O Não

Se sim, qual: _____

2.No último ano você teve algum episódio de infecção urinária? O Sim / O

Não

Se sim, quantos: _____

3. Você está em uso de algum medicamento? O Sim / O Não

Med1: _____

Med2: _____

Med3: _____

Med4: _____

Med5: _____

4. Em média quantas vezes por dia você urina? O. Menos que 4 vezes

O. 4 a 6 vezes

O. 7 a 10 vezes

O. Mais que 10 vezes

O. Não informado

5. Você levanta a noite para urinar habitualmente? O Sim / O Não / O Sem Informação

6. Se sim, em média, quantas vezes por noite você levanta para urinar? De 1 a 2 vezes

De 3 a 4 vezes

Mais que 4 vezes

7. Quando você tem vontade de urinar tem que ir correndo ao banheiro porque não consegue controlar a bexiga? Sim / Não / Sem Informação

Informação

8. Você perde urina na roupa? Sim / Não / Sem Informação

Se sim, provocado por esforço ou não? provocado por esforço / sem esforço

9. Você faz força para esvaziar a bexiga? Sim / Não / Sem Informação

10. Você sente dor ou ardor ao urinar? Sim / Não / Sem Informação

11. Nos últimos 12 meses:

a. Você sentiu fraqueza nos braços que durou mais que uma semana? Sim / Não

b. Você sentiu fraqueza nas pernas que durou mais que uma semana? Sim / Não

c. Você sentiu alguma dificuldade para andar? Sim / Não

d. Você sentiu alguma dificuldade para correr? Sim / Não

e. Você tem sentido dormência ou formigamento em suas mãos? Sim / Não

f. Você tem sentido dormência ou formigamento nos seus pés? Sim / Não

12. Você já teve a sensação de areia nos olhos? Sim / Não

13. Você sente falta de lágrimas/olhos secos? Sim / Não

14. Você tem sensação de boca seca? Sim / Não

15. Você tem sangramento nas gengivas? Sim / Não

V - Avaliação Sorológica

1-WB HTLV: negativo

HTLV-1

HTLV-2

HTLV-1/2

indeterminado

soro positivo para HTLV

2- Anti-HIV : Negativo / Positivo / não realizado

- 3- AgHBs (Hepatite B) realizado O Negativo / O Positivo / O não realizado
- 4- Anti-HBc total (Hepatite B) realizado O Negativo / O Positivo / O não realizado
- 5- Anti-HBs (Hepatite B) O Negativo / O Positivo / O não realizado
Se positivo, título: 1/|_|_|_|_|
- 6- Anti-HBC (Hepatite C) O Negativo / O Positivo / O não realizado
- 7- VDRL (Sífilis) O Negativo / O Positivo / O não realizado
Se positivo, título: 1/|_|_|_|_|
- 8- Doença de Chagas O Negativo / O Positivo / O não realizado

9- Realizou exame de Líquor:

O Sim / O Não

Data: ___/___/___

- Leucócitos (LCR): |_|_|_|_|_| células
- Proteínas (LCR): |_|_|_|_|_| mg
- Glicose (LCR): |_|_|_|_|_| g/dl
- HTLV no líquido: O Negativo / O Positivo / O não realizado

VI - Avaliação Laboratorial anual:

1- Hemograma:

- hematócrito (HCT) |_|_|_|, |_|_|_| %
- hemoglobina (HB) |_|_|_|, |_|_|_| g/dl
- leucócitos |_|_|_|_|_| células
- bastões |_|_|_|, |_|_|_| %
- segmentados |_|_|_|, |_|_|_| %
- linfócitos |_|_|_|, |_|_|_| %
- linf. atípicos |_|_|_|, |_|_|_| %
- eosinófilos |_|_|_|, |_|_|_| %
- monócitos |_|_|_|, |_|_|_| %
- basófilos |_|_|_|, |_|_|_| %
- plaquetas |_|_|_|_| x 1000

2- Sumário de Urina

Leucócitos: O numerosos / O raros

Nº de cels /campo: _____ (se numerosos =100, se raros ou sem alterações= 0)

Fator reumatóide (Se \square 1:20=P, se < 1:20=N): O Negativo / O Positivo / O não realizado

PCR (Se > 6 =P, se <6=N): O Negativo / O Positivo / O não realizado

PCR quantitativo: |_|_|_|, |_|_|_|

Fator anti-nucleo (FAN): O Negativo / O Positivo / O não realizado

VHS: _____

3- Parasitológico de fezes

1ª amostra: O Negativo / O Positivo / O não realizado
 2ª amostra: O Negativo / O Positivo / O não realizado
 3ª amostra: O Negativo / O Positivo / O não realizado

Data: ___/___/___
 Data: ___/___/___
 Data: ___/___/___

Se positivo, qual/quais parasito(s):

O Strongiloides stercoralis O Entamoeba hystolitica
 O Schistosoma mansoni O Entamoeba nana
 O Ascaris lumbricoides O Enterobius vermicularis
 O Ancylostomo duodenalis O I. butschili
 O Trichiurus trichiurus O Giardia lamblia
 VII- Ficha Reumatológica

1. Nos últimos 12 meses você teve dores em alguma de suas articulações que duraram mais que uma semana? O Sim / O Não . Se sim: O monoarticular / O Oligoarticular / O Poliarticular

2 Presença de sinovite? O Sim / O Não

ombro D ()	ombro E ()
cotovelo D ()	cotovelo E ()
punho D ()	punho E ()
mão D ()	mão E ()
quadril D ()	quadril E ()
joelho D ()	joelho E ()
tornozelo D ()	tornozelo E ()
pé D ()	pé E ()

3. Presença de rigidez articular: O Sim / O Não

ombro D ()	ombro E ()
cotovelo D ()	cotovelo E ()
punho D ()	punho E ()
mão D ()	mão E ()
quadril D ()	quadril E ()
joelho D ()	joelho E ()
tornozelo D ()	tornozelo E ()
pé D ()	pé E ()

4. Presença de deformidade articular: O Sim / O Não

ombro D ()	ombro E ()
cotovelo D ()	cotovelo E ()
punho D ()	punho E ()
mão D ()	mão E ()
quadril D ()	quadril E ()
joelho D ()	joelho E ()
tornozelo D ()	tornozelo E ()
pé D ()	pé E ()

5. Diminuição da mobilidade articular? O Sim / O Não
 6. Doença articular associada ao HTLV? O Sim / O Não / O Suspeita

VIII_ - Ficha Neurológica

1. - Escala EDSS

- | | | | |
|----------------------------|-----|---------------------|-----|
| Funções Piramidais | () | Funções Vesicais | () |
| Funções Cerebelares | () | Funções Intestinais | () |
| Funções de Tronco cerebral | () | Funções Visuais | () |
| Funções Sensitivas | () | Funções Mentais | () |
| | | Outras funções | () |

- 2- Pontuação Escala EDSS (0-10) ()
 3- Escala OSAME (0-13) ()
 4- Ambulatorial (tempo / 8m) ()

5- Escala Espasticidade (Escala de Ashworth modificada)

- O Tônus muscular normal
 O Aumento leve do tônus muscular, sinal do canivete (resistência inicial e facilita no final)
 O Aumento leve do tônus muscular (resistência maior inicial e resistência mínima no restante)
 O Aumento acentuado do tônus muscular na maior parte da extensão do movimento, mas facilmente movimentada passivamente
 O Aumento acentuado do tônus muscular na maior parte da extensão do movimento, com movimento passivo dificultado
 O postura viciosa da parte afetada

6. 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 | () |

7. Reflexos Profundos (graus 0 a 4)

- | | | | |
|------------------|-----|------------------|-----|
| bíceps D | () | bíceps E | () |
| tríceps D | () | tríceps E | () |
| braquiorradial D | () | braquiorradial E | () |
| patelar D | () | patelar E | () |
| aquíleo D | () | aquíleo E | () |

Cutâneo - plantar D: O flexor / O extensor / O indiferente

Cutâneo - plantar E: O flexor / O extensor / O indiferente

8- Classificação Neurológica:

- O Assintomático

O Provável HAM/TSP (O Bexiga neurogênica O Espasticidade O Hiperreflexia em membros inferiores O Sinal de Babinski)

O HAM/TSP

O Outras manifestações neurológicas

9- Se outras manifestações neurológicas:

O Polineuropática

O Radiculopatia

O miopatia

O demencia

O Outras manifestações: _____

IX- Ficha Disfunção Erétil – (Para homens)

1. Você apresenta diminuição ou perda de libido:

O Sim / O Não

2. Você faz uso de medicação para disfunção erétil?

O Sim / O Não

3. Utilizando as categorias a seguir, como você se descreve:

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

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

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

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

4. Você possui atividade sexual ativa (nos últimos 6 meses)?

O Sim / O Não

Apenas se sim, Continuar as questões abaixo.

5. Questionário IIEF-5

A. Qual foi o seu nível de confiança em obter uma ereção?

() 1 = Muito baixa

() 2 = Baixa

() 3 = Moderada

() 4 = Alta

() 5 = Muito Alta

B. Suas ereções foram duras o suficiente para conseguir penetração?

() 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

C. Foi capaz de manter a ereção após ter penetrado sua parceira?

() 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

D. Durante a relação sexual, quanto foi difícil para manter a ereção até o fim da relação sexual?

- () 1 =. Extremamente difícil
 () 2 =. Muito difícil
 () 3 =. Difícil
 () 4 =. Pouco difícil
 () 5 =. Não foi difícil

E. Suas relações sexuais foram satisfatórias nas últimas quatro semanas?

- () 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

Obs: Escore IIEF-5 será gerado no RedCap

X - Ficha Urológica

1- Tratamentos no último ano para bexiga hiperativa? O Sim / O Não

2- Se sim: Oxibutinina O Sim / O Não

Propantelina O Sim / O Não

Toxina botulínica O Sim / O Não

Eletroestimulação O Sim / O Não

Cateterismo vesical O Sim / O Não

Cirurgia urológica O Sim / O Não

3-Escore de sintomas de Bexiga hiperativa (OABSS- 2006)

e. Quantas vezes você urina do momento que acorda até a hora de dormir?

- () 1 =. até 7 vezes
 () 2 =. 8-14 vezes
 () 3 =. mais que 15 vezes

f. Quantas vezes você acorda a noite para urinar, do momento que vai dormir até o amanhecer?

- () 0 =. nenhuma
 () 1 =. 1 vez
 () 2 =. 2 vezes
 () 3 =. 3 vezes ou mais

g. Quantas vezes você sente um desejo súbito para urinar, que é difícil de segurar?

- () 0 =. nenhuma
 () 1 =. Menos de 01 vez/semana
 () 2 =. Mais de 01 vez/semana

() 3 =. Cerca de 01 vez/dia

() 3 =. 2-4 vez/dia

() 3 =. Mais que 5 vez/dia

h. Quantas vezes você perde urina por não conseguir conter o desejo súbito de urinar?

() 0 =. nenhuma

() 1 =. Menos de 01 vez/semana

() 2 =. Mais de 01 vez/semana

() 3 =. Cerca de 01 vez/dia

() 3 =. 2-4 vez/dia

() 3 =. Mais que 5 vez/dia

Obs: Escore OABSS será gerado no RedCap

4. Diagnóstico urológico:

O assintomático

O Bexiga hiperativa

O Bexiga hiperativa intermitente

O outro diagnóstico. Qual: _____

Ficha de Avaliação Urodinâmica

Data do exame: ___/___/___

4. Cistometria

- | | | |
|----|---|--------------------------------------|
| a. | Sensibilidade: | O diminuída / O normal / O aumentada |
| b. | Capacidade vesical funcional: | _ _ _ _ ml |
| c. | CCM: | _ _ _ _ ml |
| d. | Complacência: | O diminuída / O normal |
| e. | Hiperatividade detrusora: | O Sim / O Não |
| f. | Vol. da 1ª contração detrusora involuntária(CDI): | _ _ _ _ ml |
| g. | DLPP: | _ _ _ _ cm/H2O |
| h. | PDet na primeira CDI: | _ _ _ _ cm/H2O |
| i. | PDet máxima na vigência de CDI: | _ _ _ _ cm/H2O |
| j. | Perdas aos esforços associadas: | O Sim / O Não |

5. Estudo miccional

- | | | |
|----|------------------------|-----------------|
| a. | Volume urinado: | _ _ _ _ ml |
| b. | Resíduo pós miccional: | _ _ _ _ ml |
| c. | PDet de abertura: | _ _ _ _ cm/H2O |
| d. | PDet máxima: | _ _ _ _ cm/H2O |
| e. | Qmax: | _ _ _ _ ml/s |
| f. | Déficit de contração: | O Sim / O Não |
| g. | Obstrução: | O Sim / O Não |

6. Diagnósticos possíveis

- sem alterações
- Hiperatividade detrusora
- Obstrução infra vesical
- Dissinergia vesico esfinteriana
- Hipocontratilidade
- Acontratilidade

XI- Ficha Tuberculose

Data: ___/___/___

4- Passado de tuberculose? Sim / Não

Se sim:

d. Quantas vezes teve diagnóstico de tuberculose? 1 vez / 2 vezes / > 2 vezes

e. Quando foi o primeiro episódio de tuberculose? <5 anos

≥ 5 anos < 10 anos

≥ 10 anos < 20 anos

≥ 20 anos

f. Localização: Pulmonar / Não Extra-pulmonar

2 -Sintomas durante o episódio de tuberculose:

k. Febre Sim / Não

l. Tosse Sim / Não

m. Expectoração Sim / Não

n. Escarro purulento Sim / Não

o. Escarro com sangue (Hemoptise) Sim / Não

p. Anorexia Sim / Não

q. Astenia Sim / Não

r. Falta de ar (dispneia) Sim / Não

s. Dor torácica Sim / Não

t. Perda de peso Sim / Não

5- Atualmente tem algumas destas manifestações respiratória? Sim / Não

Se sim:

h. Tosse Sim / Não

i. Expectoração Sim / Não

j. Escarro purulento Sim / Não

k. Escarro com sangue (Hemoptise) Sim / Não

l. Falta de ar (dispneia) Sim / Não

m. Dor torácica Sim / Não

n. Nódulos subcutâneos Sim / Não

6- Dados laboratoriais

- d. PPD <5 mm
 $\geq 5 \text{ mm} < 10 \text{ mm}$
 $\geq 10 \text{ mm}$
 não realizado

e. PPD quantitativo: _____mm

f. BAAR de escarro: Negativo / Positivo / não realizado

4-Dados radiológicos

a. Raio X de tórax: Normal / alterado / não realizado

Se alterado:

- b. Nº de lobos envolvidos: 1 lobo / 2 lobos / 3 lobos
c. Lateralidade das lesões: unilateral D / Unilateral E / bilateral
d. Cavidades: Sim / Não
e. Bronquiectasias: Sim / Não
f. Atelectasias: Sim / Não
g. Fibrose Sim / Não
h. Espessamento Pleural Sim / Não
i. Destrução parenquimatosa Sim / Não
j. Nódulo residual Sim / Não
k. Linfonodo calcificado Sim / Não
l. Infiltrado alveolar Sim / Não
m. Infiltrado intersticial Sim / Não

5. Alocação no grupo do estudo: Sem tuberculose

tuberculose latente (TBL)

tuberculose

XII-Avaliação Odontológica (mediante exame odontológico)

Data: ___/___/___

- 6- Presença de mucosa seca? Sim / Não
7- Presença de gengivite? Sim / Não
8- Presença de periodontite? Sim / Não
9- Periodontite crônica:
 ausente
 leve
 moderada
 grave
10- Presença de Síndrome Seca? Sim / Não

ANEXO III

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 IV

ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS

ESCORE EDSS

FUNÇÕES PIRAMIDIAIS:

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.

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:

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:

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.

FUNÇÕES INTESTINAIS:

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.

Referência: Kurtzke. Neurology 1983; 33:1444-52.

ANEXO VI - ARTIGO PUBLICADO

Diffusion tensor imaging metrics in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy

Sheila N. F. Liberato de Matos, Giovanna Ladeia-Rocha, José Abraão Carneiro Neto, Cassius J. V. de Oliveira, César Araújo Neto, Lúcia Passos, Jamily Oliveira-Filho, Edgar M. Carvalho

First published: 09 March 2022

<https://doi.org/10.1002/acn3.51521>



Abstract

Objective

In the diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy (HAM), while magnetic resonance imaging (MRI) is essential to exclude other diseases, its power is limited regarding HAM diagnosis, as only 30% of affected patients present with spinal cord atrophy. Diffusion tensor imaging (DTI) may enable the detection of damage in the white matter microstructure. Here, we quantitatively assess spinal cord damage using DTI and evaluate conventional MRI parameters of the spinal cord in HTLV-1-infected individuals.

Methods

This cross-sectional study involved 33 HTLV-1 carriers, 28 patients with definite-HAM, and 11 seronegative healthy subjects (HS). Region-of-interest (ROI)-based fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) measurements were performed in the upper thoracic and lumbar regions of the spinal cord. Thoracic index was defined as $1/(\text{anteroposterior diameter} \times \text{transverse diameter})$ measured at the fifth 5th vertebral level. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine optimal cutoff FA, MD, and thoracic index values.

Results

Spinal cord atrophy was observed in 15 (53.6%) patients with definite-HAM. The area under the ROC curve in the thoracic spinal cord was 0.824 (95% CI, 0.716–0.932), 0.839 (95% CI: 0.736–0.942), and 0.838 (95% CI: 0.728–0.949) for FA, MD, and the thoracic index, respectively. Lower FA and higher MD values were observed in the definite-HAM group compared to HTLV-1 carriers and HS at the T5 vertebral level ($p < 0.01$).

Interpretation

Complementary to conventional MRI, DTI analysis of the spinal cord and thoracic index determination can offer additional insight that may prove useful in the diagnosis of HAM.

Introduction

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infection has afflicted 10 million people worldwide.¹ HTLV-1-associated morbidity is highly underestimated: While only 5% of infected individuals develop HTLV-1-associated myelopathy (HAM) or adult T-cell leukemia (ATL),² more than 50% of those not diagnosed with these conditions suffer from other related diseases or syndromes, including HTLV-1-associated arthropathy, sicca syndrome, bladder dysfunction, erectile dysfunction, and infective dermatitis.³⁻⁵ Definite HAM is characterized by slowly progressive spastic paraparesis, which may initially present unilaterally, but invariably develops bilaterally, being associated with generalized hyperreflexia and extensor plantar reflex.⁶ Approximately 20% of HTLV-1-infected individuals without definite HAM may present bladder dysfunction, characterized by urinary urgency, incontinence, and/or nocturia; in the absence of motor disability, these patients are classified as having probable HAM.⁴⁻⁶ Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging (MRI) of the spinal cord reveal no unique characteristics in patients with definite HAM, yet both are essential to exclude other diseases. Depending on the stage of disease, MRI may reveal an edematous, normal or atrophic spinal cord, with or without signal alterations.⁶ Neuropathological findings indicate that atrophy of the spinal cord seems to mainly occur in the anteroposterior direction.^{7,8} Most pathological alterations in HAM have been reported in the thoracolumbar cord.^{9,10} Spinal cord atrophy can be radiologically quantified^{8,9,11,12} and is the most common finding observed on conventional MRI. However, atrophy usually appears only years after the onset of disease.¹³ Moreover, the spinal cord is normal on MRI in up to 30% of patients presenting neurological findings compatible with definite HAM.¹²

Diffusion tensor imaging (DTI) combined with fiber tractography allows for the mapping and consequent evaluation of different tracts of white matter in the central nervous system.^{14,15} The DTI technique measures the diffusion of water molecules, describing movement in a three-dimensional space, thereby mapping directionality.¹⁶ The degree of anisotropy can be quantified by some measures, such as fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD).^{17,18} DTI-tractography of the spinal cord has been successfully used to evaluate subtle pathological abnormalities in cervical spondylotic myelopathy,¹⁹ monitor disease activity in patients with multiple sclerosis²⁰ and intramedullary tumors,²¹⁻²³ and has been suggested as a possible tool to detect disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis,²⁴ as well as to evaluate functional motor ability in patients with acute transverse myelitis.²⁵ The present study endeavored to quantitatively assess spinal cord alterations in HTLV-1-infected subjects using DTI and measures of anteroposterior and transverse diameters of the spinal cord.

Material and Methods

Study participants

The present cross-sectional study recruited 61 HTLV-1-infected subjects followed from 2 to 14 years at the Multidisciplinary HTLV-1 Clinic of the Prof. Edgard Santos University Hospital Complex, located in Salvador, Bahia-Brazil. All study subjects underwent recent neurological evaluations in 2020. HTLV-1 infection was diagnosed by

positivity on serological enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Cambridge Biotech Corp., Worcester, MA, USA), with confirmation provided by western blot (HTLV blot, Genelab, Singapore). Of the 61 recruited subjects, 33 were HTLV-1 carriers and 28 patients were diagnosed with definite HAM; 11 seronegative healthy subjects (HS) were also included. This study was approved by the Institutional Review Board of the Federal University of Bahia. All included participants freely agreed to participate and provided a written term of informed consent.

Case definition

The studied subjects were classified as either HTLV-1 carriers, that is, HTLV-1-infected individuals without neurological signs or symptoms, or infected patients with definite HAM.²⁶ Briefly, definite HAM is a non-remitting progressive spastic paraparesis in which sensory, urinary and anal sphincter signs or symptoms may or may not be present. All definite HAM cases presented an Osame motor disability score (OMDS) greater than 1, and other disorders that could mimic HAM were excluded. Seronegative controls were healthy workers who tested seronegative for HTLV-1 and did not present any signs or symptoms of neurological disease.

Study design

All subjects answered a standardized questionnaire and underwent neurological physical examination by two independent neurologists; proviral load was also quantitatively determined. Two scales were used to assess neurological disability in individuals infected with HTLV-1: The extended disability status scale (EDSS)²⁷ and OMDS.²⁸ Individuals additionally underwent a 10-m walking test as previously described.²⁹ The outcomes of interest were the presence of spinal cord atrophy, thoracic index quantification, and changes in diffusion tensor tractography metrics, that is, FA and MD. Exclusion criteria consisted of any history or signs of unrelated diseases with the potential to affect the central nervous system, spine radiation therapy, previous spine surgery, contraindication to MR imaging, and relevant motion artifacts.

HTLV-1 proviral load

DNA was extracted from 10^6 peripheral blood mononuclear cells (PBMC) using proteinase K and the salting-out method. HTLV-1 proviral load was quantified by real-time PCR as previously described using an ABI Prism 7700 Sequence detector system (Applied Biosystems),³⁰ with albumin DNA used as an endogenous reference. Normalized HTLV-1 proviral load values were calculated as the ratio of HTLV-1 DNA average copy number/albumin DNA average copy number $\times 2 \times 10^6$,⁶ and expressed as the number of HTLV-1 copies per 10^6 PBMCs.

MR examination

Conventional MRI with DTI was performed on all subjects using a 1.5-Tesla-MR scanner (Siemens; Symphony) with a 16-channel spinal coil. The protocol consisted of sagittal T2-weighted images (turbo spin echo sequence TE/TR = 131/5010 ms, 3.0 mm slice thickness, FOV = 320 mm), SPACE 3D sequence TE/TR 124/1500 ms, measured voxel

size = 1.0 × 1.0 × 1.0 mm, FOV = 256 mm, and transversal T2-weighted sequence TE/TR 95/4990 ms, FOV = 170 mm) at the 5th thoracic vertebral level and the lower cord immediately above the conus medullaris. The 5th thoracic vertebral level was chosen to reflect the mid-thoracic spinal cord level. Diffusion weighting was applied in 12 gradient directions with a b-value = 0 and 1000s/mm² in the axial plane at the same levels, TE/TR 124/1500 ms, measured voxel size = 2.7 × 1.6 × 4.5 mm, FOV = 200 mm. The overall scanning time for the two DTI acquisitions was 1m49s. DTI data were analyzed using *syngo.via* imaging software (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen-Germany). On axial images, individual regions of interest (ROI) were drawn freehand to circumscribe the hemicord, encompassing white and gray matter (Fig. 1). Due to the smaller size of the spinal cord cross-section analyzed, it was not possible to obtain valid measurements for separate more minute ROIs. The anteroposterior and transversal diameters were respectively defined as the distance from the ventral to the dorsal border and from the left to right border of the spinal cord. Spinal cord MRIs were examined for the presence of diffuse atrophy. The thoracic and lumbar index were calculated using the following equation: 1/ anteroposterior diameter (AP) × transverse diameter (TD), that is, higher values indicated greater degrees of spinal cord atrophy. Independent assessments of spinal cord images and FA and MD measurements were conducted by a neuroradiologist and a neurologist with experience in neuroimaging; disagreements were settled by consensus. All evaluators were blinded to the clinical status of the subjects.

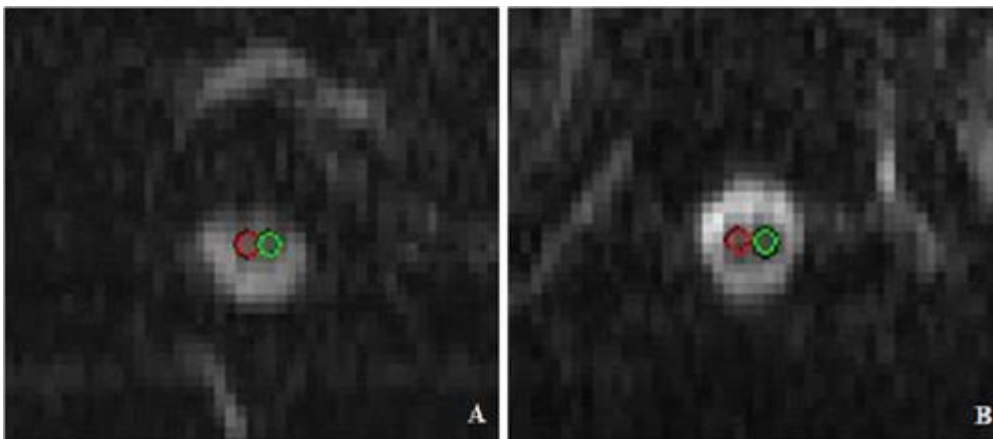


Figure 1

Region-of-interest (ROI) placement. Placement of the measurement ROIs on the axial B0 image at the 5th thoracic vertebral level (A) and the lower cord immediately above the conus medullaris (B).

Statistical analysis

A database was built using REDCap, an internet-based software platform developed at Vanderbilt University.³¹ Data were tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov test. Comparisons among categorical variables were made using Pearson's Chi-squared test or Fisher's exact test. Comparisons among DTI parameters and volumetric results were performed between the three groups using the Kruskal–Wallis test. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis considering the area under the curve (AUC) was employed to compare the performance of thoracic index, FA

and MD measurements in predicting HAM. Spearman's rank correlation coefficients were calculated to evaluate correlations between thoracic index values, and DTI and clinical parameters. All statistical analyses were carried out using SPSS version 22 software; results were considered significant when $p < 0.05$.

Results

Patient demographic characteristics, duration of follow-up, the presence of associated diseases and proviral load determinations are listed in Table 1. No differences were seen regarding the demographic features of the three participant groups, nor with respect to time of follow-up. Median HTLV-1 proviral load was higher in definite-HAM patients than in HTLV-1 carriers ($p < 0.02$).

Table 1. Demographic features, associated disease status and proviral load in HTLV-1-infected subjects and seronegative individuals.

Characteristics	HAM (n = 28)	HTLV-1 carriers (n = 33)	Seronegative (n = 11)	p value
Female sex n (%)	19 (67.9%)	19 (57.6%)	6 (54.5%)	0.63 ¹
Age (years)	53.86 (±12.16)	52.7 (±11)	52.2 (±14.38)	0.89 ²
Follow-up (years)	5.5 (2–8.75)	11 (5–14)	–	0.87 ³
Sicca syndrome	0	0	–	–
HTLV-1 associated arthropathy	5 (17.8%)	5 (15.1%)	–	>0.99 ⁴
Diabetes	6 (21.4%)	2 (6.1%)	–	0.12 ⁴
HBV infection	0	0	–	–
HCV infection	1 (3.6%)	1 (3%)	–	>0.99 ⁴
Proviral load ⁵ (copies/10 ⁶ PBMC)	93,893 (49,408–166,835)	20,692 (6,216–82,434)	–	0.12 ³

HAM, HTLV-1-associated myelopathy; HBV, Hepatitis B virus; HCV, Hepatitis C virus.

¹ χ^2 test.

² Kruskal–Wallis test.

³ Mann–Whitney *U* test.

⁴ Fisher’s exact test.

⁵ Median [interquartile range].

MRI inspection revealed atrophy of the spinal cord in 15 (53.6%) patients with definite-HAM in contrast to none of the HTLV-1 carriers or HS ($p < 0.001$). The thoracic area of the spine, as well as the anteroposterior and transverse diameters measured at T5, were inferior in the group of patients with definite HAM compared to HTLV-1 carriers and seronegative individuals ($p < 0.001$, Kruskal–Wallis test). Higher thoracic index values were observed in the definite HAM group ($p < 0.001$, Mann–Whitney *U* test) (Table 2). DTI measurements of the spinal cord are shown in Table 3. FA values at the 5th thoracic vertebral level were reduced in the definite HAM group ($p < 0.001$) along with considerably elevated MD values ($p < 0.001$) (Table 3). Thoracic and lumbar spinal cord parameters did not differ significantly among HTLV-1 carriers and seronegative individuals.

Table 2. Frequency of spinal cord atrophy and MRI measurements of the spinal cord in HTLV-1-infected subjects and seronegative individuals.

	HAM (<i>n</i> = 28)	HTLV-1 carriers (<i>n</i> = 33)	Seronegative (<i>n</i> = 11)	<i>p</i> value
Spinal atrophy ¹ <i>n</i> (%)	15 (53.6%)	0	0	<0.001 ²
Vertebral level: T5				
Thoracic area (cm ²) ³	0.260 (0.220– 0.320)	0.360 (0.330– 0.390)	0.400 (0.387– 0.442)	<0.001 ⁴
Anteroposterior diameter (cm) ³	0.480 (0.450– 0.525)	0.540 (0.520– 0.620)	0.590 (0.525– 0.645)	<0.001 ⁴
Transverse diameter (cm) ³	0.730 (0.665– 0.785)	0.820 (0.780– 0.880)	0.870 (0.825– 0.915)	<0.001 ⁴
Thoracic index (1/cm ²) ⁵	2.76 (2.52– 3.43)	2.19 (2.01– 2.46)	2.02 (1.74– 2.19)	<0.001 ⁴
Vertebral level: T12-L1				

	HAM (n = 28)	HTLV-1 carriers (n = 33)	Seronegative (n = 11)	p value
Lumbar area (cm ²) ³	0.550 (0.455–0.625)	0.580 (0.530–0.650)	0.675 (0.547–0.725)	0.01 ⁴
Anteroposterior diameter (cm) ³	0.690 (0.475–0.780)	0.730 (0.650–0.770)	0.760 (0.715–0.807)	0.06 ⁴
Transverse diameter (cm) ³	0.900 (0.815–0.935)	0.910 (0.850–0.960)	0.920 (0.880–1.012)	0.13 ⁴
Lumbar index (1/cm ²) ⁵	1.59 (1.37–1.94)	1.53 (1.37–1.76)	1.39 (1.27–1.58)	0.06 ⁴

HAM, HTLV-1-associated myelopathy.

¹ On inspection.

² χ^2 test.

³ Median (interquartile range)

⁴ Kruskal–Wallis test.

⁵ 1/(anteroposterior diameter × transverse diameter).

Table 3. Diffusion tensor imaging parameters in the spinal cords of HTLV-1 infected subjects and seronegative individuals.

Vertebral level	DTI parameters	HAM (n = 26) ¹	HTLV-1 carriers (n = 31)	Seronegative (n = 10)	p value ²
T5	Fractional anisotropy	0.519 (0.434–0.565)	0.642 (0.554–0.707) ³	0.688 (0.574–0.704) ³	<0.001
	Mean diffusivity	1.521 (1.409–1.736)	1.259 (1.135–1.425) ³	1.228 (1.084–1.408) ³	<0.001

Vertebral level	DTI parameters	HAM (n = 26) ¹	HTLV-1 carriers (n = 31)	Seronegative (n = 10)	p value ²
T12-L1	Fractional anisotropy	0.433 (0.382–0.523)	0.482 (0.399–0.547)	0.545 (0.508–0.621) ³	0.015
	Mean diffusivity	1.140 (1.064–1.230)	0.963 (0.892–1.166) ³	1.116 (0.921–1.349)	0.037

Measurements presented as median values (interquartile range). DTI, diffusion tensor imaging; HAM, HTLV-1-associated myelopathy.

Level of significance for difference between definite-HAM versus carriers and versus seronegative is $p < 0.01$ (³) by Mann-Whitney-*U*-Test.

¹ Due to artifacts, images were only analyzed in 26 of 28 patients with HAM.

² Kruskal-Wallis test.

ROC curve analysis using a cutoff FA value of 0.545 at the 5th thoracic vertebral level successfully discriminated definite HAM subjects with 83.9% sensitivity, while the rate of false HAM patient detection (1-specificity) was 26.9% (AUC 0.824; 95% CI: 0.716–0.932). The optimal cutoff value established for MD was 1.3445×10^{-3} mm²/s, providing a sensitivity of 74.2% and specificity of 84.6% regarding the detection of definite-HAM patients (AUC 0.839; 95% CI: 0.736–0.942). ROC curve analysis also demonstrated the capability of the thoracic index assessment to discriminate between HTLV-1 carriers and definite-HAM patients using a cutoff value of 2.48 (AUC 0.838; 95% CI: 0.728–0.949), achieving 84.4% sensitivity, and 80.8% specificity (Figure 2). Lumbar spinal cord parameters were not found to discriminate between the HTLV-1-infected groups. The rate of HAM patients correctly classified using MD values (\geq cutoff) was 84.6% (22/26) compared to 73% (19/26) using FA. In addition, the rate of false identification of HAM (carriers with thoracic index \geq , or FA value \leq cutoff) was 18.7% (Table 4).

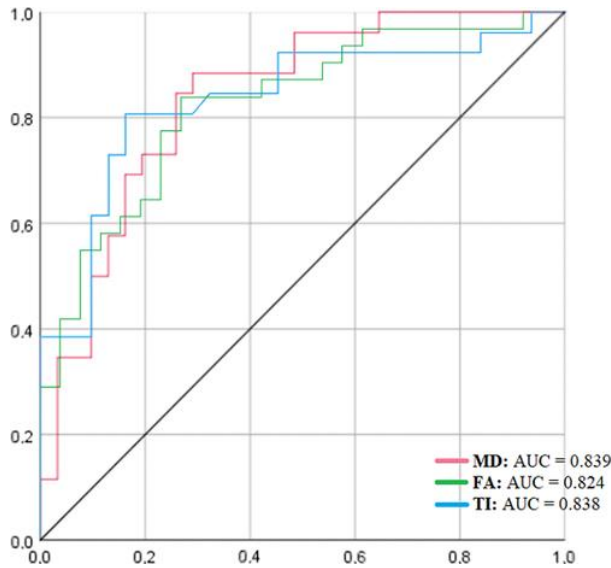


Figure 2

ROC curve analysis of fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), and thoracic index (TI) values in 31 asymptomatic HTLV-1 carriers and 26 HAM patients at the T5 vertebral level. MD: area under the curve: 0.839 (95% CI: 0.736–0.942), optimal cutoff: 1.3445, with 74.2% sensitivity and 84.6% specificity at cutoff. FA: area under the curve: 0.824 (95% CI: 0.716–0.932), optimal cutoff 0.545, 83.9% sensitivity, and 73.1% specificity at cutoff. TI: area under the curve: 0.838 (95% CI: 0.728–0.949), optimal cutoff 2.48, 84.4% sensitivity and 80.8% specificity at cutoff.

Table 4. MRI findings in HTLV-1-infected subjects and seronegative individuals, stratified by DTI parameter and thoracic index cutoff values.

	HAM <i>N</i> = 26 ¹	HTLV-1 carriers <i>N</i> = 31	Seronegative <i>n</i> (%) <i>N</i> = 11
Spinal atrophy ² present	<i>N</i> = 14	0	0
Thoracic index ≥ 2.48	14 (100)	0	0
Fractional anisotropy (T5) ≤ 0.545	14 (100)	0	0
Mean diffusivity (T5) $\geq 1.3445 \times 10^{-3}$ mm ² /sec	13 (92.8)	0	0

	HAM N = 26 ¹	HTLV-1 carriers N = 31	Seronegative n (%) N = 11
Normal spine ²	N = 12	N = 31	N = 11
Thoracic index ≥ 2.48	8 (66.6)	6 (18.7)	1 (9)
Fractional anisotropy (T5) ≤ 0.545	5 (41.6)	6 (18.7)	2 (18.2)
Mean diffusivity (T5) $\geq 1.3445 \times 10^{-3}$ mm ² /sec	9 (75)	9 (28.1)	3 (27.2)

¹ Due to artifacts, images were only analyzed in 26 of 28 patients with definite HAM.

² On inspection.

We did not find a correlation between illness duration and DTI parameters or the thoracic index, but there was a direct correlation between 10-m walk test and lumbar MD values ($r = 0.519$, $p = 0.03$). Clinical disability scores, expressed as median (interquartile range) values on the EDSS and OMDS were 5.5 (4–6.5) and 5 (3–6.75) in the HAM group, respectively. At the 5th thoracic vertebral level, EDSS and OMDS scores were found to strongly correlate with the following parameters: spinal cord area, anteroposterior and transverse diameters, thoracic index, FA, and MD. A negative correlation was noted between FA and thoracic index, while the former correlated positively with area, AP and TD parameters. A direct correlation was observed between MD and thoracic index, while negative correlations were detected between MD and the AP, TD, and area parameters (Table 5).

Table 5. Correlations between DTI parameters, imaging findings and disability scale scores in HTLV-1 carriers and HAM patients at the 5th thoracic vertebral level.

	DTI parameters		Disability scales	
	FA	MD	EDSS	OMDS
Area	0.67 (<0.001)	-0.54 (<0.001)	-0.64 (<0.001)	-0.66 (<0.001)
AP	0.56 (<0.001)	-0.45 (<0.001)	-0.54 (<0.001)	-0.58 (<0.001)
TD	0.55 (<0.001)	-0.46 (<0.001)	-0.49 (<0.001)	-0.58 (<0.001)

	DTI parameters		Disability scales	
	FA	MD	EDSS	OMDS
Thoracic index	-0.65 (<0.001)	0.54 (<0.001)	0.60 (<0.001)	0.62 (<0.001)
EDSS	-0.58 (<0.001)	0.59 (<0.001)		
OMDS	-0.60 (<0.001)	0.57 (<0.001)		

- Spearman correlations were calculated between parameters. The 'r' indexes are shown (*p* value). FA, fractional anisotropy; MD, mean diffusivity; AP, anteroposterior diameter; TD, transverse diameter; thoracic index, 1/AP × TD; EDSS, Extended Disability Status; OMDS, Osame Motor Disability Score.

Discussion

HTLV-1 was the first retrovirus identified.³² However, as it remains a neglected infection, there are no complementary exams that assist in the diagnosis of HAM, and no effective antiviral drugs have been developed to treat HTLV-1. Conventional MRI has failed to demonstrate atrophy or other findings related to this disease in 33.4% to 76.5% of cases meeting the clinical criteria of definite HAM.^{8, 10, 12, 33-35} Moreover, while conventional MRI may detect abnormalities in definite HAM, a more highly sensitive technique is required to investigate spinal cord involvement in individuals who do not present clinical disease, as well as to determine whether the spinal cord injury detectable on imaging may bear correlations with illness duration and disease severity. DTI metrics are based on measurements of the three-dimensional diffusivity of water, which is directed by different "barriers", such as axons, cell membranes and particularly myelin sheaths.³⁶ Pathological processes impairing the microstructure of central nervous system tissue, for example, the diffuse loss of myelin and axons evidenced by neuropathological studies in definite-HAM patients, alter the anisotropy of water diffusion.^{7, 36} Although previous studies have documented FA abnormalities in patients with HAM¹¹, the sensitivity of DTI parameters in the diagnosis of definite HAM has not been determined to date.

The definite-HAM and HTLV-1 carriers involved in the present study presented similar demographic and epidemiological profiles. As expected, proviral load was elevated in patients with HAM compared to HTLV-1 carriers. HAM development has been associated with increased HTLV-1 proviral load and the female sex,⁶ which explains the higher proportion of females in the definite-HAM group. The most common and nonspecific finding observed on MRI of the thoracic spinal cord is atrophy.¹³ On inspection, thoracic spinal cord atrophy was observed in 53.6% of the definite-HAM patients evaluated herein, which stands in agreement with previous findings.^{10, 12, 34} This greater sensitivity of the thoracic index when compared to binary categorization of

atrophy reflects lower discrimination and accuracy of visual inspection alone by a radiologist.

In the spinal cord, inflammatory myelitis is characterized by decreased FA values in the region of T2-weighted lesions, with increased FA values seen at lesion boundaries.¹⁵ Vilchez et al.,¹¹ in addition to conventional MRI of the cervical cord and thoracolumbar spine, investigated DTI parameters in the evaluation of patients with definite HAM and HTLV-1 carriers. These authors identified significant correlations exclusively between reduced FA in dorsal fiber and neurological findings. In the present study, the definite-HAM group showed significantly decreased FA and increased mean diffusivity values in the thoracic spine compared to HS and HTLV-1 carriers. The decreased FA values may be related to reduce amount of extracellular water due to cytotoxic edema, axonal cluster regeneration or cellular infiltration by inflammatory cells.¹⁵ Increased MD values could be related to larger extracellular spaces (due to axonal and neuronal loss) in combination with spinal cord atrophy.^{37, 38}

The main pathological feature characterizing HAM is the presence of chronic inflammation with mononuclear cell infiltration and diffuse degeneration of both myelin and axons, notably in the thoracic cord.⁷ The pattern of DTI metrics found in patients with HAM is similar to the one observed in other infectious or inflammatory myelopathies as multiple sclerosis, but DTI parameters may rule out other neurologic disorders of the spinal cord as ischemic myelopathy and acute injury due to compression.^{15, 20, 39} Regarding the diagnosis of HAM, the DTI metrics seems a promising supplementary diagnostic tool in addition to the clinical criteria and liquor. Moreover, early signs of HTLV-1 medullary injury not observed in the conventional MRI may be detectable. The present results suggest that increased MD and decreased FA in the thoracic cord of HAM patients may reflect axonal loss, demyelination and parenchymal inflammatory infiltration, which precisely correlate with previously reported histological findings.^{7, 40, 41} Nonetheless, this remains a speculative hypothesis, as animal studies examining diffusion parameters and corresponding histology would be required to confirm or refute this premise.

In contrast to our findings, some previous reports do not demonstrate clear relationships between the severity of disease and spinal cord parameters.^{8, 11, 12, 42} However, a study by Liu et al. (2014) did find that spinal cord atrophy was correlated with ambulatory index.⁹ Moreover, our results showed that clinical disability scores correlated with spinal cord area, anteroposterior and transverse diameters and the thoracic index at the 5th thoracic vertebral level. With regard to DTI parameters, FA and MD in the thoracic cord were also found to correlate with disease severity, in contrast to previous findings.¹¹ This could be explained by the low number of patients with definite HAM in previous investigations, as well as the use of the American spinal injury association impairment (ASIA) scale to assess the effects of spinal cord injury. Unlike EDSS, neurological disability evaluations made using the ASIA scale do not account for bowel or bladder dysfunction.

Our study has several limitations. The number of seronegative controls included was relatively small, that is, by increasing the number of these individuals, differences in DTI derivative measures might approach significance between carriers and seronegative

controls. As only a limited number of patients who presented probable HAM underwent MRI, comparisons between these patients and those with definite HAM were not performed. Although patients with probable HAM present no motor disability, these individuals should be evaluated in future studies, as abnormalities in DTI values were found to directly correlate with the EDSS; notably, patients with probable HAM present EDSS scores ≥ 2 .⁴ In addition, the present investigation employed a 1.5-T MRI system with a 16-channel spinal coil, which offers inferior image quality compared to 3.0 T systems; moreover, ROIs were defined manually and diffusion weighting was applied in 12 gradient directions, which may affect the measurement of DTI parameters. Despite these limitations, the thoracic index proved to be a simple and useful tool in the diagnosis of HAM, providing excellent accuracy (83%) to discriminate between HTLV-1 carriers and HAM patients.

The well-described histopathologic findings detailing damage to the spinal cord caused by the inflammatory response in HTLV-1-infected subjects may serve to explain the increased MD and decreased FA values seen in the thoracic spine of patients with definite HAM.^{7, 43-47} Our results indicate that both methods (thoracic index and DTI derivative measures) evaluated herein may be applicable in the diagnosis of definite HAM; however, additional studies involving age-matched patients and a larger control group are essential to enhancing the diagnostic value of these parameters. Nonetheless, the findings presented herein clearly show that DTI offers high sensitivity in the detection of spinal cord damage and should be considered as a relevant diagnostic indicator in the evaluation of HAM. Moreover, correlations between DTI derivative measures and OMDS and EDSS scale results further corroborate the potential of FA and MD as biomarkers of the severity of spinal cord injury in HTLV-1-infected subjects.

Acknowledgments

The authors are grateful to Cristiano Franco and Andris Walter for assistance in the preparation of the manuscript. This research was supported by the Maria Emilia Freire Pedreira de Carvalho Foundation, the Brazilian National Research Council (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Author Contributions

S.N.F., J.A.C.N., J.O.F., and E.M.C. contributed to conception and design of the study and methods. S.N.F., G.L.R., C.J.V.O., C.A.N., L.P., J.O.F., and E.M.C. contributed to acquisition and analysis of data. S.N.F., G.L.R., J.O.F., and E.M.C. contributed to drafting the text and preparing the figures.

Conflict of Interest

Nothing to report.

References

1. Gessain, A. & Cassar, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front. Microbiol.* 3, 1–23 (2012).

2. World Health Organization. Human T-Lymphotropic Virus Type 1: Technical Report. (2021).
3. Poetker, S. K. W. et al. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J. Clin. Virol.* 51, 54–58 (2011).
4. Castro, N. M. et al. 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, 813–8 (2007).
5. de Oliveira, C. J. V., Neto, J. A. C., Andrade, R. C. P., Rocha, P. N. & de Carvalho Filho, E. M. Risk Factors for Erectile Dysfunction in Men With HTLV-1. *J. Sex. Med.* 14, 1195–1200 (2017).
6. Bangham, C. R. M., Araujo, A., Yamano, Y. & Taylor, G. P. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 15012 (2015).
7. Izumo, S. Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP): The 50th Anniversary of Japanese Society of Neuropathology. *Neuropathology* 30, 480–485 (2010).
8. Taniguchi, A. et al. Spinal cord anteroposterior atrophy in HAM/TSP: Magnetic resonance imaging and neuropathological analyses. *J. Neurol. Sci.* 381, 135–140 (2017).
9. Liu, W. et al. In vivo imaging of spinal cord atrophy in neuroinflammatory diseases. *Ann. Neurol.* 76, 370–378 (2014).
10. Melo, A., Moura, L., Rios, S., Machado, M. & Costa, G. Magnetic resonance imaging in HTLV-I associated myelopathy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 51, 329–332 (1993).
11. Vilchez, C. et al. Atrophy, focal spinal cord lesions and alterations of diffusion tensor imaging (DTI) parameters in asymptomatic virus carriers and patients suffering from human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/). *J. Neurovirol.* 20, 583–590 (2014).
12. Yukitake, M. et al. Incidence and clinical significances of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy with T2 hyperintensity on spinal magnetic resonance images. *Intern. Med.* 47, 1881–1886 (2008).
13. Romanelli, L. C. F. et al. Spinal cord hypometabolism associated with infection by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006720 (2018).
14. Shapey, J. et al. Clinical applications for diffusion MRI and tractography of cranial nerves within the posterior fossa: A systematic review. *Front. Neurosci.* 13, (2019).
15. Renoux, J. et al. MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in inflammatory disease of the spinal cord. *Am. J. Neuroradiol.* 27, 1947–1951 (2006).
16. Jones, D. K., Simmons, A., Williams, S. C. & Horsfield, M. A. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magn. Reson. Med.* 42, 37–41 (1999).
17. El Maati, A. A. A. & Chalabi, N. Diffusion tensor tractography as a supplementary tool to conventional MRI for evaluating patients with myelopathy. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 45, 1223–1231 (2014).
18. Ribas, E. S. C. & Teixeira, M. J. Tractografia: definição e aplicação na ressecção de tumores cerebrais. *Arq. Bras. Neurocir.* 30, 30–33 (2011).
19. Cui, J.-L. et al. Quantitative assessment of column-specific degeneration in cervical spondylotic myelopathy based on diffusion tensor tractography. *Eur. Spine J.* 24, 41–47 (2015).

20. Ohgiya, Y. et al. Diffusion tensor MR imaging of the cervical spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Eur. Radiol.* 17, 2499–2504 (2007).
21. Ducreux, D. et al. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging and Fiber Tracking in Spinal Cord Lesions: Current and Future Indications. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 17, 137–147 (2007).
22. Ducreux, D. et al. MR diffusion tensor imaging and fiber tracking in 5 spinal cord astrocytomas. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 27, 214–6 (2006).
23. Czernicki, T. et al. Diffusion tensor tractography of pyramidal tracts in patients with brainstem and intramedullary spinal cord tumors: Relationship with motor deficits and intraoperative MEP changes. *J. Magn. Reson. Imaging* 46, 715–723 (2017).
24. Fukui, Y. et al. Detecting spinal pyramidal tract of amyotrophic lateral sclerosis patients with diffusion tensor tractography. *Neurosci. Res.* 133, 58–63 (2018).
25. Joon, W. L. et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic acute transverse myelitis. *Am. J. Roentgenol.* 191, 52–57 (2008).
26. De Castro-costa, C. M. et al. Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I- Associated Myelopathy (HAM/TSP). *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 22, 931–935 (2006).
27. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1444 (1983).
28. Matsuzaki, T. et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM)/tropical spastic paraparesis (TSP) with amyotrophic lateral sclerosis-like manifestations. *J. Neurovirol.* 6, 544–8 (2000).
29. Dehée, A. et al. Quantitation of HTLV-I proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. *J. Virol. Methods* 102, 37–51 (2002).
30. Harris, P. a. et al. Research Electronic Data Capture (REDCap) - A metadata driven methodology and workflow process for providing translational research informatict support. *J. Biomed. Inform.* 42, 377–81 (2009).
31. Poiesz, B. J. et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77, 7415–7419 (1980).
32. Ferraz, A. C., Gabbai, A. A., Abdala, N. & Nogueira, R. G. Ressonância magnética na mielopatia associada ao HTLV-I: Leucoencefalopatia e atrofia medular. *Arq. Neuropsiquiatr.* 55, 728–736 (1997).
33. Howard, A. K., Li, D. K. B. & Oger, J. MRI contributes to the differentiation between MS and HTLV-I associated myelopathy in British Columbian coastal natives. *Can. J. Neurol. Sci.* 30, 41–8 (2003).
34. Yamamoto, F. et al. Abnormal spinal MRI findings in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 111, 624–8 (2009).
35. Patzig, M. et al. Measurement of structural integrity of the spinal cord in patients with amyotrophic lateral sclerosis using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *PLoS One* 14, 1–9 (2019).
36. Ellingson, B. M., Ulmer, J. L., Kurpad, S. N. & Schmit, B. D. Diffusion tensor MR imaging in chronic spinal cord injury. *Am. J. Neuroradiol.* 29, 1976–1982 (2008).
37. Agosta, F. et al. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: A longitudinal diffusion tensor MRI study. *Brain* 130, 2211–2219 (2007).


38. Li, D. C. et al. The role of diffusion tensor imaging in spinal pathology: A review. *Neurol. India* 65, 982–992 (2017).
39. Umehara, F. et al. Immunocytochemical Analysis of the Cellular Infiltrate in the Spinal Cord Lesions in HTLV-I-Associated Myelopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 52, 424–430 (1993).
40. Matsuura, E. et al. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. *J. Neurol. Sci.* 371, 112–116 (2016).
41. Evangelou, I. E., Massoud, R. & Jacobson, S. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Semiautomatic Quantification of Spinal Cord Atrophy from 3-Dimensional MR Images. *J. Neuroimaging* 24, 74–78 (2014).
42. Iwasaki, Y. Pathology of chronic myelopathy associated with HTLV-I infection (HAM/TSP). *J. Neurol. Sci.* 96, 103–123 (1990).
43. Cartier, L. M., Cea, J. G., Vergara, C., Araya, F. & Born, P. Clinical and neuropathological study of six patients with spastic paraparesis associated with HTLV-I: an axomyelinic degeneration of the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 56, 403–13 (1997).
44. Matsuura, E. et al. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 15, 1–6 (2015).
45. Aye, M. M. et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol.* 100, 245–252 (2000).
46. Yoshioka, A., Hirose, G., Ueda, Y., Nishimura, Y. & Sakai, K. Neuropathological studies of the spinal cord in early stage HTLV-I-associated myelopathy (HAM). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 56, 1004–7 (1993).

ANEXO VII - ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO

Artigo 1: *Hormonal and Psychogenic Risk Factors for Erectile Dysfunction in Men with HTLV-1*

JOURNAL ARTICLE

Hormonal and Psychogenic Risk Factors for Erectile Dysfunction in Men with HTLV-1 [Get access >](#)

Cassius José Vitor de Oliveira, MD, José Abraão Carneiro Neto, MD, Rosana C.P. Andrade, PhD, Maria de La Glória Orge, BSA, Sheila Nunes F. Liberato de Matos, MD, Paulo Novis Rocha, MD, PhD, MSc, Edgar Marcelino de Carvalho Filho, MD, PhD 

The Journal of Sexual Medicine, Volume 16, Issue 11, November 2019, Pages 1763–1768, <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.07.028>

Published: 11 September 2019 **Article history** ▼

“ Cite  Permissions  Share ▼

Abstract

Introduction

Erectile dysfunction (ED) is associated with neurological damage due to human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) infection, but hormonal and psychogenic factors also cause ED.

Aim

To evaluate the association of psychogenic and hormonal factors with ED in men infected with HTLV-1.

Methods

In this cross-sectional study, we compared total testosterone, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, anxiety symptoms, depressive symptoms, and neurologic manifestations in HTLV-1-infected men with or without ED. The International Index of Erectile Function was used to determine the degree of ED. Participants were grouped according to Osame's Motor Disability Scale and the Expanded Disability Status Scale: HTLV-1-associated myelopathy or tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), probable HAM/TSP, or HTLV-1 carrier. Chi-square and Fisher's exact tests were used to compare the groups, and regression analyses were used to show predictors of ED.

Artigo 2: Neurologic, clinical, and immunologic features in a cohort of HTLV-1 carriers with high proviral loads

Journal of NeuroVirology (2020) 26:520–529
<https://doi.org/10.1007/s13365-020-00847-y>



Neurologic, clinical, and immunologic features in a cohort of HTLV-1 carriers with high proviral loads

Sheila N. Ferraz¹ · Gabriela F. Costa² · José Abraão Carneiro Neto¹ · Thiago Hebert² · Cassius J. V. de Oliveira¹ · Mariele Guerra¹ · Livia M. A. Oliveira¹ · Edgar M. Carvalho^{1,3,4}

Received: 26 July 2019 / Revised: 23 March 2020 / Accepted: 23 April 2020 / Published online: 8 May 2020
 © The Author(s) 2020

Abstract

A high proviral load (PVL) is recognized as a risk factor for human T cell leukemia virus-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), but there is a lack of prospective studies evaluating whether or not HTLV-1 carriers with high PVL are at risk of developing HAM/TSP or other HTLV-1-related diseases. Here, we compare the incidence of clinical manifestations and the cytokine levels in 30 HTLV-1 carriers with high (> 50,000 copies/10⁶ PBMC) and an equal number of subjects with low proviral load. Participants were followed for 3 to 16 years (median of 11 years). The PVL, IFN- γ , TNF, and IL-10 levels were quantified at entry and at the end of the follow-up. Among the self-reported symptoms in the initial evaluation, only the presence of paresthesia on the hands was more frequent in the group with high PVL ($p < 0.04$). The production of IFN- γ was higher in the group with high PVL group (median of 1308 versus 686 pg/ml, $p < 0.011$) when compared with the control group in the first assessment. There was no difference in the occurrence of urinary symptoms or erectile dysfunction, periodontal disease, Sicca syndrome, and neurologic signs between the two groups during the follow-up. The observation that none of the HTLV-1 carriers with high PVL and with exaggerated inflammatory response progressed to HAM/TSP indicates that other factors in addition to the PVL and an exaggerated immune response are involved in the pathogenesis of HAM/TSP.

Keywords HTLV-1-associated myelopathy · HTLV-1 · Proviral load · HTLV-1 carriers · Myelopathy

Introduction

The human T cell leukemia virus-1 (HTLV-1) was the first human retrovirus to be described (Poiesz et al. 1980) and is the etiologic agent of adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) (Uchiyama et al. 1977) and HTLV-1-associated myelopathy or tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) (Osame et al. 1986; Gessain et al. 1985). The HTLV-1 virus preferentially infects CD4 T cells but is also found in CD8 T cells, B cells, and dendritic cells (Bangham 2018; Martin et al. 2016). HTLV-1 infection activates genes that induce T cell proliferation and

activation with an exaggerated production of proinflammatory cytokines such as TNF, IL-1, IFN- γ , TGF- β , CXCL-9, and CXCL-10 (Ando et al. 2013; Futsch et al. 2017; Sato et al. 2013). The high proviral load usually above 50,000 copies per 10⁶ cells and the exacerbated inflammatory response are considered the main biomarkers of HAM/TSP (Grassi et al. 2011; Olindo et al. 2006; Santos et al. 2012). HAM/TSP is characterized by a slowly progressive spastic paraparesis, neurogenic bladder, and less visible sensory signals (Araújo et al. 2009). About 20% of individuals infected with HTLV-1 without HAM/TSP have urinary dysfunctions, especially due to overactive bladder (Troisgros et al. 2017). Erectile dysfunction is also observed in more than 40% of virus-infected subjects (de Oliveira et al. 2017). In addition to the aforementioned diseases, individuals infected with HTLV-1 have more chronic periodontitis, Sicca syndrome, and arthropathy than seronegative individuals (Motokawa et al. 1996; Poetker et al. 2011; Caskey et al. 2008).

Previous studies with HTLV-1-infected subjects who did not fulfill the criteria for HAM/TSP have shown a greater occurrence of neurologic symptoms, such as weakness in the lower limbs, hyperreflexia, and altered vibratory sensitivity, as

Edgar M. Carvalho
 imuno@ufba.br

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

² Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil

³ Instituto Gonçalo Moniz (FIOCRUZ-BA), Fundação Oswaldo Cruz, Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador, Bahia, Brazil

⁴ National Institute of Science and Technology in Tropical Diseases (INCT-DT), CNPq, Salvador, Brazil

Artigo 3: Bladder dysfunction in human T cell lymphotropic virus infection: A prospective cohort study

PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

RESEARCH ARTICLE

Bladder dysfunction in human T cell lymphotropic virus infection: A prospective cohort study

José Abraão Carneiro Neto¹, Cássius José Vitor de Oliveira¹, Sheila Nunes Ferraz¹, Mariele Guerra², Lívia Alves Oliveira², Lúcia Passos², Edgar M. Carvalho^{1,2,3,4*}, Paulo Novis Rocha^{1,5}

1 Post Graduate Program of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil, **2** Immunology Service of University Hospital Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil, **3** Gonçalo Moniz Institute, Fiocruz, Salvador, Bahia, Brazil, **4** National Institute of Science and Technology of Tropical Diseases, Salvador, Bahia, Brazil, **5** Nephrology Service of University Hospital Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

* imuno@ufba.br



OPEN ACCESS

Citation: Carneiro Neto JA, Vitor de Oliveira CJ, Ferraz SN, Guerra M, Oliveira LA, Passos L, et al. (2022) Bladder dysfunction in human T cell lymphotropic virus infection: A prospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis* 16(1): e0009772. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009772>

Editor: Ran Wang, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, CHINA

Received: August 29, 2021

Accepted: December 8, 2021

Published: January 14, 2022

Copyright: © 2022 Carneiro Neto et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript.

Funding: This study was funded by the Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), Ministério de Ciência e Tecnologia, Fundação Maria Emília Freire Pedreira de Carvalho (grant 16006701). Research grant from Fundação Maria Emília Freire Pedreira de Carvalho to JACN. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

Background

While bladder dysfunction is observed in the majority of patients with human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy (HAM), it is also observed in patients who do not fulfill all diagnostic criteria for HAM. These patients are classified as having possible or probable HAM/TSP. However, it remains unclear whether the severity and progression of bladder dysfunction occurs similarly between these two groups.

Objective

Compare the severity and evolution of bladder dysfunction in HTLV-1-infected patients with possible and definite HAM/TSP.

Methods

The present prospective cohort study followed 90 HTLV-1 patients with possible HAM/TSP and 84 with definite HAM/TSP between April 2011 and February 2019. Bladder dysfunction was evaluated by bladder diary, overactive bladder symptoms scores (OABSS) and urodynamic studies. Bladder dysfunction progression was defined as the need for clean self-intermittent catheterization (CIC).

Results

At baseline, nocturia, urgency and OABSS scores were worse in definite compared to possible HAM/TSP patients. The main urodynamic finding was detrusor overactivity, present in 77.8% of the patients with definite HAM/TSP versus 58.7% of those with possible HAM/TSP ($P = 0.05$). Upon study conclusion, the cumulative frequency of patients requiring CIC increased in both groups, from 2 to 6 in possible HAM/TSP and from 28 to 44 in definite

Artigo 4: *Evolution of erectile dysfunction in individuals infected with human T-lymphotropic virus 1: a prospective cohort study*

JOURNAL ARTICLE

Evolution of erectile dysfunction in individuals infected with human T-lymphotropic virus 1: a prospective cohort study [Get access >](#)

Cassius J V de Oliveira, MD, José Abraão Carneiro Neto, MD, Sheila N F Liberato de Matos, MD, Paulo Oliveira, MD, PhD, Matheus Tannus, MD, Néviton Castro, MD, PhD, Paulo N Rocha, MD, PhD, Edgar M Carvalho, MD, PhD ✉

The Journal of Sexual Medicine, Volume 20, Issue 3, March 2023, Pages 269–276, <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdac050>

Published: 08 February 2023 **Article history** ▼

“ Cite  Permissions  Share ▼

Abstract

Background

Virtually all patients with human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1)–associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) have some degree of erectile dysfunction (ED), but ED is also found in a large percentage of HTLV-1 carriers.

Aim

To evaluate the evolution of ED in individuals infected with HTLV-1 who were followed for up to 15 years.

Methods

This prospective cohort study included men infected with HTLV-1 who had ED, were aged 18 to 70 years, and were followed from January 2004 to December 2019. We used the International Index of Erectile Function–5 (IIEF–5), the Expanded Disability Status Scale and Osame Motor Disability Scale, and the Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) to define and stratify ED, neurologic disability, and bladder dysfunction, respectively.

Outcomes