



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

ANA PATRÍCIA BASTOS FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DAS CITOCINAS, DO POLIMORFISMO DA
INTERLEUCINA 6 E DA CARGA PROVIRAL COM A MIELOPATIA, A DOR E A
CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
LINFOTRÓPICO CÉLULAS T HUMANAS TIPO I**

Recife

2022

ANA PATRÍCIA BASTOS FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DAS CITOCINAS, DO POLIMORFISMO DA
INTERLEUCINA 6 E DA CARGA PROVIRAL COM A MIELOPATIA, A DOR E A
CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
LINFOTRÓPICO CÉLULAS T HUMANAS TIPO I**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do comportamento. Área de concentração: Neurologia.

Orientador (a): Profº. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho
Coorientador (a): Profª. Drª. Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura

Recife
2022

Catálogo na fonte:
Elaine Freitas, CRB4:1790

F383a	Ferreira, Ana Patrícia Bastos Avaliação da associação das citocinas, do polimorfismo da interleucina 6 e da carga proviral com a mielopatia, a dor e a capacidade funcional em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico células T humanas tipo I / Ana Patrícia Bastos Ferreira . – 2022. 145 f. : il. Orientador: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho. Coorientadora: Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2022. Inclui referências e anexos. 1. Citocinas. 2. Polimorfismo genético. 3. Desempenho físico funcional. 4. Dor. 5. Vírus linfotrópico t tipo 1 humano. 6. Paraparesia espástica tropical. I. Rocha Filho, Pedro Augusto Sampaio (orientador). II. Moura, Patrícia Muniz Mendes Freire de (coorientadora). III. Título. 618.97 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 247)
-------	---

ANA PATRÍCIA BASTOS FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DAS CITOCINAS, DO POLIMORFISMO DA
INTERLEUCINA 6 E DA CARGA PROVIRAL COM A MIELOPATIA, A DOR E A
CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
LINFOTRÓFICO CÉLULAS T HUMANAS TIPO I**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Neurologia e Ciências do comportamento.

Aprovada em: 30/06/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho (orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Daniela Araujo de Oliveira (examinador interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Heytor Victor Pereira da Costa Neco (examinador externo)
Centro Universitário Maurício de Nassau

Prof. Dr. Raul Emídio de Lima (examinador externo)
Instituto Aggeu Magalhães

Profa. Dra. Fabiola Dach (examinador externo)
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

*A Deus, pela força e conforto,
a minha amada mãe Judite, meu alicerce,
ao meu amado pai Paulo (in memorian), minha eterna fortaleza,
ao nosso grupo de pesquisa, pela rica jornada,
aos orientadores, pelos inúmeros e eternos ensinamentos,
aos pacientes com HTLV, pela confiança e fé na ciência.*

AGRADECIMENTOS

Agradecimento a Deus por sempre estar no controle de tudo e me guiar nesta jornada.

Gratidão aos membros da minha família, que estiveram junto a mim em todos os momentos, sempre como porto seguro nas dificuldades e de incentivo, quando as forças estavam faltando. Obrigada minha mãe Judite, sem você, esse momento não seria possível. A minha sobrinha querida e mestrandia, Priscilla Corrêa, por estar sempre disponível e me incentivar a ser cada vez melhor.

Agradeço aos meus orientadores, Pedro Sampaio e Patrícia Moura, que estão caminhando junto a mim desde o mestrado, pelos conselhos e ensinamentos que levarei para a vida. Vocês sempre terão um lugar especial no meu coração. Minha admiração por vocês só cresce a cada dia.

Aos meus queridos e queridas pacientes com HTLV, que me receberam de braços abertos e acreditaram no trabalho do nosso grupo de pesquisa. Sem vocês, esse momento não seria possível.

Ao grupo de pesquisa em HTLV da Universidade de Pernambuco, que me apresentou aos mundos novos da imunologia e da biologia molecular, e cujas trocas (sérias ou não) e aprendizados eu levarei comigo para sempre. Obrigada Vanessa Teixeira, Ana Carolina Trindade, Heytor Neco, Raul Emídio, Maria Eduarda e Lara Rocha.

A pesquisadoras Taciana Mendonça e Bruna Vidal, por sua disponibilidade e interesse em participar junto conosco para que cada etapa pudesse ser concluída sem intercorrências.

Aos queridos parceiros Luydson Richardson e Clarice Neuenschwander, cuja disponibilidade e suporte foram essenciais para a realização das análises biológicas desta tese. Minha eterna gratidão, por toparem este desafio junto conosco.

Ao Instituto Aggeu Magalhães e ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami por terem disponibilizado todo o maquinário e insumos necessários (através dos nossos parceiros) para as análises biológicas.

A todos os meus amigos e amigas pelo apoio e incentivo constantes. Agradeço especialmente as amigas Valciene Cavalcanti e Beatriz Luna, e ao amigo Alex Cruz por me apoiarem e pela ajuda nos momentos mais críticos e estressantes. Ao meu

casal mais que especial, Daniela e Leonidas, pela troca de risadas e de conhecimento sempre. Aos queridos, Quintino Orengo e Débora Granja, que mesmo com suas rotinas atarefadas, sempre conseguiram um tempinho e realizaram as revisões dos meus textos em inglês. Vocês são anjos em forma de gente e me sinto abençoada por ter cada um junto comigo na jornada da vida.

Por fim, agradeço a cada membro da banca examinadora, da qualificação e da defesa, por estarem disponíveis e dedicarem seu tempo para melhorar a qualidade dos produtos oriundos desta tese.

“A persistência é o melhor caminho para o êxito” (CHAPLIN, 1997, p.118).

RESUMO

Aproximadamente 4% das pessoas com Vírus T-Linfotrófico Humano Tipo 1 (HTLV-1) irão desenvolver a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 (PET/MAH). A PET/MAH causa perda progressiva da capacidade de locomoção, do controle urinário e da função sexual, além de níveis elevados de dor em geral. Este conjunto de fatores influencia negativamente na independência funcional e na qualidade de vida dos pacientes. Fatores virais, polimorfismos genéticos, carga proviral e a resposta imune do hospedeiro são determinantes para o desenvolvimento da mielopatia. Esta pesquisa buscou verificar a existência da associação das características sociodemográficas e clínicas, das citocinas, da carga proviral, do polimorfismo da interleucina 6 com a mielopatia, a dor e a dependência funcional em pacientes com HTLV-1. Também foi verificada a existência da associação das características sociodemográficas e clínicas com a lombalgia. Foi realizado um estudo transversal, com pacientes de ambos os sexos atendidos ambulatoriamente. Foram utilizados na avaliação um formulário semiestruturado, a Medida de independência funcional, a Escala de incapacidade motora de Osame (OMDS), Escala visual numérica para dor, Questionário de dor McGill e Questionário de dor neuropática. A genotipagem da IL-6 (rs2069849) e a quantificação da carga proviral foram realizadas por reação em cadeia da polimerase em tempo real. Os níveis das citocinas foram mensurados no plasma por citometria de fluxo. Foram incluídos 165 pacientes, 71,5% eram mulheres, média etária de $52 \pm 13,1$ anos, 23% eram dependentes funcionais, 20,6% tinham mielopatia, e boa mobilidade (OMDS=1). A frequência de dor geral foi de 78,7%, sendo do tipo crônica em 68% dos pacientes. A mediana da carga proviral foi de $831,4 \times 10^4$ cópias (132,9 – 12159) e 81,7% tinham genótipo CC da IL-6. A dependência funcional foi associada com a mielopatia ($p=0,023$; IC95% 1,1-6,3), maior tempo de diagnóstico de HTLV-1 ($p=0,042$; IC95% 1,0-5,5), com a frequência de dor ($p=0,016$; IC95% 1,2-6,2) (regressão logística). A dependência funcional também associada com altos níveis séricos de IL-6 ($p=0,024$; IC95% 1,02-1,28), IL-8 ($p=0,009$; IC95% 1,03-1,20) e baixos níveis de IL-10 ($p=0,015$; IC95% 0,79-0,98) (regressão logística). A dor crônica foi mais frequente em mulheres ($p=0,005$; IC95% 1,4-7,1), com baixa escolaridade ($p=0,003$; IC95% 1,5-7,0), com maior tempo de diagnóstico de HTLV-1 ($p=0,001$; IC95% 1,7-8,0), e depressão ($p<0,001$; IC95% 2,3-

17,6) (regressão logística). A lombalgia do tipo neuropática foi associada com a mielopatia ($p=0,031$; IC95% 1,1-11,7). A mielopatia foi associada altos níveis de IL-6 ($p=0,024$; IC95% 1,02-1,23) e IL-8 ($p=0,025$; IC95% 1,01-1,17) (regressão logística). O polimorfismo da IL-6 e a carga proviral não foram associados a mielopatia, a dependência funcional ou a dor crônica. As citocinas, a carga proviral e o polimorfismo da IL-6 não foram associados com a intensidade ou a frequência de dor. Em conclusão, a dor crônica é frequente e está associada a um maior tempo com HTLV-1 e com uma maior incapacidade. A incapacidade está associada com a mielopatia, com maior tempo diagnóstico, com a frequência de dor e com altos níveis de citocinas. A IL-6 e IL-8 estão associadas à mielopatia e à dependência funcional, enquanto a IL-10 mostrou efeito protetor sobre a capacidade funcional.

Palavras-chave: citocinas; polimorfismo genético; desempenho físico funcional; dor, Vírus linfotrófico t tipo 1 humano; Paraparesia espástica tropical.

ABSTRACT

Approximately 4% of people with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) will develop Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1 Associated Myelopathy (PET/MAH). PET/MAH causes progressive loss of locomotion ability, urinary control and sexual function, besides high levels of pain in general. This set of factors negatively influences the functional independence and quality of life of patients. Viral factors, genetic polymorphisms, proviral load and the host's immune response are determinants for the development of myelopathy. This research sought to verify the existence of an association between sociodemographic and clinical characteristics, cytokines, proviral load, interleukin 6 polymorphism with myelopathy, pain, and functional dependence in patients with HTLV-1. The existence of an association between sociodemographic and clinical characteristics with low back pain was also verified. A cross-sectional study was carried out with patients of both sexes treated as outpatients. A semi-structured form, the Functional Independence Measure, the Oswestry Motor Disability Scale (OMDS), Visual Numerical Pain Scale, McGill Pain Questionnaire and Douleur Neuropathique 4 Questionnaire were used in the evaluation. Genotyping of IL-6 (rs2069849) and quantification of proviral load were performed by real-time polymerase chain reaction. Cytokine levels were measured in plasma by flow cytometry. A total of 165 patients were included, 71.5% were women with mean age of 52 ± 13.1 years, 23% were functionally dependent, 20.6% had myelopathy, and good mobility (OMDS=1). The frequency of general pain was 78.7%, being chronic in 68% of patients. The median proviral load was 831.4×10^4 copies ($132.9 - 12159$) and 81.7% had IL-6 CC genotype. Functional dependence was associated with myelopathy ($p=0.023$; 95%CI 1.1-6.3), longer time from diagnosis of HTLV-1 ($p=0.042$; 95%CI 1.0-5.5), with the pain frequency ($p=0.016$; 95%CI 1.2-6.2) (logistic regression). Functional dependence was also associated with high serum levels of IL-6 ($p=0.024$; 95%CI 1.02-1.28), IL-8 ($p=0.009$; 95%CI 1.03-1.20) and low levels of IL-10 ($p=0.015$; 95%CI 0.79-0.98) (logistic regression). Chronic pain was more frequent in women ($p=0.005$; 95%CI 1.4-7.1), with low education ($p=0.003$; 95%CI 1.5-7.0), with a longer time of diagnosis of HTLV -1 ($p=0.001$; 95%CI 1.7-8.0), and depression ($p<0.001$; 95%CI 2.3-17.6) (logistic regression). Neuropathic low back pain was associated with myelopathy ($p=0.031$; 95%CI 1.1-11.7). Myelopathy was associated with high levels of IL-6

($p=0.024$; 95%CI 1.02-1.23) and IL-8 ($p=0.025$; 95%CI 1.01-1.17) (logistic regression). IL-6 polymorphism and proviral burden were not associated with myelopathy, functional dependence, or chronic pain. Cytokines, proviral load and IL-6 polymorphism were not associated with pain intensity or frequency. In conclusion, chronic pain is frequent and associated with a longer time with HTLV-1 and greater disability. Disability is associated with myelopathy, longer time to diagnosis, frequency of pain, and high levels of cytokines. IL-6 and IL-8 are associated with myelopathy and functional dependence, while IL-10 showed a protective effect on functional capacity.

Keywords: cytokine; polymorphism; physical functional performance; Human T-lymphotropic virus 1; Pain; Tropical spastic paraparesis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TESE

Figura 1 -	Prevalência de HTLV-1 no mundo.....	24
Figura 2 -	Prevalência de HTLV-1 no Brasil (1989 – 1996)	25
Figura 3 -	Representação da presença do HTLV-1/2 em todo território de Pernambuco	26
Figura 4 -	Mecanismo de dano circundante responsável pelo dano ao tecido neural em pacientes com PET/MAH.....	31

LISTA DE TABELAS

TESE

Tabela 1 -	Protocolo da PCR em tempo real para quantificação da carga proviral.....	59
------------	--	----

ARTIGO 1 - AVALIAÇÃO DA DOR CRÔNICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM HTLV-1

Tabela 1 -	Comparação do número de descritores (ND) e índice de dor (ID) das subescalas do McGill dos pacientes com e sem PET/MAH.....	82
Tabela 2 -	Associação entre os fatores sociodemográficos e clínicos com a presença de dor crônica nos pacientes com HTLV-1.....	82
Tabela 3 -	Associação entre os fatores sociodemográficos e clínicos com o tipo de dor em pacientes com lombalgia.....	83
Tabela 4 -	Associação entre os fatores sociodemográficos e clínicos com a capacidade funcional em pacientes com HTLV-1.....	84

ARTIGO 2 – ALTOS NÍVEIS DE IL-6 E IL-8 ESTÃO ASSOCIADOS COM PET/MAH E COM A DEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM PACIENTES COM HTLV-1'

Tabela 1 -	Associação dos fatores sociodemográficos e citocinas com a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH)	108
Tabela 2 -	Associação dos fatores sociodemográficos e citocinas com a capacidade funcional.....	109
Tabela 3 -	Associação dos fatores sociodemográficos e citocinas com a ocorrência de dor crônica, intensidade e frequência de dor.....	110
Tabela 4 -	Associação do polimorfismo da interleucina 6 (IL-6) com a capacidade funcional e a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH)	111
Tabela 5 -	Associação do polimorfismo da interleucina 6 (IL-6) com a ocorrência de dor crônica, intensidade e frequência de dor.....	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASIA	<i>American Spinal Injury Association</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
BHE	Barreira Hematoencefálica
IAM	Instituto Aggeu Magalhães
CTL	Células T citotóxicas
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DN4	Questionário de dor neuropática
EVN	Escala Visual Numérica
EDSS	Escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
hnRNP-A1	Ribonucleoproteína nuclear heterogênea
HTLV	Vírus T-Linfotrópico Humano
HUOC	Hospital Uniersitário Oswaldo Cruz
IFN- γ	Interferon Gama
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LLTA	Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto
MIF	Medida de Independência Funcional
MPQ-BR	Questionário de dor de McGill
NK	<i>Natural Killers</i>
OMDS	Escala de Incapacidade Motora de Osame
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET/MAH	Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao

HTLV-1

PCR Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real

TNF- α Fator de Necrose Tumoral Alfa

WB *Western Blot*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	APRESENTAÇÃO.....	19
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	23
2.1	VÍRUS T-LINFOTRÓPICO HUMANO (HTLV).....	23
2.1.1	Epidemiologia do HTLV-1.....	23
2.1.1.1	HTLV-1 no mundo.....	23
2.1.1.2	HTLV-1 no Brasil.....	24
2.2	RESPOSTA INFLAMATÓRIA PROVOCADA PELO HTLV.....	27
2.3	PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL/MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1 (PET/MAH)	28
2.3.1	Diagnóstico da PET/MAH.....	29
2.3.2	Fisiopatologia da PET/MAH.....	29
2.4	CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM HTLV-1.....	32
2.4.1	Comprometimento motor, neurológico, esfinteriano, citocinas e carga proviral.....	34
2.5	DOR EM PACIENTES COM HTLV.....	38
2.5.1	Tipos de dor e sensibilização.....	38
2.5.2	Fatores que influenciam na dor.....	39
2.5.3	Dor e inflamação.....	40
2.5.4	Dor e HTLV.....	41
2.5.5	Dor, citocinas, carga proviral e estratégias de tratamento.....	43
2.6	CARGA PROVIRAL, CITOCINAS, PET/MAH, CAPACIDADE FUNCIONAL E DOR.....	44
2.7	POLIMORFISMO DO GENE IL-6 (RS2069849) E HTLV.....	47
3	OBJETIVOS.....	50
3.1	OBJETIVO GERAL.....	50
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
4	MATERIAL E MÉTODO.....	52
4.1	DESENHO E LOCAIS DO ESTUDO.....	52
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	52
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	52

4.4	COLETA DE DADOS E AMOSTRA BIOLÓGICA.....	53
4.4.1	Coleta de dados sociodemográficos e clínicos.....	53
4.4.2	Coleta e separação de amostras de sangue.....	53
4.5	FERRAMENTAS UTILIZADAS NAS AVALIAÇÕES DOS PARTICIPANTES.....	54
4.5.1	Formulário semiestruturado.....	54
4.5.2	Medida de Independência Funcional (MIF).....	54
4.5.3	Escala Visual Numérica (EVN).....	55
4.5.4	Questionário de dor neuropática (DN4).....	56
4.5.5	Questionário de dor de McGill (MQP-BR).....	56
4.5.6	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).....	57
4.5.7	Escala de Incapacidade Motora da Osame (OMDS).....	85
4.6	QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS.....	58
4.7	QUANTIFICAÇÃO DA CARGA PROVIRAL.....	59
4.8	GENOTIPAGEM DO POLIMORFISMO IL-6.....	60
4.9	ANÁLISES ESTÁTICAS.....	60
4.9.1	Análises estatísticas do artigo 1.....	60
4.9.2	Análises estatísticas do artigo 2.....	61
4.10	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	62
5	RESULTADOS.....	63
5.1	ARTIGO INTITULADO ‘AVALIAÇÃO DA DOR CRÔNICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM HTLV-1’.....	63
5.2	ARTIGO INTITULADO ‘ALTOS NÍVEIS DE IL-6 E IL-8 ESTÃO ASSOCIADOS COM PET/MAH E COM A DEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM PACIENTES COM HTLV-1’.....	85
6	CONCLUSÕES.....	113
	REFERÊNCIAS.....	114
	ANEXO A – RESUMO ARTIGO 1: INTRINSIC AND EXTRINSIC CELL APOPTOTIC PATHWAYS IN PATIENTS WITH HTLV-1-ASSOCIATED MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS: A SYSTEMATIC REVIEW.....	135

ANEXO B – RESUMO ARTIGO 2: CEREBRAL AND SPINAL CORD CHANGES OBSERVED THROUGH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH HTLV-1-ASSOCIATED MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS: A SYSTEMATIC REVIEW.....	136
ANEXO C – CERTIFICADO POSTER CONGRESSO – CEREBRAL AND SPINAL CORD CHANGES OBSERVED THROUGH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH HTLV-1-ASSOCIATED MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS: A SYSTEMATIC REVIEW.....	137
ANEXO D – CERTIFICADO POSTER CONGRESSO – Socio-demographic and clinical factors associated with functional capacity and pain in patients with human t-cell lymphotropic virus type 1.....	138
ANEXO E – MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL (MIF)	139
ANEXO F – ESCALA VISUAL NUMÉRICA.....	140
ANEXO G – QUESTIONÁRIO DE DOR NEUROPÁTICA.....	140
ANEXO H – QUESTIONÁRIO DE DOR DE MCGILL.....	141
ANEXO I – ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO.....	142
ANEXO J – ESCALA DE INCAPACIDADE MOTORA DE OSAME (OMDS).....	143
ANEXO K – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA PROCAPE/UPE.	144
APÊNDICE A – FORMULÁRIO SEMIESTRUTURADO.....	145

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO

O Vírus T-Linfotrópico Humano (HTLV) é um vírus que pertence à família Retroviridae. Ele foi descrito em 1980, e sua transmissão ocorre de três formas: através do ato sexual, de mãe para filho (transmissão vertical) ou através do contato com sangue contaminado. Até o momento foram identificados 4 tipos virais, contudo apenas o HTLV-1 foi associado ao desenvolvimento de doenças devido a sua patogenicidade (BARTMAN et al., 2008; BISWAS et al., 2010; MAHIEUX; GESSAIN, 2003).

Existem entre 10 e 20 milhões de indivíduos com HTLV no mundo (DE THÉ; BOMFORD, 1993; GESSAIN; CASSAR, 2012; ROMANELLI et al., 2010). Por apresentar aproximadamente 2,5 milhões de pessoas que vivem com HTLV, o Brasil é um país endêmico para a infecção pelo HTLV, e a prevalência desta infecção está aumentando entre os jovens (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006; MIRANDA, 2022). Dentre os estados brasileiros, o de Pernambuco está entre aqueles que apresentam as maiores taxas de prevalência (228,3 /100.000 doadores de sangue) (MIRANDA, 2022).

Ainda não é conhecido o motivo exato que faz com que a maioria dos infectados permanecem “assintomáticos” durante toda a vida, enquanto aproximadamente 4% das pessoas que vivem com HTLV irão desenvolver a uma doença neurológica denominada Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH) (ENOSE-AKAHATA; JACOBSON, 2019). Os pacientes com PET/MAH apresentam limitação progressiva da capacidade de locomoção, do controle urinário e da função sexual, e níveis elevados de dor. Este conjunto de fatores influencia negativamente na independência funcional e na qualidade de vida destes indivíduos (ROSADAS, 2020).

Sabe-se que a resposta imune do hospedeiro desempenha um importante papel no desenvolvimento da PET/MAH, pois estes pacientes apresentam níveis elevados citocinas pró inflamatórias e de carga proviral quando comparados com os pacientes sem a mielopatia (STARLING et al., 2013). Nos dois últimos anos, estudos ressaltaram os biomarcadores que estão envolvidos na fisiopatologia da PET/MAH e destacaram a importância da realização de estudos envolvendo estes fatores

biólogicos (NOZUMA; JACOBSON, 2019; NOZUMA; KUBOTA; JACOBSON, 2020; VALLINOTO et al., 2019; YAMAUCHI et al., 2020). Porém, ainda existem poucos estudos que buscam associar estes biomarcadores imunológicos (relacionados aos níveis de citocinas e polimorfismos genéticos) com a condição clínica dos pacientes, e ainda comparar grupos com e sem a mielopatia.

Até o momento, do ponto vista biológico, alguns estudos investigaram a associação entre as citocinas, a carga proviral, os polimorfismos genéticos (como o da interleucina 6), com a capacidade de locomoção e comprometimento neurológico dos pacientes com HTLV-1 (AZODI et al., 2017; BOOSTANI et al., 2015; BUELL et al., 2016; FURTADO et al., 2012; FUENTES-GONZÁLEZ et al., 2013; KALIL et al., 2021; KUBOTA et al., 2000; SANTOS et al., 2012; OLINDO et al., 2006; MATSUURA et al., 2016; MATSUZAKI et al., 2001; ROMANELLI et al., 2018; SILVA-DIAS et al., 2016; TANAJURA et al., 2015), entretanto ainda existirem divergências entre os resultados encontrados (MUNIZ et al., 2006) e a maioria aborda principalmente os pacientes com a mielopatia. Além disso, os estudos genéticos não abordam fatores clínicos, e sim a suscetibilidade ao desenvolvimento da mielopatia (GADELHA et al., 2008; GONÇALVES et al., 2008; NISHIMURA et al., 2002; NISHIMURA et al., 2003; SCHOR et al., 2018).

A dor é uma queixa clínica frequente, acomete os pacientes infectados pelo HTLV-1 com e sem a mielopatia (SAN-MARTIN; SANTOS; BAPTISTA, 2016), e cuja prevalência e modulação podem ser influenciadas pela ação do sistema imune (MIKA et al., 2013). Em relação a associação entre dor e marcadores biológicos, foram identificados apenas quatro trabalhos. Os dois primeiros avaliaram os níveis séricos de citocinas e carga proviral antes e após a utilização de corticosteróides em pacientes com PET/MAH, não consideraram os tipos de dor e utilizaram amostra reduzida (BUELL et al., 2016; YAMAUCHI et al., 2021). O terceiro estudo verificou que a realização de exercícios Pilates foram capazes de reduzir a dor, melhorar a capacidade funcional e os biomarcadores inflamatórios de pacientes com a mielopatia (KLAUTAU et al., 2020). O quarto verificou a associação de algumas citocinas com a dor em pacientes com e sem a mielopatia (SANTOS et al., 2021).

A carga proviral do HTLV-1 consiste na capacidade que o vírus possui em se integrar as células imunes do hospedeiro, e é considerada um parâmetro importante para a patogênese da mielopatia (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; KUBOTA et al.,

2007; LOUREIRO, 2008), e seus níveis estão mais elevados no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR) dos pacientes com PET/MAH quando comparados aos assintomáticos (BIDKHORI et al., 2020; MARTINS et al., 2018; SANTOS et al., 2012; SILVA et al., 2007). Por isso, é considerada um preditor de piora neurológica (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; TANAJURA et al., 2015), porém, seus níveis podem ser influenciados por citocinas inflamatórias (KUBOTA et al., 2000; SOUZA-MACHADO; CARVALHO, 2003; SANTOS et al., 2012), e se estabilizar ao longo do tempo (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; KWAAN et al., 2006; MARTIN et al., 2010; MARTINS et al., 2018; PINEDA, 2020; PRATES et al., 2020). Por fim, os poucos estudos que buscaram associar a carga proviral com fatores sociodemográficos e clínicos mostraram resultados divergentes (BUELL, 2016; KWAAN, 2006; SANTOS, 2021; YAMAUCHI, 2021).

Os fatores sociodemográficos e a progressão clínica dos pacientes com HTLV-1 são verificados periodicamente pela equipe multiprofissional responsável pelos atendimentos destes pacientes. Portanto, encontrar ferramentas padronizadas cujos resultados possam ser associados com alterações nos parâmetros biológicos dos pacientes podem fornecer pistas que permitam aos profissionais de saúde antecipar condutas visando o controle da resposta imune, minimizando a possibilidade dos pacientes desenvolverem a mielopatia, ou a piora clínica daqueles que já desenvolveram esta doença neurológica.

Durante o período do doutorado, o tema abordado nesta tese originou um total de 4 produções científicas. Os dois primeiros foram revisões sistemáticas, uma relacionada as vias apoptóticas celulares intrínsecas e extrínsecas nos pacientes com PET/MAH (ANEXO A) publicada em janeiro de 2021 na revista *Viral Immunology* (fator de impacto: 2.257); e outra relacionada as alterações cerebrais e da medula espinhal observadas na ressonância magnética de pacientes com PET/MAH (ANEXO B) publicada em janeiro de 2022 na revista *Journal of NeuroVirology* (fator de impacto: 2.643).

Além disso, os resultados da segunda revisão sistemática (ANEXO C) e os dados preliminares do artigo clínico (ANEXO D) foram apresentados no formato de pôster XXIX Congresso Brasileiro de Neurologia realizado de 03 a 07 de setembro de 2021, modalidade online.

Os resultados originais desta tese foram divididos em dois artigos científicos. O primeiro foi um estudo transversal, observacional que buscou avaliar a associação das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com HTLV-1, com dor crônica, lombalgia e capacidade funcional. O segundo artigo verificou a associação das citocinas, da carga proviral e do polimorfismo da IL-6 com a dor, a mielopatia e a capacidade funcional em pacientes com HTLV-1. Os dois artigos foram adaptados para publicação e serão submetidos nas revistas, *Neurology* (fator de impacto: 9.901) e *Annals of Neurology* (fator de impacto: 10.422), respectivamente.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 VÍRUS T-LINFOTRÓPICO HUMANO (HTLV)

No ano de 1908, foi observado que alguns vírus poderiam participar da transformação de células tumorais, sendo então, denominados de vírus oncogênicos (ROMANOS et al., 2008). No ano de 1979 nos Estados Unidos, após a realização de análises celulares feitas em um paciente diagnosticado com leucemia/linfoma de células T do adulto, foi descoberto o retrovírus Vírus T-Linfotrópico Humano (HTLV) (BUISSON; VERNANT, 1990; GALLO, 2005; MANNS; HISADA; GRENADE, 1999). A descrição deste retrovírus humano foi realizada em 1980 (POIESZ et al., 1980).

Até o momento já foram catalogados quatro tipos virais (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4), contudo os humanos podem ser infectados principalmente pelos tipos virais 1 e 2. Devido a sua patogenicidade, o HTLV-1 é mais frequente na população mundial infectada, enquanto o HTLV-2 pode ser observado em populações específicas, como usuários de drogas e indígenas (BASTIAN; HINUMA; DOHERTY, 1993; NICOLÁS et al., 2015). O HTLV-2 já foi associado com outras condições neurológicas e inflamatórias como ataxia espástica, ataxia tropical, glomerulonefrite, etc (LAWRENCE, 2022). Os outros tipos virais foram detectados em um quantitativo bastante reduzido de caçadores camaroneses (MAHIEUX; GESSAIN, 2012).

2.1.1 Epidemiologia do HTLV-1

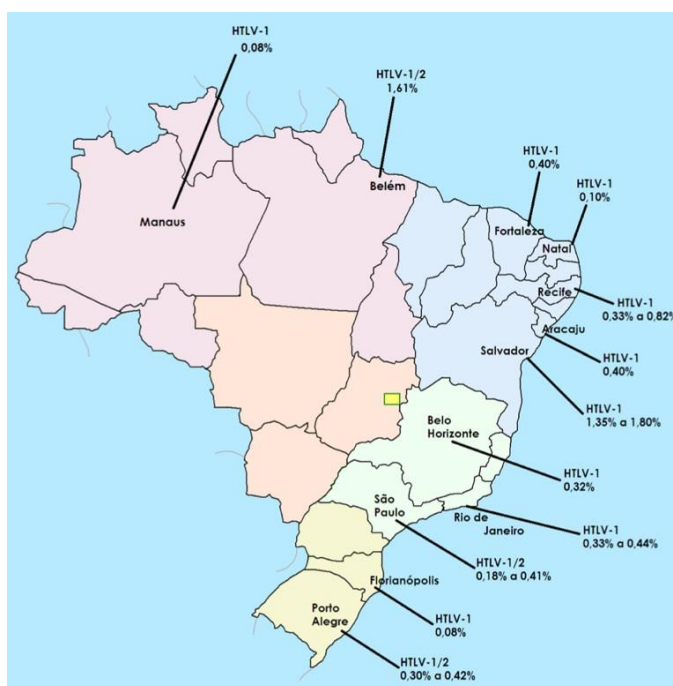
2.1.1.1 HTLV-1 no mundo

Os países mais afetados pelo HTLV-1 encontram-se nos continentes Americano, Africano e Asiático (Figura 1). Neste sentido, Japão, África subsaariana, Ilhas do Caribe, América Central e América do Sul apresentam mais de 1% da população infectada pelo vírus (PROIETTI et al., 2005). Recentemente, a Austrália Central e a Melanésia também surgiram como zonas endêmicas para esta infecção (BANGHAM, 2018).

CASSAR, 2012; ROMANELLI; CAMELLI; PROIETTI, 2010) e o Brasil se destaca por comportar 2,5 milhões de infectados (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006). Contudo, acredita-se que a quantidade de infectados no mundo possa estar subestimada, pois não existem dados de prevalência disponíveis relacionados a países bastante populosos como China e Índia (EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2015)

Provavelmente o vírus chegou ao Brasil através de imigrantes japoneses que se instalaram na região Centro Oeste (KITAGAWA et al., 1986). Porém os estudos de prevalência nas diversas regiões só foram iniciados a partir de 1993, quando os grandes hemocentros começaram a fazer a triagem sorológica para o HTLV (BRASIL, 1993). Apesar dos estudos epidemiológicos amplos sobre esta infecção no Brasil serem antigos, observa-se uma distribuição heterogênea em relação as prevalências de HTLV-1 (Figura 2).

Figura 2. Prevalência de HTLV-1 no Brasil (1989 a 1996)



Fonte: Neco (2019) - Adaptado de Carneiro-Proietti et al. (2002)

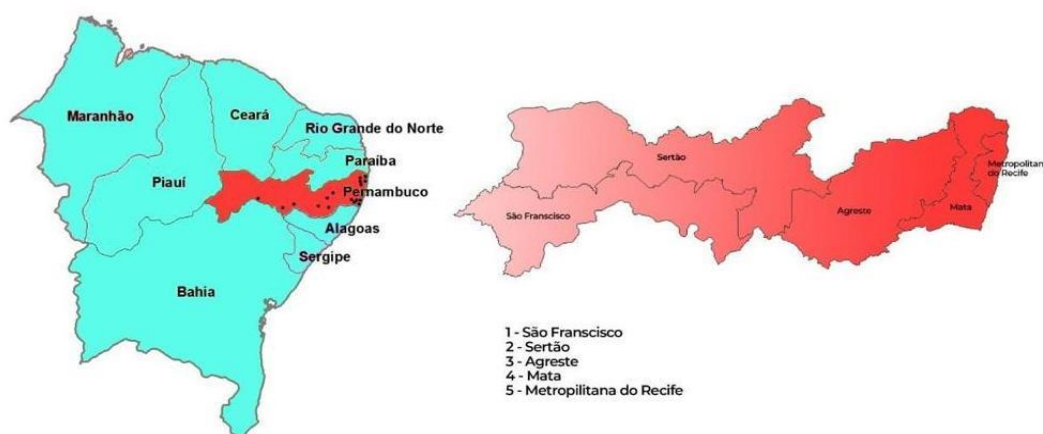
O estado da Bahia, mais especificamente a cidade de Salvador, se destaca por apresentar as maiores prevalências (1,35% a 1,80%) relacionadas ao HTLV-1. (CARNEIRO- PROIETTI; CATALAN-SOARES; PROIETTI, 2002; CATALAN-SOARES; PROIETTI; CARNEIRO-PROIETTI, 2001; GALVÃO-CASTRO et al., 1997;

SANTOS; LIMA, 2005). Estes valores mais elevados podem estar associados ao desembarque de navios negreiros provenientes da África Ocidental (LOUREIRO, 1994), e a transmissão por via sexual (MATSUURA et al., 2016; SODRÉ BARMPPAS et al., 2019), bem como a transmissão através da amamentação verificada atualmente (LAWRENCE, 2022). A imigração da população africana também pode ter contribuído da prevalência da infecção nos estados do Rio de Janeiro e de Pernambuco (LOUREIRO, 2008).

O registro mais atualizado sobre a prevalência do HTLV no Brasil fez um levantamento de 10 anos (2007 a 2016) e observou a ocorrência de dois tipos virais entre os doadores de sangue (primeira doação) de quatro hemocentros. Neste estudo, a cidade do Recife aparece em primeiro lugar com 228,2 infectados/100.000 doadores, em seguida aparecem o Rio de Janeiro com 222/100.000, Belo Horizonte com 103,7/100.000 e São Paulo 103,3/100.000 doadores (MIRANDA, 2022). A detecção da elevada prevalência de infectados pelo vírus em Recife pode ser um reflexo das melhorias relacionadas a assistência e acompanhamento destes indivíduos.

Quanto a distribuição geográfica, um estudo de soro prevalência verificou que 0,8% dos doadores de sangue de Pernambuco mostraram presença de anticorpos para o HTLV-1/2, e que a maior quantidade dos indivíduos soropositivos está na região metropolitana (LOUREIRO, 1994; LOUREIRO, 2008) (Figura 3). Tais achados podem ser confirmados pelo estudo longitudinal realizado com doadores de sangue na cidade de Caruaru entre os anos de 2006 e 2010, que verificou prevalências mais altas nesta cidade do interior nos anos de 2007 e 2010 (0,015%, cada).

Figura 3. Representação da presença do HTLV-1/2 em todo o território de Pernambuco.



Fonte: Autoria própria - Adaptado de Loureiro et al. (1994)

Também foram verificadas altas prevalências de HTLV1/2 em hemofílicos (16,6%), naqueles que vivem com anemias hereditárias (11,2%) e leucemia mielóide aguda (7,4%), sugerindo que a elevação destes índices entre doadores e pacientes pernambucanos possa ter ocorrido por transmissão via parenteral (LOUREIRO, 1994; LOUREIRO, 2008).

Além do contato com sangue contaminado, o HTLV também pode ser transmitido através do ato sexual e por via vertical (através da amamentação ou no ambiente intrauterino) (BRASIL, 2021; GONÇALVES et al., 2010; MATSUOKA; JEANG, 2007). A transmissão através do aleitamento materno é mais frequente devido capacidade do HTLV-1 em alterar o fenótipo das células infectadas para facilitar sua entrada no leite materno (ALVAREZ et al., 2016). Neste sentido, os estados das regiões nordeste (1.257 casos/ano) e sudeste (1.102 casos/ano) do Brasil apresentam maiores prevalências relacionadas a este tipo de transmissão (ROSADAS et al., 2018).

2.2 RESPOSTA INFLAMATÓRIA PROVOCADA PELO HTLV

A imunidade inata é a primeira defesa do hospedeiro contra a infecções, que através do aumento da produção de interferon tipo 1, favorecerá a inibição da replicação viral, e destruição das células infectadas mediante atuação das células Natural Killers (NKs). Contudo, a persistência da infecção promoverá o desenvolvimento da resposta imune adaptativa (SAITO; BANGHAM, 2012).

A infecção pelo HTLV-1 desencadeia uma resposta imune adaptativa de perfil Th1, afetando preferencialmente linfócitos TCD4+ e TCD8+ (BANGHAM et al., 2015; NAGAI et al., 2001; TAKAMOTO et al., 1997), cuja ação pode ser estimulada pelas células dendríticas (apresentadoras de antígeno), que estão mais susceptíveis a infecção de pelo HTLV (MAKINO et al., 1999; SHIMOKUBO et al., 2002; SOUTHERN; SOUTHERN, 1998; SOUZA-MACHADO et al., 2003).

A forte resposta imune Th1 apresentada pelos pacientes com HTLV pode deixar estes indivíduos mais susceptíveis a doenças autoimunes e inflamatórias, como a dermatite seborreica e a síndrome de Sjogren (LAL et al., 1996; NECO, 2019; SCHIERHOUT et al., 2020; SOUZA-MACHADO; CARVALHO et al., 2003). No perfil Th1, os linfócitos T secretam citocinas pró inflamatórias como interleucina 2 (IL-2),

interleucina 6 (IL-6), interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (ARAYA et al., 2014). A liberação de interleucina 1 beta (IL-1 β), TNF- α e IFN- γ induz os macrófagos e as células endoteliais a produzirem a interleucina 8 (IL-8), uma citocina pró inflamatória responsável pelo recrutamento de leucócitos (QUACH, 2022).

O HTLV infecta as mulheres com uma frequência até três vezes maior que os homens (LOPES; PROIETTI, 2008; MATSUURA et al., 2016). Em uma minoria de indivíduos, o HTLV-1 pode promover o surgimento de doenças mais graves como a leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) (2% a 6%) e a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH) (2% a 4%) (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2012; GESSAIN; MAHIEUX, 2012; MARTIN; TAYLOR; JACOBSON, 2014; ROUCOUX; MURPHY, 2004). Apesar da infecção pelo HTLV também poder estar associada a desordens inflamatórias como artropatias, polimiosites, uveítes, dermatite infecciosa (NICHOLÁS et al., 2015; NOZUMA et al., 2014; SANTOS; LIMA, 2005), o foco deste estudo é a PET/MAH.

2.3 PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL/MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1 (PET/MAH)

O nome Paraparesia Espástica Tropical (PET) foi utilizado pela primeira vez 1969, para identificar alguns casos de paraparesia espástica idiopática no Sul da Índia. Alguns anos depois (1985) na Jamaica, a associação entre mielopatia e soropositividade para HTLV-1 foi feita pela identificação de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com PET. No ano seguinte, após identificar alterações neurológicas semelhantes e devido ao clima do Japão, a doença foi renomeada para Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 (PET/MAH) (CHAMPS et al., 2010; MARTIN; TAYLOR; JACOBSON, 2014; VERDONCK; GOTUZZO, 2010).

No Brasil, os primeiros casos de PET/MAH foram descritos em 1989, quando foi detectada a presença de anticorpos HTLV-1 em 37,5% dos pacientes com mielopatia de etiologia indeterminada (MARTINS-CASTRO et al., 1989). Em 2013, um estudo de coorte realizado com 181 indivíduos com HTLV-1 de Minas Gerais verificou que a incidência de PET/MAH foi de 5,3/1.000 infectados por HTLV-1 por ano

(BANGHAM, 2018; CHAMPS et al., 2010; MARTIN; TAYLOR; JACOBSON, 2014; ROMANELLI et al., 2013).

2.3.1 Diagnóstico da PET/MAH

Os critérios para o diagnóstico de PET/MAH utilizados com maior frequência nos estudos são baseados nas características clínicas descritas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), no modelo proposto por Osame (MAH definitiva, MAH provável) ou as classificações descritas por Castro-Costa et al. (2006) (MAH definitiva, MAH provável, MAH possível).

De acordo com a OMS (1989), os pacientes com PET/MAH apresentam: paraparesia espástica lentamente progressiva associada a distúrbios do esfíncter, como distúrbios neurogênicos da bexiga, sintomas sensoriais, como dor neuropática e lombalgia, alterações na propriocepção e alterações laboratoriais como a presença de antígenos ou anticorpos do HTLV-1 no sangue ou LCR. Sendo este o sistema de classificação utilizado pelo grupo de pesquisa em HTLV de Recife.

Osame (1990) classifica como MAH definitivo aqueles pacientes com paraparesia de progressão lenta com envolvimento simétrico dos tratos piramidais e anticorpos HTLV-1 no sangue e no LCR; e como MAH prováveis aqueles que apresentam paraparesia juntamente com anticorpos HTLV-1 no sangue ou LCR (mas não ambos), ou mielopatia não compressiva não compatível com o grupo anterior e anticorpos para HTLV-1 em ambos (soro e LCR).

Castro-Costa (2006) utiliza três classificações: pacientes com MAH definitiva apresentam paraparesia não remitente com comprometimento da marcha, presença de anticorpos (sangue e LCR), sintomas urinários e sensoriais podem ou não estar presentes; MAH provável tem apresentação clínica monossintomática (espasticidade ou hiperreflexia ou sinal de Babinski nos membros inferiores); e MAH possíveis são aqueles com apresentação clínica completa ou incompleta.

2.3.2 Fisiopatologia da PET/MAH

A mielopatia é a manifestação neurológica mais frequente do HTLV-1 (CHAMPS et al., 2010). Trata-se de uma síndrome desmielinizante crônica e

incapacitante, caracterizada pela ocorrência de fraqueza e espasticidade progressiva dos membros inferiores, disfunção sexual, incontinências urinária e/ou vesical, além de dores na coluna lombar e membros inferiores (ANDERSON; MARTIN, 2014). Sua neuropatologia é caracterizada pelo infiltrado de células mononucleares no sistema nervoso central, que acarreta desmielinização e perda neuronal (BANGHAM, 2018).

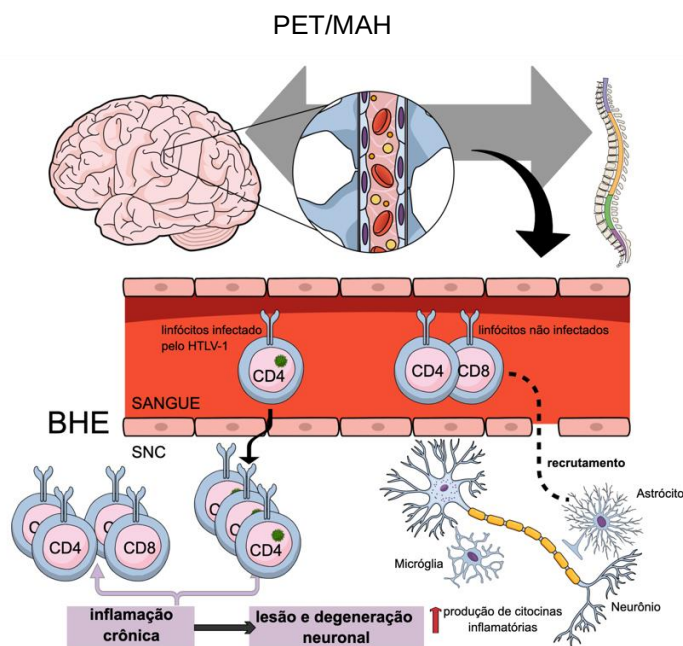
O mecanismo que promove o dano as células nervosas dos pacientes com PET/MAH ainda não foi completamente elucidado. Existem três teorias que buscam explicar como as células do sistema imune ingressam no sistema nervoso central (SNC) e comprometem a funcionalidade dos neurônios (BANGHAM et al., 2015).

A primeira teoria é a da citotoxicidade direta, onde os linfócitos TCD8+ infectados pelo HTLV-1 atravessam barreira hematoencefálica (BHE) e atacam diretamente as células gliais infectadas pelo vírus que expressam antígenos na sua superfície, e as citocinas liberadas causariam danos neurais e gliais.

A segunda teoria é chamada de autoimunidade, onde uma proteína neuronal do hospedeiro (hnRNP-A1) tem mimetismo com uma proteína viral (Tax), fazendo com que os linfócitos T helper (CD4+) desencadeiem um processo inflamatório intenso, e promovendo lesão neural.

A terceira teoria é denominada dano circundante, onde os linfócitos TCD4+ infectados juntamente com linfócitos citotóxicos TCD8+ atravessam a BHE e estimulam a liberação exacerbada de citocinas pró inflamatórias no SNC, que auxiliam no combate ao vírus e ao mesmo tempo são neurotóxicas, causando destruição tecidual (Figura 4) (BANGHAM et al., 2015; MARTIN; TAYLOR; JACOBSON, 2014; NOZUMA; JACOBSON, 2019; YAMANO; SATO, 2012).

Figura 4. Mecanismo de dano circundante responsável pelo dano ao tecido neural em pacientes com



Fonte: Autoria própria – Baseado em Bangham et al. (2015)

Dentre os principais determinantes no desenvolvimento da PET/MAH pelos pacientes com HTLV-1 estão fatores virais, polimorfismos genéticos, carga proviral e a resposta imune do hospedeiro (SANTOS; MUNIZ; CARVALHO, 2009). Os pacientes com PET/MAH também apresentam um aumento significativo da carga proviral e na expressão das proteínas pró inflamatórias como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$, IL-4, IL-6 e redução de citocinas que inibem a inflamação como a IL-10 quando comparados com os assintomáticos e controles (STARLING et al., 2013).

A produção espontânea de $\text{IFN-}\gamma$ também está mais elevada em pacientes com PET/MAH quando comparados com os oligossintomáticos (síndrome intermediária – pacientes que apresentam três ou mais das seguintes alterações: dermatológicas, oftalmológicas, reumatológicas, urinárias, autonômicas ou orais) e os assintomáticos (PRATES et al., 2021). Até o momento, os níveis elevados de IL-8 foram associados a patogênese da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) (MORI et al., 1995), porém seus efeitos foram investigados em poucos estudos em pacientes com PET/MAH (CEDRAZ, 2015; ROMANELLI ET AL., 2018).

Da mesma forma que o HTLV-1, a mielopatia ocorre com maior frequência nas mulheres (3:1) (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; MATSUURA et al., 2016), se manifesta entre os 40 e 50 anos de idade (ARAUJO; WEDEMANN, 2019), e nos pacientes com

histórico de transmissão pela via sexual (BANGHAM, 2018; ROMANELLI et al., 2013). Em casos raros, a mielopatia pode se manifestar antes dos 20 anos ou após os 70 anos (RIBAS; MELO, 2002). A manifestação precoce da mielopatia pode estar associada a alterações genéticas e/ou hormonais, contudo, tais associações ainda precisam ser investigadas. A instalação lenta e progressiva da mielopatia gera custos elevados do ponto de vista social e financeiro para o indivíduo, sua família, e o sistema único de saúde (BRASIL, 2021). Além disso, através do diagnóstico precoce da mielopatia, a equipe multidisciplinar poderá traçar estratégias direcionadas para a redução da dor e manutenção da capacidade funcional destes indivíduos.

2.4 CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM HTLV-1

A capacidade funcional refere-se à condição que o indivíduo possui de viver de maneira autônoma e de se relacionar em seu meio, ou seja, capacidade de realizar autocuidado, atender suas necessidades básicas diárias e interagir com o ambiente e as pessoas que o cercam (NOGUEIRA et al., 2010; SILVA et al., 2012). Na população idosa, a perda da capacidade funcional está associada com a idade, o sexo feminino, doenças cardíacas, diabetes e dor (BARBOSA et al., 2014).

Os pacientes com PET/MAH apresentam comprometimento progressivo da capacidade funcional e da autonomia (COUTINHO et al., 2011; YAMANO; SATO, 2012). Um estudo de coorte verificou que mais de 30% dos participantes, tanto com quanto sem PET/MAH, apresentavam dificuldade para caminhar (TANAJURA et al., 2015).

Os indivíduos com a mielopatia apresentam hiperreflexia, rigidez articular, fraqueza muscular e espasticidade nos membros inferiores, comprometendo a marcha, o equilíbrio dinâmico e a capacidade de subir e descer escadas (RIBAS; MELO, 2002). A constipação, urge-incontinência urinária, e bexiga neurogênica também podem ser observados nos pacientes com pacientes PET/MAH (BRASIL, 2006; BRITTO; CORREA; VINCENT, 2014; FRANZOI; ARAUJO, 2007; MARTIN; TAYLOR; JACOBSON, 2014; YAMANO; SATO, 2012;).

A ocorrência de distúrbios urinários como urgência, incontinência e noctúria (ANDRADE et al., 2013) atingem tanto pacientes com HTLV-1 (14%) quanto os apresentam da mielopatia associada ao HTLV-1 (100%). Além disso, até 80% dos

pacientes com PET/MAH podem apresentar bexiga neurogênica, com hiperatividade da musculatura detrusora (CHAMPS et al., 2010; OLIVEIRA; CASTRO; CARVALHO, 2007).

Entre 38% e 84% dos pacientes com PET/MAH apresentam fraqueza muscular proximal dos membros inferiores (ABEN-ATHAR et al., 2020; SILVA-DIAS et al., 2016; FRAZOL; ARAUJO, 2007; FUZII et al., 2014; SHUBLAQ; ORSINI; PUCCIONE, 2011), com redução acentuada do trofismo da musculatura paravertebral lombar e glútea (MATSUURA et al., 2016), que por sua vez, pode progredir para a musculatura distal dos membros inferiores (ARAUJO; SILVA, 2006; POETKER et al., 2011; VAKILI et al., 2013). Um estudo realizado com 26 pacientes com PET/MAH observou associação entre a redução da força muscular e os domínios físico e social do índice de Barthel ($p = 0,04$ e $0,03$, respectivamente) (CAIAFA et al., 2016).

A espasticidade dos músculos dos membros inferiores é outro fator que também interfere negativamente na marcha, favorece a utilização de dispositivos auxiliares (SHUBLAQ; ORSINI; PUCCIONE, 2011), afeta a sinergia entre as cadeias musculares (LANNES et al., 2006) e aumenta o risco de quedas nos pacientes com PET/MAH (DIAS et al., 2016). O estudo transversal realizado com 72 pacientes com PET/MAH de ambos os sexos verificou a associação entre a presença de espasticidade (Ashworth 3 e 4) e redução da capacidade funcional ($MIF \leq 108$) ($p < 0,01$), porém a correlação positiva encontrada foi considerada fraca ($+0,14$) (FRANZOI; ARAUJO, 2007). No estudo transversal conduzido com 27 pacientes com PET/MAH, os músculos mais afetados pela espasticidade nos pacientes com PET/MAH foram adutores do quadril (89%), quadríceps (85%) e tríceps sural (78%) (DIAS et al., 2016).

Os pacientes com a mielopatia apresentam alterações musculoesqueléticas importantes, pois a ocorrência da espasticidade nos músculos nos membros inferiores dificulta a deambulação (ADONIS; TAYLOR, 2016; CAIAFA et al., 2016) e a utilização de dispositivos auxiliares promove sobrecarga na musculatura dos membros superiores. Neste sentido, a falta de sinergismo muscular favorece ocorrência de posturas compensatórias, aumenta a sobrecarga nas articulações dos membros inferiores, nas estruturas e músculos localizados na região lombar, e aumenta o gasto energético necessário para a locomoção (PATRÍCIO et al., 2020).

Além disso, os pacientes com PET/MAH não conseguem realizar as fases da marcha de forma completa, apresentam insegurança durante o deslocamento e

mobilidade reduzida nas articulações de joelho, tornozelo e quadril devido a espasticidade, favorecendo a ocorrência de dores, que podem afetar a região lombar. A utilização de dispositivos auxiliares aumenta a sobrecarga na musculatura dos membros superiores, e favorece a ocorrência de dores na região cervical e nos punhos.

O nível de incapacidade provocado pela doença é bastante significativo, pois após dez anos de sua instalação, aproximadamente 30% dos acometidos encontram-se paraplégicos e confinados ao leito (ARAÚJO; SILVA, 2006; CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002; NECO, 2019; SANTOS; MUNIZ; CARVALHO, 2009). Os níveis de mortalidade podem alcançar de 2,4 pacientes com PET/MAH/100 pessoas/ano de acompanhamento (MARTIN; FEDINA; YOUSHYA, 2010). Diferentemente do que ocorre com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), ainda não existem tratamentos específicos ou eficazes para o HTLV-1 (ANDERSON; MARTIN, 2014; NECO, 2019).

Um estudo transversal multicêntrico realizado com 141 pacientes com HTLV-1 do Brasil e do Reino Unido (79 com PET/MAH e 62 assintomáticos) de ambos os sexos, observou que 63,2% apresentavam problemas de mobilidade, 28,2% eram cadeirantes. A amostra apresentou mediana de Escala de Incapacidade Motora de Osame (OMDS) 7 (2 – 10), ou seja, necessitava de suporte bilateral para caminhar. A redução da qualidade de vida foi significativa naqueles que utilizavam suporte unilateral para caminhar ($p = 0,038$) e nos restritos a cadeira de rodas ($p = 0,0009$). Além disso, a alteração da mobilidade foi correlacionada negativamente com a qualidade de vida dos pacientes com PET/MAH ($p < 0,0001$ / $r = -0,4933$) (ROSADAS et al., 2020).

2.4.1 Comprometimento motor, neurológico, esfinteriano, citocinas e carga proviral

A perda de capacidade funcional pode estar associada a fatores imunes, pois como foi visto, a lesão aos neurônios centrais é mediada pela resposta imune do hospedeiro contra o vírus (ARAÚJO, 2015; MATSUURA et al., 2016). Logo, a resposta imune, desencadeia danos neuronais variáveis nas colunas anterior e posterior da medula, influenciando assim na diversidade de comprometimentos motores e sensitivos apresentados pelos pacientes com PET/MAH. Contudo, os estudos

realizados até o momento utilizaram ferramentas que avaliaram especificamente os comprometimentos motor e neurológico dos pacientes com HTLV-1. Um estudo transversal verificou que os grupos de pacientes com PET/MAH e com bexiga hiperativa apresentaram níveis mais elevados de carga proviral ($p=0,001$ e $p=0,01$, respectivamente), $\text{TNF-}\alpha$ ($p<0,001$ ambos) e $\text{IFN-}\gamma$ ($p<0,001$ e $p=0,01$, respectivamente) em relação aos indivíduos assintomáticos. Além disso, a carga proviral apresentou fraca correlação com a produção espontânea de $\text{IFN-}\gamma$ ($r=0,43$ / $p<0,0001$) e $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0,37$ / $p<0,0001$) (SANTOS et al., 2012). Isso demonstra a importância da associação dos fatores imunobiológicos com o desfecho clínico dos pacientes com HTLV-1 (NECO et al., 2017).

A carga proviral reflete a interação entre o vírus e o hospedeiro, portanto seus níveis podem diferir entre os sujeitos. A carga proviral pode ser influenciada por fatores sociodemográficos (idade e sexo), por polimorfismo genéticos (relacionado a receptores HLA, a sequência viral, expressão gênica viral) e pela ocorrência de co-infecções e comorbidades (FURTADO et al., 2012). As citocinas pró inflamatórias como IL-2, IL-6, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$ são secretadas por macrófagos e células T, e desempenham funções importantes como ativação, crescimento e diferenciação de linfócitos T, proliferação de linfócitos B e produção de anticorpos (CERAZ, 2015; STARLING et al., 2013; NECO, 2019).

Um estudo longitudinal realizado na Martinica acompanhou 123 pacientes com PET/MAH durante 9 anos e verificou que 36,6% eram cadeirantes, levando em média 21 anos entre o início da mielopatia e a utilização deste dispositivo. Os pacientes com idade maior de 50 anos ($p=0,01$ / $\text{RR}=3,0$ (1,2-7,1)), e carga proviral mais elevada ($p=0,02$ / $\text{RR}=2,7$ (1,2-5,9)) progrediram mais rapidamente para o uso da cadeira de rodas (OLINDO et al., 2006). Isto corrobora com o estudo de coorte que comparou 78 pacientes com PET/MAH e 75 assintomáticos e constatou níveis elevados da carga proviral em pacientes com PET/MAH ($p<0,0001$), nos pacientes incapazes de andar ($p=0,05$), e nos pacientes classificados como sensitiva e motoramente comprometidos pela escala da *American Spinal Injury Association* (ASIA) ($p=0,02$) (FURTADO et al., 2012).

A atrofia medular nas regiões cervical e torácica são achados frequentes na ressonância nuclear magnética de pacientes com PET/MAH (BASTOS-FERREIRA et al., 2021). Neste sentido, um estudo transversal constatou que a atrofia da medula

torácica (T4-T9) foi associada com o comprometimento neurológico mensurado pela escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS) ($p = 0,009$), com o aumento de percentual de linfócitos TCD8+ ($p = 0,038$) e alta carga proviral ($p = 0,01$) no LCR (AZODI et al., 2017). Neste sentido, um estudo transversal realizado com 78 indivíduos (21 assintomáticos, 11 sintomáticos, 16 PET/MAH e 30 controles) verificou redução significativa do metabolismo nas regiões cervical ($r=0,41$; $p= 0,003$) e torácica ($r=0,45$; $p<0,001$) nos pacientes com PET/MAH na comparação entre os grupos, alcançando valores ainda mais significativos na comparação com controles (cervical – $r=0,40$; $p= 0,001$; torácica – $r=0,53$; $p<0,001$). Os pacientes com PET/MAH apresentaram valores significativamente mais elevados da EDSS (mediana 5 (2-8); $p<0,001$) em relação aos outros grupos de infectados, e o comprometimento neurológico foi correlacionado negativamente, de forma fraca, com o hipometabolismo na região torácica ($r= 0,28$; $p<0,001$). Após a análise de regressão multivariada, o hipometabolismo na região torácica foi apontado como fator de risco para o desenvolvimento de PET/MAH ($p= 0,011$) (ROMANELLI et al., 2018).

Os pacientes com PET/MAH apresentaram níveis significativamente elevados de IFN- γ ($p= 0,043$), IL-5 ($p= 0,012$), IL-8 ($p= 0,010$) e TNF- α ($p= 0,015$) no LCR, e IL-17 ($p= 0,027$) no sangue periférico (ROMANELLI et al., 2018). Em contrapartida, um estudo realizado na Bahia que comparou 37 pacientes com e 38 pacientes sem PET/MAH, verificou níveis séricos de IFN- γ significativamente maiores nos indivíduos com PET/MAH ($p <0,0001$), entretanto, não houve associação dos os níveis de IFN- γ , TNF- α , IL-5 e IL-10 com os comprometimentos, neurológico (avaliado com a EDSS) e motor (mensurado pela escala de incapacidade motora de Osame (OMDS)) (MUNIZ et al., 2006).

Um estudo transversal realizado com 62 pacientes com HTLV-1 do Rio de Janeiro (22 assintomáticos, 22 PET/MAH, 18 controles) verificou que os pacientes com PET/MAH apresentaram lesões na substância branca cerebral (região periventricular, centro semioval, corona radiata, lobos frontal, occipital e parietal), alteração na atenção e nas habilidades motoras, e elevada carga proviral (mediana 8,45 cópias/100 PBMC; $p= 0,0082$). Nestes pacientes observou-se que a elevação da carga proviral foi associada piora da capacidade de execução gráfica ($p<0,0001$) e redução da velocidade de processamento da informação visuomotora ($p= 0,030$) (KALIL et al., 2021). A visuoconstrução consiste na capacidade de integrar partes de um todo de

uma maneira coesa (PAULA et al., 2013; SERRAO, 2015), portanto a redução desta habilidade pode, indiretamente, interferir negativamente na execução das atividades de vida diária (AVDs) destes pacientes.

Outro estudo brasileiro, comparou 8 pacientes com PET/MAH e 20 assintomáticos de ambos os sexos, observou aumento da expressão de IFN- γ nos participantes que utilizam cadeira de rodas em relação aos que não utilizam o dispositivo ($p = 0,03$), e uma forte correlação da elevação desta citocina e a necessidade de auxílio para caminhar ($r = 0,87$ / $p = 0,005$) (SILVA-DIAS et al., 2016). Em relação a capacidade motora, um estudo com 26 pacientes com PET/MAH que utilizaram metilprednisolona IV (dose de 1g, uma vez ao dia por 3 dias consecutivos), observou que a melhora no desempenho no teste de caminhada de 10 metros foi fortemente correlacionada com a redução da concentração de TNF- α ($r = 0,59$), e de forma moderada, com a redução de IL-6 ($r = 0,46$) (BUELL et al., 2016).

Ainda não existem tratamentos específicos para os pacientes com PET/MAH, e até o momento os sintomas da mielopatia são tratados com Fisioterapia e corticoterapia (ARAUJO et al., 2021). Neste sentido, um estudo transversal buscou avaliar o efeito do Pilates (20 sessões de 50 minutos realizadas 2 vezes por semana) sobre marcadores biológicos e a capacidade funcional de 8 pacientes com PET/MAH de ambos os sexos, e verificou redução significativa dos níveis séricos da citocina pró inflamatória IFN- γ ($p = 0,0030$), e aumento dos níveis de IL-10 ($p = 0,0519$), uma interleucina de caráter antiinflamatório. Estes pacientes também apresentaram melhora significativa da marcha ($p = 0,0431$), do teste de Time Up and Go (TUG) ($p = 0,0117$), e da qualidade de vida ($p = 0,0117$) (KLAUTAU et al., 2020).

Um estudo clínico randomizado controlado de fase 2 realizado com 39 pacientes com PET/MAH japoneses observou que a administração intravenosa diária de 1g de metilprednisolona (durante 24 semanas) foi associada com a melhora da capacidade motora (menores valores da OMDs) após 2 semanas ($p = 0,029$), mantida até a 24ª semana, nos pacientes com rápida progressão. Os pacientes com progressão lenta que receberam doses orais diárias de prednisona (0,5mg/kg de peso por 7 dias e reduzida para 5mg/dia até a 24ª semana) obtiveram melhora no teste de caminhada de 10 metros na 24ª semana ($p < 0,0001$), e redução significativa nas concentrações neoproteínas ($p = 0,030$) e da quimiocina CXCL10 ($p = 0,014$) no LCR (YAMAUCHI et al., 2021).

Também é importante ressaltar que limitação funcional favorece o isolamento social e poderá influenciar no equilíbrio emocional e afetar a percepção de sintomas álgicos (MACÊDO et al., 2016; MATSUURA et al., 2016; MCKENDALL, 2014; POETKER et al., 2011; YAMANO; SATO, 2012). Essa situação se retroalimenta, pois, longos períodos de dor promovem sofrimento, incapacidade progressiva e elevação dos custos socioeconômicos (DELLAROZA et al., 2008; NETTO; BRITES, 2011).

2.5 DOR EM PACIENTES COM HTLV

2.5.1 Tipos de dor e sensibilização

A dor em geral é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual atual ou potencial. Trata-se de é uma experiência subjetiva e pessoal, que envolve aspectos sensitivos e culturais, que por sua vez, podem ser influenciados pelas variáveis biológicas, psicossociais e sociais do indivíduo e do meio (IASP, 2019).

A dor pode ser classificada de acordo com o tempo de duração, em aguda ou crônica. A dor aguda surge do trauma de tecidos moles ou inflamação, e corresponde a um mecanismo biológico criado para facilitar o reparo tecidual. Quando a dor persiste por mais de 3 meses, podendo manifestar-se espontaneamente ou ser provocada por vários estímulos externos, ela recebe a classificação de dor crônica (KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008; TREEDE, 2018).

A dor lombar, por sua vez, é definida como a ocorrência de dor ou desconforto localizados entre o rebordo costal e a linha glútea superior, com ou sem dor referida para o membro inferior. (ALMEIDA; KRAYCHETE, 2017).

A hiperalgesia primária se desenvolve quando existe a sensibilização do primeiro neurônio (localizado na periferia), enquanto que na hiperalgesia secundária, a sensibilização ocorre no segundo e terceiro neurônios (localizados no SNC). Os processos de hiperalgesia primária e secundária podem ocorrer de forma isolada ou simultânea, e nas dores classificadas como agudas ou crônicas.

Na hiperalgesia primária, a sensibilização dos nociceptores presentes no local da lesão ou inflamação, promove um aumento da dor no local imediatamente após o estímulo lesivo. E na hiperalgesia secundária, a lesão ou inflamação ocorrem no SNC,

sensibilizando os neurônios que transmitem a sensação de dor, promovendo um aumento da dor em outras áreas.

2.5.2 Fatores que influenciam na dor

A presença e exacerbação de dor nos pacientes com HTLV-1 podem estar relacionados a fatores sociodemográficos (baixa escolaridade, automedicação, ansiedade e depressão) (SANTOS et al., 2017) e com a piora da infecção, caracterizada pelo aumento de citocinas pró inflamatórias e a ativação de células de defesa no SNC (CARVALHO et al., 2001; HABIB; BEYER, 2015; ROSEN; HAM; MOGIL, 2017; SAN-MARTIN et al., 2016; SANTOS et al., 2005).

A presença de dor crônica envolve custos financeiros para a sociedade, além do desgaste físico e emocional para os seus portadores. Neste contexto, a capacidade de entendimento e o acesso a serviços de educação em dor podem reduzir a intensidade deste sintoma (BATISTA; HENSCHKE; OLIVEIRA, 2017; KÖPPEN et al., 2018). Além disso, a automedicação também vem sendo utilizada pela população idosa como estratégia para reduzir os sintomas álgicos de forma mais rápida, devido à dificuldade de acessar serviços de saúde (JEREZ-RIONG, 2014).

Pacientes com dor e depressão apresentam redução do funcionamento físico, mental e social quando comparados aos indivíduos que tem exclusivamente dor ou depressão. Esta conexão entre dor e depressão pode ser explicada pelo sofrimento físico e psicológico provocado pela dor (ISHAK et al., 2018). Além disso, nos pacientes com depressão existe uma redução da atividade inibitória relacionada ao controle da dor (via periarquedutal), pelo envolvimento das estruturas que modulam esta via descendente inibitória (o sistema límbico, giro do cíngulo e amígdala, córtex frontal e pré-frontal).

A dor crônica pode contribuir para a recorrência de episódios de depressão, caracterizada pelo aumento da tristeza, labilidade do humor e fadiga (OHAYON, 2004). Neste sentido, a depressão desencadeia respostas inflamatórias no cérebro (YANG et al., 2016), cujas citocinas pró inflamatórias também podem desencadear dor, reduzindo ou intensificando a capacidade do indivíduo de tolerar a dor (ISHAK et al., 2018), bem como favorecer a liberação de hormônios relacionados ao estresse como o cortisol (THORNTON, 2010).

Neste sentido, a insegurança em relação a progressão da doença e a ausência de tratamentos específicos, podem ser fatores estressores nos pacientes com HTLV-1, favorecendo assim a ocorrência de ansiedade nestes indivíduos. Por fim, o aumento da ansiedade leva ao aumento da gravidade da dor percebida e à diminuição da tolerância à dor (MICHAELIDES, 2019).

2.5.3 Dor e inflamação

Existem diversos mediadores inflamatórios envolvidos no desenvolvimento da dor crônica e neuropática, que são produzidos principalmente pelos linfócitos e células gliais. Nos nervos periféricos as células gliais são representadas pelas células de Schwann, enquanto no SNC, existem os astrócitos, oligodendrócitos (macróglia) e a micróglia (MOALEM; TRACEY, 2006; VILHARDT, 2005).

Os nociceptores são as terminações nervosas livres dos neurônios aferentes (Fibras A δ e Fibras C), presentes em várias estruturas corporais, que respondem a estímulos térmicos, químicos e mecânicos. A inflamação diminui o limiar de excitação destes neurônios, e ativam os nociceptores “silenciosos”, que em condições fisiológicas não responderiam a nenhum estímulo (VERGNE-SALLE; BERTIN, 2021).

Na ocorrência de inflamação dos tecidos não neurais, os mastócitos, macrófagos e linfócitos T locais produzem IL-5, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-17, que facilitam a transmissão da dor através da ativação dos receptores TRPV1, TRPA1 e canal de sódio (Na $_v$ 1.8 e Na $_v$ 1.9) causando hipersensibilidade das terminações nervosas a estimulações mecânicas e térmicas. Estas reações promovem a sensibilização periférica (BARAL; UDIT; CHIU, 2019; PINHO-RIBEIRO; VERRI; CHIU, 2017)

Os neurônios de primeira ordem transmitem o impulso nociceptivo para neurônios de segunda ordem localizados no corno dorsal da medula espinhal, que cruzam contralateralmente, levando a informação ao tálamo e em seguida para o córtex. A dor já é percebida no tálamo. Em contrapartida, os centros superiores exercem o controle da dor através, principalmente do tronco cerebral, cujos neurônios descendentes liberam serotonina, noradrenalina e opioides endógenos (VERGNE-SALLE; BERTIN, 2021).

O aumento no número e na intensidade dos impulsos de dor provocados pela manutenção da inflamação tecidual, promove a liberação exacerbada de glutamato,

substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) no corno dorsal da medula espinhal. O glutamato se liga aos seus receptores (NMDA e AMPA/cainato), iniciando vários mecanismos intracelulares que promoverão a hiperexcitabilidade destes neurônios, e cuja ativação desencadeará a chamada sensibilização central. Ademais, também ocorre a redução da atividade inibitória descendentes, favorecendo a um desequilíbrio excitação/inibição, tendendo a excitação (VERGNE-SALLE; BERTIN, 2021).

Na medula espinhal, a micróglia, os astrócitos e os linfócitos T liberam as citocinas pró inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α , BDNF, INF- γ) que fortalecem a conexão entre o neurônio aferente e o neurônio de segunda ordem (aumento da transmissão excitatória do neurônio de segunda ordem), redução das sinapses inibitórias descendentes, sinaptogênese com formação de novos circuitos neurais e neuroplasticidade (remodelação dos dendritos). Todos estes acontecimentos promovem a sensibilização central. Além disso, a remodelação dendrítica e a ativação contínua da micróglia pelos astrócitos podem estar relacionados a cronificação da dor (VERGNE-SALLE; BERTIN, 2021; PINHO-RIBEIRO, 2017).

Nos centros superiores, o aumento da atividade na micróglia no tálamo e na região somatossensorial, e o aumento dos níveis séricos de IL-6 estiveram associados com a dor crônica na região lombar e membros inferiores (TAYLOR et al., 2017).

A ativação da micróglia no córtex pré-frontal, amígdala e neurônios do hipocampo através do aumento da expressão de TNF- α foram associados com a depressão em pacientes com dor neuropática e crônica em modelos animais (BARCELON, 2019; TAYLOR et al., 2017; SANTOS et al., 2020).

Na amígdala, a IL-1 β esteve envolvida na ativação da micróglia e no desenvolvimento da ansiedade em ratos com dor neuropática por lesão do nervo ciático (SAWADA et al., 2014).

As citocinas pró inflamatórias TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-6, IL-15 e IL-18 podem influenciar no aumento a transmissão da dor e na redução a eficiência de fármacos que combatem a dor neuropática, como a morfina (HUTCHINSON et al., 2008; KAWASAKI et al., 2008; MIKA et al., 2013).

2.5.4 Dor e HTLV

A dor crônica é duas vezes mais frequente nos pacientes com HTLV-1 quando comparados com a população não infectada (MACÊDO et al., 2016). A presença de dor crônica, independentemente da patologia de base, merece uma atenção diferenciada dos profissionais de saúde, pois impacta negativamente na saúde e na qualidade de vida destes pacientes (ABEN-ATHAR et al., 2020; DELLAROZA et al., 2008; NETTO; BRITES, 2011).

Um estudo transversal realizado com 55 pacientes com HTLV-1 do estado do Pará (34 assintomáticos e 21 com PET/MAH) verificou que a dor interfere negativamente na atividade geral ($p=0,0055$), no humor ($p=0,0002$), na deambulação ($p=0,0021$), no trabalho ($p=0,0051$), no sono ($p=0,0051$) e na capacidade de aproveitar a vida ($p=0,0081$) dos pacientes com PET/MAH (ABEN-ATHAR et al., 2020).

Um estudo transversal realizado com 100 pessoas que vivem com HTLV-1 de Salvador (51 assintomáticos, 29 oligossintomáticos, 20 com PET/MAH) e 31 doadores soronegativos, verificou que a frequência de dor crônica entre os pacientes com PET/MAH foi de 90,9%, e este achado foi significativamente mais elevado quando comparado com os doadores sem HTLV-1 (53,4%) ($p<0,0001$) (SANTOS et al., 2021).

Os primeiros sintomas neurológicos a se manifestar nos pacientes com PET/MAH são alterações sensoriomotoras leves (hiperreflexia, parestesia leve nos membros superiores, com a redução das sensações de tato superficial e vibração nos membros inferiores) (FUZII et al., 2014; YAMANO; SATO, 2012). Os pacientes com a mielopatia também podem apresentar disestesias e parestesias (dormência, formigamento) ao longo dos membros inferiores (MANNIS; HISADA; LA GRENADE, 1999).

Além disso, a dor neuropática atinge frequentemente a região lombar e/ou os membros inferiores dos pacientes com HTLV-1 (CRUICKSHANK et al., 1989; GOTUZZO et al., 2004; NAKAGAWA et al., 1995; MARTIN; TAYLOR; JACOBSON, 2014; OLINDO et al., 2006). Os sinais e sintomas da PET/MAH são causados por lesões inflamatórias focais no SNC (BANGHAM, 2018), localizadas preferencialmente nas regiões torácica inferior e lombar da medula espinhal, justificando a ocorrência do grande número de sintomas relacionados aos membros inferiores (PROIETTI et al., 2005).

A dor neuropática nos membros inferiores é mais frequente nos pacientes com PET/MAH (55,6%) quando comparados com controles (13%) ($p < 0,05$). Nos pacientes com PET/MAH que apresentavam sensibilização central, a ocorrência de dor difusa ($p = 0,001$), dor de cabeça ($p = 0,001$), depressão ($p = 0,026$) foram mais frequentes quando comparados com controles (SANTOS et al., 2021).

A lombalgia é a queixa mais frequente, atingindo de 44% a 100% dos pacientes com PET/MAH (ABEN-ATHAR et al., 2020; MENDES et al., 2013; ROSADAS et al., 2020; TAVARES; FRANZOI; ARAUJO, 2010), com intensidade de dor variando entre moderada e forte (LIMA et al., 2013; ROSADAS et al., 2020). Além da lombalgia, estes pacientes também podem apresentar dores em outras topografias (como joelho e quadril) (TAVARES, 2009).

A persistência e a gravidade dos sintomas álgicos, sejam eles de origem nociceptiva ou neuropática, podem interferir nas atividades de vida diária da população em geral (BOUREAU; DOUBRÈRE; LUU, 1990) e dos pacientes com HTLV-1 (MACÊDO et al., 2016; ABEN-ATHAR et al., 2020). Nos pacientes com PET/MAH, a lombalgia foi o sintoma mais presente (ABEN-ATHAR et al., 2020) e foi associada com a piora da qualidade de vida (MARTINS, BAPTISTA; ARAÚJO, 2012).

A infecção pelo HTLV-1 envolve a liberação de citocinas que desencadeiam respostas locais e sistêmicas, cuja inflamação difusa também envolve estruturas não neurais, desencadeando dor de origem nociceptiva (SAN-MARTIN; SANTOS; BAPTISTA, 2016). A dor nociceptiva surge da ativação dos nociceptores (fibras do tipo C e A δ) em resposta a um dano em tecidos não neurais, e pode ser categorizada como visceral ou somática (superficial ou profunda) (COHEN; MAO, 2016). Enquanto na dor neuropática, existe uma lesão ou doença que afeta o sistema nociceptivo (BARON; BINDER; WASNER, 2010).

2.5.5 Dor, citocinas, carga proviral e estratégias de tratamento

Em pacientes com PET/MAH a presença de dor foi associada com o aumento dos níveis de TNF- α quando comparados os pacientes sem a mielopatia ($p < 0,05$), e com o aumento nos níveis de INF- γ em relação aos oligossintomáticos e sem PET/MAH ($p < 0,05$ cada). Contudo, não foram verificadas diferenças significativas

relacionadas a dor entre os grupos em comparação com a carga proviral e os níveis séricos do IL-5 e IL-10 (SANTOS et al., 2021).

Um estudo transversal realizado em 26 pacientes com PET/MAH atendidos no National Centre for Human Retrovirology (NCHR) do St. Mary's Hospital em Londres, e verificou que uma dose de 1g de Metilprednisolona administrada em 3 dias consecutivos, reduziu significativamente o nível de dor (3 pontos da escala analógica visual / $p=0,005$) por até 24 semanas após a administração, e redução significativa da concentração séricas das citocinas IFN- γ ($p=0,003$), IL-6 ($p=0,044$) e TNF- α ($p=0,004$). Contudo, este estudo não considerou a origem da dor, e não utilizou um instrumento multidimensional que permitiria uma avaliação mais ampla deste sintoma (BUELL et al., 2016).

Um estudo transversal buscou avaliar o efeito do Pilates (20 sessões de 50 minutos realizadas 2 vezes por semana) sobre marcadores biológicos e a capacidade funcional de 8 pacientes com PET/MAH de ambos os sexos, verificou redução significativa dos níveis séricos da citocina pró inflamatória IFN- γ ($p=0,0030$), aumento dos níveis de IL-10 ($p=0,0519$) que é uma interleucina de caráter antiinflamatório e melhora significativa da dor ($p=0,0118$ e $p=0,0180$, respetivamente) (KLAUTAU et al., 2020).

Por fim, um estudo clínico randomizado controlado de fase 2 realizado com 39 pacientes com PET/MAH japoneses observou que nos pacientes com progressão rápida que receberam administração intravenosa diária de 1g de metilprednisolona (durante 24 semanas) apresentaram redução da intensidade da dor (YAMAUCHI et al., 2021).

2.6 CARGA PROVIRAL, CITOCINAS, PET/MAH, CAPACIDADE FUNCIONAL E DOR

A carga proviral do HTLV-1 é a medida que representa a capacidade de integração viral nas células T hospedeiras, e é considerada um marcador da replicação viral (LOUREIRO, 2008; MANNS et al., 1999) de extrema importância para o entendimento da patogénese da PET/MAH (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; KUBOTA et al., 2007; LOUREIRO, 2008).

Neste contexto, os linfócitos TCD4⁺ são significativamente mais frequentes nos pacientes com PET/MAH de início recente do que nos indivíduos assintomáticos com

níveis semelhantes de carga proviral (GOON et al., 2002). Estas células secretam altas concentrações de citocinas pró inflamatórias (IFN- γ , TNF- α e IL-2) favorecendo a formação de lesões inflamatórias no SNC (ARAYA et al., 2014; BANGHAM et al., 2015; GOON et al., 2002; GOON et al., 2003; HANON et al., 2001; STARLING, 2010).

Estudos realizados com 321 pacientes (228 PET/MAH e 93 assintomáticos) e 135 pacientes (45 assintomáticos, 45 oligossintomáticos e 45 PET/MAH) revelaram que a carga proviral é significativamente mais elevada nos pacientes com a mielopatia ($p < 0,0001$) (SILVA et al., 2007; SANTOS et al., 2012), assim como os níveis de IFN- γ e TNF- α ($p < 0,0001$ para ambos) (SANTOS et al., 2012). Além disso, os níveis da carga proviral podem diminuir significativamente ($p = 0,01$) após a utilização medicamentos antiinflamatórios, como os corticoides (BOOSTANI et al., 2015). Também é importante ressaltar a diferença significativa ($p < 0,05$) na média da carga proviral dos pacientes diagnosticados como prováveis, possíveis e definitivos PET/MAH (GRASSI et al., 2011).

O aumento dos linfócitos TCD8+ secretores de IFN- γ no sangue periférico foram correlacionados positivamente com o aumento da carga proviral nos pacientes com PET/MAH ($p = 0,044$), mas não nos assintomáticos ($p = 0,508$) (KUBOTA et al., 2000; SOUZA-MACHADO et al., 2003), sugerindo que o aumento dos linfócitos poderia obedecer o aumento da carga proviral em pacientes com PET/MAH. No entanto, estudos coorte realizados em Londres e na Bahia mostram que, embora exista uma tendência da carga proviral ser significativamente maior no início do PET/MAH, seus valores não mudam significativamente ao longo do tempo ($p = 0,6$) (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; MARTIN; FEDINA; YOUSHYA, 2010), e que o aumento da carga proviral pode ser um preditor de piora neurológica ($p = 0,05$ / RR 1,70 (0,30-0,98), respectivamente (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; TANAJURA et al., 2015).

Corroborando com a pesquisa anterior (TANAJURA et al., 2015), um estudo com 175 pacientes com HTLV-1 “aparentemente assintomáticos”, verificou através de análise multivariada a existência de associação entre o sexo feminino ($p = 0,007$), alterações na bexiga ($p = 0,002$) e sintomas reumatológicos ($p = 0,001$) com a síndrome intermediária (ou prováveis PET/MAH), sugerindo como ponto de corte o valor médio de 129 ± 252 de carga proviral ($p = 0,006$) (HAZIOT et al., 2019). Os resultados destes estudos (ARAUJO; WEDEMANN, 2019; HAZIOT et al., 2019; TANAJURA et al., 2015) reforçam a importância da verificação periódica da carga proviral nos pacientes com

HTLV-1.

Um estudo transversal realizado com 62 participantes iranianos de ambos os sexos (21 assintomáticos com HTLV-1, 20 PET/MAH e 21 controles) também verificou que a carga proviral dos pacientes com PET/MAH ($1846,59 \pm 273,25$) era mais elevada do que os assintomáticos ($719,58 \pm 150,72$) ($p = 0,002$) (BIDKHORI et al., 2020). Um estudo transversal realizado com 78 indivíduos (21 assintomáticos, 11 sintomáticos, 16 PET/MAH e 30 controles) sugeriu os pontos de corte para a carga proviral no sangue ($\geq 193,5$ cópias/ 10^3) e no LCR ($\geq 399,5$ cópias/ 10^3) de pacientes com PET/MAH *versus* assintomáticos, com acurácia (74,1% e 81,5%), sensibilidade (71,4% e 91,7%), especificidade (75% e 72,2%), com valores de p (0,018 e 0,004), respectivamente (ROMANELLI et al., 2018).

Um estudo transversal realizado na Argentina com 124 pacientes com HTLV-1 de ambos os sexos (102 assintomáticos e 22 PET/MAH) também verificou carga proviral mais elevada nos portadores de mielopatia (mediana= 4,99 log₁₀ HTLV-1 cópias/ 10^6 PBMCs—IQR= 4,28–5,48) quando comparados com os indivíduos assintomáticos (mediana= 4,38 log₁₀ HTLV-1 cópias/ 10^6 PBMCs, IQR= 3,86–4,92; $p= 0,003$), e ressaltou que os 17% dos pacientes assintomáticos (com idade entre 40 e 50 anos) que apresentaram carga proviral elevada (com valores semelhantes aos PET/MAH) tinham mais risco de desenvolver a doença neurológica. Os autores também verificaram que a carga proviral pode variar significativamente ($p= 0,011$) entre os residentes de áreas endêmicas ou não endêmicas. Reforçando desta forma, que a carga proviral pode estar associada com a progressão da doença e que a verificação das condições ambientais, clínicas e laboratoriais deve fazer parte do acompanhamento destes pacientes (PINEDA et al., 2019).

Contudo, alguns autores sugerem que a variação nos valores da carga proviral não pode ser considerada como fator preditor padrão ouro, pois seus níveis tendem a se estabilizar na fase crônica da infecção (KWAAN et al., 2006; MARTINS et al., 2018; PINEDA et al., 2019; PRATES et al., 2021). Neste sentido, um estudo de transversal realizado com pacientes com HTLV 1 e 2 de Belo Horizonte de ambos os sexos (26 assintomáticos, 14 PET/MAH e 49 controles) não encontrou diferença significativa na carga proviral no sangue dos pacientes com PET/MAH em relação aos assintomáticos, porém, os pacientes com PET/MAH apresentaram carga proviral significativamente mais elevada no LCR do que no sangue periférico ($p= 0,0004$) (MARTINS et al., 2018).

Corroborando com o estudo anterior, um estudo de coorte realizado com 328 pacientes com HTLV-1 de São Paulo de ambos os sexos (130 assintomáticos, 63 com síndrome intermediária e 135 com PET/MAH) não verificou diferença na carga proviral entre os grupos (PRATES et al., 2021). Desta forma, faz ainda mais importante verificar a associação de marcadores biológicos com a condição clínica e fatores sociodemográficos dos pacientes com HTLV.

Neste sentido, um estudo de coorte prospectivo (10 anos) realizado com pacientes com HTLV 1 e 2 norte-americanos de ambos os sexos (30 com HTLV-1 e 30 com HTLV-2) observou que a carga proviral dos pacientes com HTLV-1 reduziu significativamente ao longo dos anos ($-0,017 \log_{10}$ cópias/ 10^6 PBMCs/ano; $p = 0,042$), e foi associada com os fatores sociodemográficos (sexo masculino $p = 0,0001$; uso de álcool $p = 0,037$) e clínicos (infecções na bexiga ($p = 0,005$) e nos joelhos ($p = 0,0001$)) (KWAAN et al., 2006).

Por fim, um estudo de coorte acompanhou 60 pacientes com HTLV-1 de Salvador (30 com alta carga proviral e 30 com baixa carga proviral) por 16 anos e verificou que a parestesia nas mãos ($p < 0,04$), e o aumento da produção de IFN- γ (mediana = 1308; $p < 0,011$) foram mais frequentes no grupo com alta carga proviral. O aumento da carga proviral apresentou correlação direta moderada com o aumento da concentração de TNF- α ($r = 0,43$; última avaliação) e forte com as concentrações TNF- α versus IL-10 ($r = 0,76$; $p < 0,0001$; última avaliação). Esta última correlação também foi verificada na primeira avaliação do grupo com baixa carga proviral ($r = 0,45$; $p = 0,01$). Nenhum dos pacientes desenvolveu PET/MAH durante o estudo (FERRAZ et al.). Neste sentido, como cada organismo apresenta uma capacidade única e diferenciada para se adaptar a determinados estímulos, os fatores genéticos também podem representar um importante papel na evolução clínica destes indivíduos (ENOSE-AKAHATA et al, 2021).

2.7 POLIMORFISMO DO GENE IL-6 (RS2069849) E HTLV

Até o momento existem poucos estudos investigando o polimorfismo da IL-6 em infectados pelo HTLV-1. A ocorrência de polimorfismos genéticos relacionados a alta produção de IL-6 foram associados com o risco de desenvolver a mielopatia, estando a IL-6 presente nas lesões medulares (região torácica baixa) de pacientes com

PET/MAH (GADELHA et al., 2008; NISHIMURA et al., 2002; UMEHARA et al., 1994). Porém, estes trabalhos não investigaram associação de polimorfismos genéticos com os níveis séricos desta citocina nem com o comprometimento funcional ou dor nos pacientes com HTLV-1.

Os polimorfismos da região do éxon da IL-6 são pouco estudados em pessoas que vivem com HTLV-1. Esse tipo de polimorfismo, como o localizado no exón 5 (rs2069849) pode Influenciar nos níveis séricos da IL-6, pela ocorrência de alterações estruturais na proteína que dificultariam sua degradação. Até o momento, apenas os polimorfismos relacionados a região promotora foram estudados nestes pacientes.

Um estudo transversal com 113 pacientes com HTLV-1 (84 assintomáticos, 23 oligossintomáticos e 26 com PET/MAH) e 100 controles da Bahia verificou que o polimorfismo na região promotora da IL-6 (-634 alelo C) relacionado ao aumento da expressão de IL-6 foi associado ao risco de desenvolver PET/MAH ($p= 0,006$; OR 5,31 IC95%: 1,60 – 17,56) (GADELHA et al., 2008).

Um estudo transversal desenvolvido no Japão com 65 pacientes com PET/MAH, 143 assintomáticos e 160 controles observou que o polimorfismo na região promotora da IL-6 (-634 alelo C) relacionado ao aumento da expressão de IL-6 foi significativamente mais frequente nos pacientes com PET/MAH quando comparados com os assintomáticos ($p= 0,0071$) e com controles ($p= 0,0033$). Sugerindo que este polimorfismo pode contribuir para a susceptibilidade a PET/MAH e que o aumento da produção desta citocina pode estar envolvido no desenvolvimento da mielopatia (NISHIMURA et al., 2002). Neste sentido, um estudo realizado com amostras de tecido neural obtidos após autopsia de 5 pacientes com PET/MAH constatou a presença da IL-6 nas lesões medulares (região torácica baixa) (UMEHARA et al., 1994).

Níveis elevados de IL-6 no LCR de pacientes com PET/MAH (OHBO 1991), podem estar associados ao comprometimento funcional destes pacientes, pois a proteína Tax do HTLV-1 induz a produção desta citocina pela micróglia (DHIB-JABTU 1994). A IL-6 favorece um fenótipo inflamatório da micróglia em repouso e é produzida pela micróglia ativada, promovendo astrogliose, microgliose e desmielinização (modelos animais) (SMITH et al., 2012; WEST et al., 2022) que pode atingir o cerebelo e comprometer a função motora (CHILDS et al., 2021; GYENGESI et al., 2019).

Até o momento, o polimorfismo da IL-6 localizado no exón 5 (rs2069849), relacionado ao aumento da expressão desta citocina, ainda não foi investigado nos

pacientes com HTLV-1, bem como sua associação com a mielopatia, a dependência funcional e a dor.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os níveis das citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10), da carga proviral do HTLV-1 e o polimorfismo genético da IL-6 e sua associação com a PET/MAH, o comprometimento funcional e a dor apresentados pelos pacientes com HTLV-1.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar a frequência e caracterizar a dor dos pacientes com HTLV-1;
2. Verificar a diferença no índice de dor nos pacientes com e sem PET/MAH;
3. Identificar que características dos pacientes e da infecção pelo HTLV-1 estão associadas à ocorrência de dor crônica;
4. Identificar que características dos pacientes e da infecção pelo HTLV-1 estão associadas à lombalgia do tipo neuropática;
5. Identificar que características dos pacientes e da infecção pelo HTLV-1 estão associadas ao comprometimento funcional do HTLV-1;
6. Verificar a associação da intensidade, índice e frequência de dor com o comprometimento motor dos pacientes com HTLV-1;
7. Quantificar a produção das citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 dos pacientes com HTLV-1;
8. Investigar a frequência do polimorfismo do gene IL-6 nos pacientes com infecção por HTLV-1;
9. Verificar se há associação das citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) com a PET/MAH;
10. Verificar se há associação das citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) com a capacidade funcional dos pacientes com HTLV-1;
11. Verificar se há associação das citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10) com à ocorrência de dor crônica, intensidade da dor e frequência da dor nos pacientes HTLV-1;
12. Verificar se há associação da carga proviral com a PET/MAH nos pacientes HTLV-1;
13. Verificar se há associação da carga proviral com a capacidade funcional dos pacientes HTLV-1;

14. Verificar se há associação da carga proviral com à ocorrência de dor crônica, intensidade e frequência da dor nos pacientes HTLV-1;
15. Verificar se há associação do polimorfismo da IL-6 com a PET/MAH nos pacientes HTLV-1;
16. Verificar se há associação do polimorfismo da IL-6 com a capacidade funcional dos pacientes HTLV-1;
17. Verificar se há associação do polimorfismo da IL-6 com à ocorrência de dor crônica, intensidade da dor e frequência de dor nos pacientes HTLV-1.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 DESENHO E LOCAIS DO ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional, do tipo transversal, de caráter analítico. Nesse tipo de estudo ocorre a descrição de variáveis preditoras e desfechos em uma população estudada; bem como a análise de associações entre as variáveis em um único momento no tempo (HULLEY et al., 2015).

A avaliação dos pacientes foi realizada no Ambulatório do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) e no setor de Cuidados Paliativos do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Recife, PE. O HUOC é um centro de referência para acompanhamento das pessoas que vivem com HTLV em Pernambuco e nos estados vizinhos.

A quantificação da carga proviral, determinação dos polimorfismos genéticos e quantificação das citocinas inflamatórias, foram realizadas no Instituto Aggeu Magalhães (IAM) sob a coordenação do Dr. Luydson Richardson e da Dr^a. Clarice Neuenschwander, respectivamente.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população alvo desta pesquisa consistiu nos pacientes com HTLV-1 atendidos no setor do DIP e no setor de Cuidados Paliativos do HUOC. A amostra foi obtida por conveniência.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos os pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de HTLV-1 confirmados pelo exame laboratorial de Western Blot (WB) ou diagnóstico molecular pela Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (PCR), atendidos consecutivamente no ambulatório de infectologia HUOC.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram co-infecções e comorbidades, tais como, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus da Hepatite C (HCV), leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA), doenças autoimunes (miastenia grave, esclerose múltipla, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico), neoplasias, acidente vascular encefálico (AVE), que utilizassem regularmente toxina

botulínica, fármacos imunossupressores, que fizeram transplantes, gestantes, menores de 18 anos, que realizaram procedimentos cirúrgicos na coluna vertebral.

4.4 COLETA DE DADOS E AMOSTRA BIOLÓGICA

4.4.1 Coleta de dados sociodemográficos e clínicos

Todos os pacientes foram avaliados individualmente, após a consulta médica de rotina, durante o segundo semestre de 2015 e o segundo semestre de 2019.

Características sociodemográficas e clínicas foram pesquisadas por entrevista direta utilizando um formulário semiestruturado.

A avaliação da capacidade funcional foi realizada através da Medida de Independência Funcional (MIF).

Nos pacientes que confirmaram sentir algum tipo de dor dos últimos 30 dias, a avaliação da intensidade da dor foi feita através do Escala Visual Numérica (EVN) e qualitativa pelo Questionário de dor de McGill (MPQ-BR). A dor neuropática foi verificada através do Questionário de Dor Neuropática (DN4). A dor foi classificada como crônica quando apresentou duração superior a três meses, contínua ou recorrente (TREEDE, 2018).

A ocorrência de ansiedade e depressão foram verificadas através da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS).

O diagnóstico de PET/MAH foi feito de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS, 1988).

4.4.2 Coleta e separação de amostras de sangue

Para a coleta de amostra biológica (sangue total e células), foram necessários 20 ml de sangue obtidos através de punção venosa periférica a vácuo (sendo 5ml em tubo com EDTA para extração de DNA, 5ml em tubo sem anticoagulante para obtenção do plasma, e 10ml com EDTA para separação de células). A coleta sempre foi realizada no período da manhã, sem necessidade de jejum prévio. Parte da amostra de sangue total, retirada do tubo com EDTA, foi estocada em microtubo de 1,5 mL a -80°C para posterior extração de DNA. O restante do sangue coletado foi processado para separação de soro e células. O plasma foi estocado em microtubo criogênico de 2 mL a -80°C até seu transporte e uso na dosagem das citocinas.

Quanto à determinação da carga proviral foi feita a obtenção de leucócitos mononucleares de sangue periférico (PBMC), pela técnica de separação por gradiente de densidade Ficoll-Hypaque (densidade de 1.077 g/L, GE HealthCare Life Sciences). Para isso, o sangue foi diluído na proporção de 1:1 em PBS 1x (tampão fosfato salino, pH 7,5) e transferido para tubos cônicos de polipropileno de 50 ml contendo Ficoll-Hypaque, na proporção de 4:3 (20ml de sangue em 15 ml de Ficoll), e centrifugadas a 700g por 30 minutos à 4° C. O “anel” de células resultante na interface Ficoll-PBS foi coletado e cuidadosamente transferido para um tubo de polipropileno de 15 ml o qual foi então lavado 2x com PBS e centrifugado a 400 g/ 4° C por 10 minutos. Após descarte do sobrenadante, as células foram submetidas a extração do DNA genômico.

Para a obtenção do DNA genômico foi utilizado o kit extração *DNA Purification Wizard Genomic* (PROMEGA), seguindo as instruções do fabricante. Após a obtenção do DNA, ele foi armazenado a -20°C até o momento das análises.

4.5 FERRAMENTAS UTILIZADAS NAS AVALIAÇÕES DOS PARTICIPANTES

4.5.1 Formulário semiestruturado

O formulário foi elaborado especificamente para coletar dados relevantes para o desenvolvimento do estudo. Os dados coletados consistiram em: nome completo, número do registro do prontuário no HUOC, idade (anos), cor (autoclassificação), escolaridade (anos), tempo de infecção (anos), forma de encaminhamento (hemocentro ou médico), modo de transmissão (desconhecido, relação sexual, sangue contaminado, mãe portadora, amamentação), tempo de dor (anos), padrão da dor (continua ou intermitente). (APÊNDICE A)

4.5.2 Medida de Independência Funcional (MIF)

A MIF é utilizada para avaliação da incapacidade de pacientes com restrições funcionais de origem variada, com o objetivo quantificar a habilidade de uma pessoa para a realização de uma série de tarefas motoras e cognitivas de vida diária (RIBERTO et al., 2004). É uma ferramenta multidimensional, abrangente, de fácil compreensão e aplicação (BORGES, 2006). Contudo, não se trata de uma ferramenta auto aplicada, exigindo um treinamento formal antes da sua utilização.

A versão traduzida da MIF para a língua portuguesa do Brasil apresentou uma boa equivalência cultural (boa correlação de Pearson para teste/reteste 0,91 – 0,98) e reprodutibilidade (0,87 – 0,98), permitindo seu uso para fins de pesquisa e acompanhamento clínico (RIBERTO et al., 2004).

As pontuações da escala da MIF variam entre o valor mínimo de 18 e máximo de 126 pontos, onde serão avaliados um total de 18 itens, referentes ao autocuidado, ao controle de esfíncteres, a mobilidade, a locomoção, a comunicação e cognição social. As pontuações individuais disponibilizadas para cada item da escala serão definidas de acordo com o nível de independência, seguindo a classificação: 1 ponto quando o paciente necessita de assistência total para realizar a atividade; 2 pontos quando o indivíduo necessita de assistência máxima; 3 pontos quando o sujeito realiza aproximadamente 50% da atividade e necessita de assistência moderada; 4 pontos quando realiza a maior parte da atividade (75%) e necessita de assistência mínima; 5 pontos quando o paciente realizava suas atividades com supervisão; 6 pontos quando realiza a atividade com auxílio de objeto como corrimão, muletas entre outros; e, por fim, 7 pontos quando a independência do paciente é completa, realizando a atividade com segurança e no tempo normal. Serão obtidas as pontuações individuais de cada item que por fim serão somadas resultando em um escore final (RIBERTO et al., 2001).

Quando o indivíduo executar as atividades funcionais com ajuda, poderá enquadrar-se nas subcategorias de dependência completa (pontuação 1 e 2) ou modificada (pontuações de 3 a 5). Entretanto, quando já executa as atividades sem ajuda, seu nível de independência será classificado como modificada (pontuação 6) ou completa (pontuação 7). Nestes estudos, os pacientes foram classificados como "dependentes funcionais" se apresentassem pontuação menor que 109 (FRANZOI; ARAUJO, 2007; RIBERTO et al., 2001). (ANEXO E)

4.5.3 Escala Visual Numérica (EVN)

A Escala visual numérica (EVN) é um instrumento unidimensional que proporciona uma medição simples e eficiente da intensidade da dor. Esta escala tem sido utilizada largamente na clínica, diante da necessidade de atribuir um valor numérico a dor de forma rápida (SOUSA; HORTESE, 2004). Esta ferramenta consegue ser bem compreendida pelo paciente, é capaz de registrar memória de dor

e fornecer ao examinador uma ampla série de pontuações, além de ser sensível a intervenções analgésicas (PRICE et al., 1983). (ANEXO F)

A EVN utiliza uma linha reta horizontal, para quantificar a intensidade e a percepção prática do indivíduo sobre sua dor, graduada de acordo com pontuações ordinais que variam de 0 (zero) a 10 (dez). Onde a pontuação “0” representa nenhuma dor e “10” a dor máxima possível. Neste estudo, a intensidade da dor foi categorizada como “sem dor” (0), “dor leve” (1 a 3 pontos), dor moderada (4 a 6 pontos) e “dor forte” (7 a 10 pontos) (MARTINEZ; GRASSI; MARQUES, 2011).

4.5.4 Questionário de dor neuropática (DN4)

O Questionário de Dor Neuropática (DN4), foi desenvolvido pelo Grupo de Dor Neuropática francesa, a partir de uma lista de sinais e sintomas associados com dor neuropática (RIBAS; MELO, 2002). Trata-se de um instrumento simples e objetivo, com uma pontuação simplificada que consegue sugerir a ocorrência dor neuropática, utilizando um número relativamente pequeno de itens (SANTOS et al., 2010).

A versão traduzida e adaptada transculturalmente para a língua portuguesa foi feita em 2010, e obteve resultados excelentes de sensibilidade (100%) e especificidade (93,2%), superando os resultados obtidos pela versão original (SANTOS et al., 2010). Já existem versões deste instrumento em várias línguas e a sua simplicidade e brevidade permitem prever que este instrumento será bastante utilizado, agora e no futuro (BOUHASSIRA et al., 2005).

A ferramenta é composta por 4 questões, as duas primeiras são relacionadas as características da dor, e as outras duas correspondem ao exame sensorial, composto pela verificação da sensibilidade ao tato, mediante utilização de objetos pontiagudos e escovação sobre o local onde o paciente refere dor. O somatório das respostas positivas produzirá um escore final que pode variar de 0 a 10 pontos, onde pontuações iguais ou maiores que 4 pontos, classificam a dor como neuropática (SANTOS et al., 2010). Neste estudo, este questionário foi aplicado para todos os pacientes que apresentaram dor na região lombar. (ANEXO G)

4.5.5 Questionário de dor de McGill (MQP-BR)

Esse é um dos instrumentos mais referenciados mundialmente e usados na prática clínica. O questionário de dor McGill (MPQ) foi criado com o objetivo de fornecer medidas qualitativas de dor que possam ser analisadas estatisticamente (SILVA et al., 2011). A tradução e adaptação transcultural da ferramenta para a língua portuguesa do Brasil foi realizada em 1999 (SANTOS et al., 2006).

Trata-se de uma escala de aplicação relativamente rápida, com aproximadamente 10 minutos de duração por paciente. O instrumento é constituído por 78 descritores (palavras que qualificam a dor), organizado em quatro domínios (sensorial, afetivo, avaliativo e miscelânea) e 20 subcategorias. O domínio sensorial-discriminativo (subcategorias de 1 a 10) refere-se às propriedades mecânicas, térmicas, de vividez e espaciais da dor; o domínio afetivo-motivacional (subcategorias de 11 a 15) descreve a dimensão afetiva nos aspectos de tensão, medo e respostas neurovegetativas; os descritores do domínio cognitivo-avaliativo (subcategoria 16) permitem, ao indivíduo, expressar a avaliação global da experiência dolorosa. As subcategorias de 17 a 20 compreendem itens do domínio miscelânea. Cada subcategoria é composta por 2 a 6 descritores qualitativamente similares, mas com nuances que os tornam diferentes em termos de magnitude. Assim, cada descritor tem um número correspondente, que está relacionado com a sua intensidade.

O paciente poderá escolher até uma palavra de cada subcategoria, para nomear sua dor. Não há respostas corretas ou esperadas para este instrumento e seu objetivo é obter uma descrição abrangente da dor, de forma multidimensional, refletindo o caráter pessoal desse sintoma.

Neste estudo, o Índice de Dor (ID) foi obtido através do somatório de intensidade dos descritores escolhidos pelos pacientes. Também foi utilizado o Número de Descritores (ND). O ID e o ND são medidas da intensidade da dor. Na avaliação da dor de origem neurológica em idosos, esta ferramenta apresentou uma boa correlação quanto à consistência das respostas (0,71) de acordo com o índice de correlação de Spearman, e boas correlações intra e inter examinadores (índice de Kappa: 0,90 e 0,82) (SANTOS et al., 2006). (ANEXO H)

4.5.6 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) foi desenvolvida para identificar possíveis e prováveis casos de ansiedade e depressão entre pacientes não-

psiquiátricos atendidos em hospitais clínicos (ZIGMOND; SNAITH, 1983), e posteriormente, também foi aplicada em outros tipos de pacientes e em indivíduos sem doenças (BJELLAND et al., 2002; MARCOLINO et al., 2007). Trata-se de uma ferramenta auto aplicada e de fácil compreensão para os pacientes, que pode ajudar aos médicos e aos demais profissionais de saúde a obter uma rápida indicação de possível transtorno ou sintoma psiquiátrico que possa interferir no tratamento clínico (ZIGANO, 2015).

A validação para a língua portuguesa do Brasil foi realizada em 1995 na avaliação de pacientes de uma enfermaria de clínica médica. Com ponto de corte 8/9, apresentou excelentes valores de sensibilidade e a especificidade tanto para ansiedade (93,7% e 72,6%), quanto para depressão (84,6% e 90,3%) (BOTEGA et al., 1995). Para prevenir interferência de sintomas somáticos advindo de patologias clínicas, todos os sintomas de ansiedade e depressão relacionados com elas foram excluídos (MARCOLINO et al., 2007).

A escala contém 14 itens, divididos em duas subescalas, ansiedade (HADS-A) e depressão (HADS-D), cada uma com sete itens, que pontuam de 0 a 3. O escore máximo para cada subescala é 21 e para HADS total é 42. Neste estudo, os pacientes que obtiveram pontuações iguais ou superiores a 9 pontos na HADS-A e HAD-D, foram classificados como ansiosos e depressivos, respectivamente (MARCOLINO et al., 2007). (ANEXO I)

4.5.7 Escala de Incapacidade Motora de Osame (OMDS)

A Escala de Incapacidade Motora de Osame (OMDS) foi desenvolvida para avaliar a capacidade de locomoção. Neste estudo, cada paciente foi avaliado individualmente e recebeu um score variou entre 0 (consegue andar e correr normalmente) e 13 (completamente acamado/não consegue mover nem os dedos dos pés) (SHUBLAQ; ORSINI; PUCCIONE, 2011; ADRY et al., 2012). (ANEXO J)

4.6 QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS

Os níveis de citocinas foram quantificados, no plasma dos participantes, através do sistema *Cytometric Bead Array* (CBA), utilizando *The Human Inflammatory Cytokine kit* (BD seguindo a instrução do fabricante (Beckton Dickson).

Primeiramente, 25 µL da mistura de beads de captura, marcadas com anticorpos monoclonais (anti-IL1 β , anti-TNF- α , anti-IL-8, anti-IL-6, anti-IL-10) com diferentes intensidades de fluorescências (canais FL3 ou FL4) foram transferidos para tubos destinados às amostras a serem testadas e ao controle negativo. Em seguida, 25 µL das amostras foram adicionadas aos seus respectivos tubos, que posteriormente foram incubadas por 1h à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Subsequentemente foram adicionados 25 µL do reagente de detecção contendo anticorpos anti-citocinas alvos conjugadas à *Phycoerythrin* (canal FL2). As misturas foram incubadas por 2h à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Após a incubação, as esferas de captura foram lavadas com 0,5 mL de solução de lavagem e centrifugadas a 200xg por 5 minutos. Cuidadosamente, o sobrenadante foi descartado por inversão do tubo e 300 µL de solução tampão foram adicionados para ressuspender as esferas.

As beads foram adquiridas dentro de 24h utilizando o citômetro de fluxo FACScalibur (Beckton Dickson) do Núcleo de Plataformas Tecnológicas do Instituto Aggeu Magalhães (IAM) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Após a leitura das amostras, os dados foram obtidos através do software FCAP Array (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA), onde uma curva-padrão foi elaborada utilizando uma diluição seriada dos padrões de citocinas, e, posteriormente foram analisados no GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA).

4.7 QUANTIFICAÇÃO DA CARGA PROVIRAL

A carga proviral dos pacientes foi quantificada através de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR), utilizando o sistema TaqMan[®] no equipamento *Applied Biosystems*[®] 7500 (Foster, CA, USA), seguindo a sequência de ciclagens: 1) um ciclo de 50°C (2 minutos); 2) um ciclo de 95°C (10 minutos); 3) 50 ciclos de 90°C (50 segundos); 4) 60°C (1 minuto). O protocolo que foi utilizado segue a descrição da Tabela 1 (NECO, 2019).

Tabela 1. Protocolo da PCR em tempo real para quantificação da carga proviral

Reagente	Volume
Água Milli-Q	8,5µl
Primer Forward	0,5µl

Primer Reverse	0,5µl
Sonda TaqMan®	0,5µl
TaqMan® Universal PCR Master Mix	15µl
DNA (amostra)	5µl
Volume final	30µl

Fonte: NECO (2019).

4.8 GENOTIPAGEM DO POLIMORFISMO IL-6

A genotipagem para o gene IL6 (rs2069849/ localização 7:22731537 em GRCh38) foi realizada pela técnica de PCR em tempo real, utilizando o sistema de detecção TaqMan® para ensaio de genotipagem (ID: C__15860128_10). A técnica de PCR em tempo real foi realizada nos equipamentos *Applied Biosystems® 7500* (Foster, CA, USA) e *QuantStudio5* (Thermo Fisher). Considerando o alelo selvagem C (TCATTCTGCGCAGCTTTAAGGAGTTC) e o alelo mutante T (TCTGCAGTCCAGCCTGAGGGCTCTTC).

4.9 ANÁLISES ESTÁTICAS

Para análise dos dados foi construído um banco na planilha eletrônica Microsoft Excel versão 16, e foram realizadas as análises estatísticas utilizando os programas *GraphPad Prism* versão 9 e *IBM Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 25. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo Teste de Shapiro-Wilk.

Para as variáveis quantitativas foram calculadas média e desvio padrão para as variáveis tiveram distribuição normal, enquanto os valores de mediana e amplitude interquantil foram disponibilizados para as variáveis que não mostraram o padrão de distribuição gaussiana.

4.9.1 Análises estatísticas do artigo 1

Para avaliar os fatores sociodemográficos e clínicos que influenciavam significativamente na ocorrência de dor crônica, da lombalgia do tipo neuropática e da capacidade funcional foram construídas a tabelas de contingência e aplicados o teste

de Qui-quadrado (χ^2). A comparação dos ND, ID e domínios do McGill dos pacientes com e sem a mielopatia foi feita pelo teste de Mann-Whitney.

O coeficiente de Sperman foi utilizado para verificar a correlação entre a OMDS e o VAS, entre a OMDS e o ND, e entre a OMDS e a frequência de dor.

O modelo de regressão logística multivariada foi utilizado para avaliar a associação dos fatores sociodemográficos e clínicos com a capacidade funcional e a dor crônica. Na regressão inicial foram incluídas todas as variáveis significativas a 10% (com $p < 0,10$) na análise bivariada. As variáveis do modelo final foram selecionadas através do processo “passo para trás”. Permaneceram no modelo de regressão as variáveis que tiveram $p < 0,10$. No modelo foram estimados os valores de “OR”, valores de significância (valores de p) das variáveis e cada categoria em relação a categoria de referência, aceitação do modelo, ajuste dos dados ao modelo através do teste de Lemeshow e percentual de classificação correta dos casos. Foi constatada a colinearidade entre as variáveis de frequência de dor e lombalgia através do teste de Qui-quadrado (χ^2). Portanto, somente a frequência da dor foi incluída no modelo de regressão da capacidade funcional.

4.9.2 Análises estatísticas do artigo 2

Para avaliar se o sexo, a idade e as citocinas (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1 β) influenciavam significativamente na ocorrência de PET/MAH, capacidade funcional, dor crônica, intensidade e frequência de dor foram construídas a tabelas de contingência e realizada a regressão univariada. A associação do polimorfismo da IL-6 com os desfechos foi verificada pelo teste de Qui-Quadrado (χ^2).

O modelo de regressão logística multivariada foi utilizado para avaliar a associação do sexo, da idade e das citocinas com os desfechos. Na regressão inicial foram incluídas todas as variáveis com $p < 0,20$ na regressão univariada. As variáveis do modelo final foram selecionadas através do processo “passo para trás”. Permaneceram no modelo de regressão as variáveis que tiveram $p < 0,10$. No modelo foram estimados os valores de “OR”, valores de significância (valores de p) das variáveis e para cada categoria em relação a categoria de referência. A aceitação no modelo e os ajustes dos dados ao modelo foram feitos através do teste de Hosmer-Lemeshow e percentual de classificação correta dos casos.

Foi constatada a colinearidade entre as variáveis de IL-6 e IL-8 através do teste de correlação Spearman. Portanto, foram construídos modelos de regressão separados para IL-6 e IL-8 para os desfechos de capacidade funcional e PET/MAH.

As diferenças foram consideradas significativas para valores de $p < 0,05$. A magnitude das associações foi estimada em Odds Ratio (OR), utilizando intervalos de confiança (IC) de 95%.

A comparação da idade com os desfechos de interesse foi feita pelo teste de T de Student. A comparação da carga proviral e do tempo de diagnóstico com os desfechos de interesse foi feita pelo teste de Mann-Whitney. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%

4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Avaliação da dor e da capacidade funcional em pacientes com HTLV-1” o qual foi submetido integralmente ao Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos Hospital Universitário Oswaldo Cruz, e foi aprovada sob o CAAE 55079316.1.0000.5192 (ANEXO K). Este projeto envolveu a avaliação clínica e a coleta e armazenamento de alíquotas de sangue de cada paciente.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO INTITULADO 'AVALIAÇÃO DA DOR CRÔNICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM HTLV-1'

Avaliação da dor crônica e sua associação com capacidade funcional de pacientes com HTLV-1

Ana Patrícia Bastos Ferreira¹, Bruna Vidal Braz de Amorim², Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura³, Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho⁴

¹ Mestre. Pós graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento (Posneuro), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil

² Especialista. Grupo de pesquisa em HTLV, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil

³ Doutor. Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil

² Doutor. Divisão de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil

Local do desenvolvimento da pesquisa: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife – PE – CEP: 50670-901.

Address for correspondence: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho, Rua General Joaquim Inácio, 830, Sala 1412 – Edifício The Plaza Business Center, Recife, Pernambuco- CEP: 52011-270, Brazil. Email: pedroasampaio@gmail.com

Total de palavras: 3.690

Total de palavras do resumo: 228

Número tabelas: 4

Número de figuras: 1

Ana Patrícia Bastos Ferreira – ORCID 0000-0003-0975-1014

Bruna Vidal Braz de Amorim – ORCID 0000-0002-7343-7903

Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura – ORCID 0000-0003-4259-388X

Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho – ORCID 0000-0001-5725-2637

Isenção de responsabilidade: As opiniões expressas neste manuscrito pertencem aos autores e não são posicionamento oficial de instituições ou de órgãos financiadores.

RESUMO

OBJETIVO: estudar a dor crônica, seus fatores associados e suas relações com a incapacidade em pacientes com HTLV-1. **METODO:** Este foi um estudo transversal. Pacientes consecutivos acompanhados ambulatorialmente por HTLV-1 foram incluídos. Foram utilizados questionário semiestruturado, a Medida de independência funcional (MIF), Escala visual numérica (EVN) para dor, Questionário de dor McGill (MPQ) e Questionário de dor neuropática (DN4) e tempo de dor (anos). **RESULTADOS:** 165 pacientes foram incluídos, 71,5% eram mulheres, média etária de $52 \pm 13,1$ anos, 23% tinham mielopatia, 21,8% eram dependentes funcionais e 67,9% tinham dor crônica. A dependência funcional foi associada com a mielopatia ($p=0,023$; OR 2.7; IC95%: 1.1 – 6.3), maior tempo de diagnóstico de HTLV-1 ($p=0,042$; OR 2.4; IC95%: 1.0 – 5.5) e com a frequência de dor ($p=0,016$; OR 2.7; IC95%: 1.2 – 6.2) (regressão logística). A dor crônica foi associada ao sexo feminino ($p=0,005$; OR 3.2; IC95%: 1.4 – 7.1), a baixa escolaridade ($p=0,003$; OR 3.2; IC95%: 1.5 – 7.0), maior tempo de diagnóstico de HTLV-1 ($p=0,001$; OR 3.7; IC95%: 1.7 – 8.0), e depressão ($p<0,001$; OR 6.3; IC95%: 2.3 – 17.6) (regressão logística). A lombalgia do tipo neuropática foi associada com a mielopatia ($p=0,031$; OR 3.5; IC95%: 1.1 – 11.7). O comprometimento motor foi correlacionado positivamente com o número de descritores (MPQ; $p<0,0001$), com a intensidade da dor (EVA; $p<0,0001$) e frequência de dor ($p<0,0001$). **CONCLUSÕES:** A dor crônica é frequente e está associada a um maior tempo com HTLV-1 e com uma maior incapacidade.

Palavras-chave: Dor, Desempenho Físico Funcional, Vírus Linfotrópico T Tipo 1 Humano, Paraparesia Espástica Tropical.

INTRODUÇÃO

O Vírus T-Linfotrófico Humano Tipo 1 (HTLV-1) é endêmico Japão, África subsaariana, Ilhas do Caribe, América Central e América do Sul e Melanésia ^{1,2}. Existem mais de 10 milhões de pessoas que vivem com HTLV-1 no mundo e mais de 1 milhão no Brasil ^{3,4}. Dois a 4% dos infectados desenvolve a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH), que afeta preferencialmente os seguimentos torácico e cervical da medula espinhal ^{3,5-7}.

A dor crônica é duas vezes mais frequente nos pacientes com HTLV-1 quando comparados com a população em geral ⁸. Quarenta e quatro a 84% dos pacientes com PET/MAH tem lombalgia ^{9,10} e de 19 a 63% dos infectados pelo HTLV-1 têm dor nos membros inferiores. Esses sintomas algícos apresentam intensidade moderada a forte ¹¹.

Os pacientes com HTLV-1 podem ter dor neuropática, que está relacionada ao quadro inflamatório provocado pela infecção, com o aumento de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de células de defesa no Sistema Nervoso Central (SNC), causando lesão neural por citotoxicidade ^{11,14,15}. As células do sistema imune como linfócitos TCD4+, TCD8+ e macrófagos também podem contribuir para a inflamação de músculos e articulações ⁷, levando a ocorrência de dor nociceptiva em pacientes com e sem a mielopatia.

A persistência e a gravidade dos sintomas dolorosos interferem nas atividades de vida diária e ¹⁶ pioram a qualidade de vida dos pacientes. Aben-Athar verificaram que o aumento da intensidade da dor foi associado com redução da capacidade de andar dos pacientes com HTLV-1 ¹⁷. Os pacientes com PET/MAH que apresentam dor neuropática tem menor capacidade de locomoção e maior comprometimento neurológico ¹⁸.

A capacidade funcional refere-se à condição que o indivíduo possui de viver de maneira autônoma e de se relacionar em seu meio. É a capacidade de realizar autocuidado, de atender a

suas necessidades básicas diárias e de interagir com o ambiente e com as pessoas que o cercam^{19,20} A fraqueza muscular, espasticidade²¹ e o comprometimento controle esfinteriano podem diminuir a capacidade funcional dos com PET/MAH²².

A maioria dos estudos feitos até o momento só avaliaram se a dor interfere na locomoção, não levando em consideração a influência da dor em outros aspectos da capacidade funcional^{12,16,18,23}. O único estudo que avaliou a associação entre dor e capacidade funcional foi um estudo transversal que incluiu 55 pacientes com PET/MAH acompanhados em um centro de reabilitação. A dor afetou a significativamente a saúde geral, o humor, a deambulação, o trabalho, o sono e o lazer desses pacientes. Esse estudo não se diferenciou se a dor apresentada pelo paciente era aguda ou crônica¹⁷.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a frequência e características da dor crônica apresentada por pacientes com HTLV-1, que características da doença e dos pacientes estão associadas à dor crônica e se a dor crônica interfere na capacidade funcional desses pacientes. Avaliamos também que características da doença e dos pacientes estão associadas à lombalgia de padrão neuropático.

MÉTODO

Foram incluídos pacientes com idade maior que 18 anos, infectados com HTLV-1, com ou sem PET/MAH, atendidos consecutivamente entre novembro de 2015 e dezembro de 2019 no ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), na cidade de Recife, Brasil.

O HUOC é um hospital público e terciário que é vinculado a Universidade de Pernambuco e é o centro de referência para o acompanhamento de pacientes com HTLV-1 do estado de Pernambuco, no nordeste do Brasil. Os pacientes são encaminhados para este hospital por hemocentros e outros serviços de saúde da rede pública e privada de saúde do Estado de Pernambuco. Muitos destes pacientes não têm PET/MAH, pois a infecção pelo HTLV-1 é

descoberta após a triagem das amostras de sangue de doadores. Atualmente são acompanhados no HOUCA aproximadamente 320 pacientes.

O diagnóstico de HTLV-1 foi feito por *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e confirmado pelos testes *Western Blot* (WB) ou Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) realizados no sangue periférico ou no líquido cefalorraquidiano (LCR). O diagnóstico de PET/MAH foi feita de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ²⁴.

Foram exclusas as gestantes, os pacientes que tinham infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus da Hepatite C (HCV), leucemia/linfoma de células T do adulto, sífilis, lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias, acidente vascular cerebral prévio, pacientes que utilizavam regularmente toxina botulínica, fármacos imunossupressores, que realizaram procedimentos cirúrgicos na coluna vertebral, que tinham dificuldade de entendimento e/ou demência diagnosticadas.

Foi realizada uma entrevista individual para avaliação dos pacientes, utilizando-se:

1 – Formulário semiestruturado contendo dados sociodemográficos e clínicos: idade (anos), sexo, cor (autoclassificação), escolaridade (anos), tempo de diagnóstico (anos), modo de transmissão (desconhecido, relação sexual, hemotransfusão, transmissão vertical), presença de dor nos últimos 30 dias, tempo de dor (anos), padrão da dor (continua ou intermitente) e a localização da dor.

2 – Escala Visual numérica (EVN) foi usada para medir a intensidade da dor. Posteriormente, a intensidade da dor foi categorizada como “sem dor” (0), “dor leve” (1 a 3 pontos), dor moderada (4 a 6 pontos) e “dor forte” (7 a 10 pontos) ²⁵.

3 – Questionário de dor de McGill (MPQ-BR) – Este instrumento permite uma avaliação qualitativa e quantitativa da dor e é composto por 78 descritores organizados em quatro categorias (sensorial, afetiva, avaliativa e mista) e 20 subcategorias. Cada subcategoria é

composta por 2 a 6 descritores qualitativamente similares, mas com diferente magnitude. O paciente pode escolher até uma palavra de cada subcategoria para caracterizar sua dor. Índice de dor (ID) foi obtido através do somatório de intensidade dos descritores escolhidos pelos pacientes. Também foi utilizado o Número de descritores (ND). O ID e o ND são medidas da intensidade da dor. Na avaliação da dor de origem neurológica em idosos, esta ferramenta apresentou uma boa correlação quanto à consistência das respostas (0,71) de acordo com o índice de correlação de Spearman, e boas correlações intra e inter examinadores (índice de Kappa: 0,90 e 0,82) ²⁶.

4 – Questionário de dor neuropática (DN4) foi utilizado para verificar o caráter neuropático da dor lombar apresentada pelos pacientes. A versão traduzida e adaptada transculturalmente para a língua portuguesa apresenta sensibilidade de 100% e especificidade de 93,2% ²⁷. Essa ferramenta inclui a verificação das características da dor e um breve exame sensorial. A pontuação varia entre 0 (zero) e 10 (dez) pontos. Pacientes com pontuação maior que 4 foram classificados como tendo dor neuropática ²⁷.

5 – Medida de Independência Funcional (MIF) é uma ferramenta multidimensional e abrangente, utilizada para avaliação da incapacidade de pacientes com restrições funcionais de origem variada, com o objetivo quantificar a habilidade para a realização de uma série de tarefas motoras e cognitivas de vida diária ^{28,29}. Essa ferramenta avalia 18 itens relacionados ao autocuidado, controle esfinteriano, mobilidade, locomoção, comunicação e cognição social. A versão brasileira da MIF obteve uma boa confiabilidade quando aplicada por dois avaliadores (correlação de Pearson para teste/reteste 0,91 – 0,98) e reprodutibilidade (0,87 – 0,98) ²⁸. A pontuação varia entre 18 (dezoito) e 126 (cento e vinte e seis) pontos. Os pacientes foram classificados como “dependentes funcionais” se apresentassem pontuação menor que 109 ^{30,31}. Esta escala foi aplicada por duas fisioterapeutas com treinamento específico para utilização da mesma.

6 – Escala de Incapacidade Motora de Osame (OMDS) foi utilizado para avaliar a capacidade de locomoção. Esta escala é amplamente utilizada para avaliar pacientes com PET/MAH^{18,32-35}. Cada paciente recebeu um score variou entre 0 (consegue andar e correr normalmente) e 13 (completamente acamado/não consegue mover nem os dedos dos pés)^{32,36}.

7 – Os sintomas depressivos e ansiosos foram avaliados através da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). Ela contém 14 itens, divididos em duas subescalas, ansiedade (HADS-A) e depressão (HADS-D), cada uma com sete itens que pontuam de 0 a 3. O escore máximo para cada subescala é 21. Os pacientes que obtiveram pontuações iguais ou superiores a 9 pontos na HADS-A e HADS-D, foram classificados como ansiosos e depressivos, respectivamente³⁷. Com ponto de corte de 9, a escala apresentou bons valores de sensibilidade (93,7% para ansiedade e 84,6% para depressão) e a especificidade (72,6% para ansiedade e 90,3% para depressão)³⁸.

A dor foi classificada como crônica quando apresentou duração superior a três meses, contínua ou recorrente³⁹.

Aprovações de protocolo padrão, registros e consentimentos do paciente

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos de Hospital Universitário Oswaldo Cruz (CEP HUOC/PROCAPE; CAAE 55079316.1.0000.5192; parecer 2.775.007). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo e efetuaram a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Análise estatística

Para análise estatística, foi utilizado o programa *IBM Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 25.

A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo Teste de Shapiro-Wilk.

Para as variáveis quantitativas, foram calculadas média e desvio padrão para as com distribuição normal, e os valores de mediana e amplitude interquartil, para as variáveis que não mostraram o padrão de distribuição gaussiana.

Para avaliar os fatores sociodemográficos e clínicos que influenciavam significativamente na ocorrência de dor crônica, do tipo de lombalgia e da capacidade funcional foram construídas as tabelas de contingência e aplicados o teste de Qui-quadrado (χ^2). A comparação dos ND, ID e domínios do McGill dos pacientes com e sem a mielopatia foi feita pelo teste de Mann-Whitney.

O nível de significância considerado na decisão dos testes estatísticos foi de 5,0%, sendo considerado significativo se $p < 0,05$. A magnitude das associações foi estimada em Odds Ratio (OR), utilizando intervalos de confiança (IC) de 95%.

O coeficiente de Sperman foi utilizado para verificar a correlação entre a OMDS e o EVA, entre a OMDS e o ND, e entre a OMDS e a frequência de dor.

O modelo de regressão logística multivariada foi utilizado para avaliar a associação dos fatores sociodemográficos e clínicos com a capacidade funcional e a dor crônica. Na regressão inicial foram incluídas todas as variáveis significativas a 10% (com $p < 0,10$) na análise bivariada. As variáveis do modelo final foram selecionadas através do processo “passo para trás”. Permaneceram no modelo de regressão as variáveis que tiveram $p < 0,10$. No modelo foram estimados os valores de “OR”, valores de significância (valores de p) das variáveis e cada categoria em relação a categoria de referência, aceitação do modelo, ajuste dos dados ao modelo através do teste de Lemeshow e percentual de classificação correta dos casos.

Foi constatada a colinearidade entre as variáveis de frequência de dor e lombalgia através do teste de Qui-quadrado (χ^2). Portanto, somente a frequência da dor foi incluída no modelo de regressão da capacidade funcional.

RESULTADOS

Duzentos e dezenove pacientes foram avaliados. Foram excluídos trinta e três pacientes, dezesseis eram co-infectados (HCV, HIV), cinco tinham HTLV-2, um tinha Doença de Alzheimer, uma tinha lúpus, dois tinham sífilis não tratada, uma estava grávida, dois tiveram AVC, um fez cirurgia na coluna, e quatro utilizavam toxina botulínica. Houve 21 perdas (2 pacientes se recusaram a participar do estudo e 19, não preencheram adequadamente as escalas).

Cento e sessenta e cinco pacientes foram incluídos nas análises, 118/165 (71,5%) eram do sexo feminino e 34/165 (20,6%) tinham PET/MAH. A idade média foi de $52,0 \pm 13,1$ anos, a mediana da escolaridade foi de 8 (5 – 11) anos, e a mediana de tempo de diagnóstico do HTLV-1 foi de 5 (1,5 – 11,5) anos. Cento e dezesseis pacientes foram encaminhados de bancos de sangue (70%); 124/165 (75,1%) não sabiam como tinham adquirido o vírus, 21/165 (12,7%) o adquiriram através da relação sexual, 10/165 (6,1%) por transmissão vertical e 10/165 (6,1%) por hemotransfusão. Sessenta e três pacientes (38,2%) eram ansiosos e 52/165 (31,5%) estavam deprimidos.

Quanto à capacidade funcional, as medianas da OMDS e MIF foram 1 (0 – 4) e 118 (111 – 123), respectivamente. 38/165 (23,0%) pacientes eram dependentes funcionais pela escala MIF, desses, 18/38 (47,4%) não tinham PET/MAH. Dentre os pacientes dependentes sem a mielopatia, 12/18 (66,7%) utilizavam medicamentos para dor, 12/18 (66,7%) referiram dor lombar, 11/18 (61,1%) tinham incontinência urinária de esforço e 1/18 (5,6%) apresentava bexiga neurogênica.

A prevalência de dor foi de 130/165 (78,7%; IC 95%: 70% – 80%), sendo a dor lombar (87/130; 66,9%; IC 95%: 60% – 70%) a localização mais frequente. A dor tinha caráter intermitente para 78/130 (60%; IC 95%: 50% – 70%) dos entrevistados e esteve presente por um tempo mediano de 2 (1 – 7) anos.

Setenta e nove pacientes (60,8%) tinham dor forte, 38/130 (29,2%), dor moderada e 13/130 (10,0%), dor leve. A mediana da intensidade da dor foi de 6 (1 – 9; EVA). A média do ID foi de 16,11±12,08. A dor foi caracterizada como cansativa (99/130;76,2%), fina (72/130; 55,4%), enjoada (67/130;51,5%), pontada (64/130; 49,2%,), latejante (56/130; 43,1%) e formigamento (53/130; 40,8%) (MPQ). Em 18 dos 20 itens do MPQ, os descritores mais frequentemente marcados pelos pacientes com e sem a mielopatia foram semelhantes. As exceções foram os itens 9 e 16 ('doída' vs. 'dolorida'; 'chata' vs. 'incomoda'). Não houve diferença significativa no ND, ID e subescalas do MPQ entre os pacientes com e sem PET/MAH (Tabela 1).

Foram citados como fatores de melhora da dor o uso de analgésicos/antiinflamatórios não hormonais (98/130; 75,4%), o repouso (49/130; 37,7%), o uso de medicação tópica analgésica (16/130; 12,3%), a massoterapia (12/130; 9,2%), fazer alongamentos (7/130; 5,4%) e a crioterapia (3/130; 2,3%).

Foram citados como fatores de piora carregar peso (30/130; 23,1%), as posturas mantidas por tempo prologado (28/130; 21,5%), a realização de caminhadas (21/130; 16,2%), o stress (19/130; 14,6%), agacha-se, se sentar e se levantar (7/130; 5,4%) e o frio ou vento 4/130 (3,1%).

A prevalência de dor crônica foi de 112/165 (67,9%; IC 95%: 60% – 70%), 100/112 (89,3%; IC95%: 80% – 90%) dos pacientes com dor crônica apresentaram mais de um sítio de dor (média de 3,9±2,8 locais), sendo a região lombar (74/112; 66,1%; IC95%: 60% – 70%), o joelho (49/112; 43,7%; IC95%: 30% – 50%), a perna (48/112; 42,8%; IC95%: 30% – 50%) e o pé (33/112; 29,5%; IC95%: 20% – 40%) os sítios mais frequentes.

A Tabela 2 avalia a associação dos fatores sociodemográficos e clínicos com a dor crônica. As mulheres, os que tinham menos de 8 anos de escolaridade, os com depressão e os

com cinco ou mais anos de diagnóstico do HTLV-1 tiveram significativamente mais dor crônica.

A lombalgia teve uma frequência mediana de 25 (10 – 30) dias no mês, sendo intermitente em 48/87 (55,2%); e tendo um padrão neuropático em 55/87 (63,2%). A lombalgia teve intensidade forte em 54/87 (62,1%), moderada em 25/87 (28,7%) e foi associada com a dependência funcional (34,5% com lombalgia vs 10,3% sem lombalgia; $p = 0.001$; OR 4,2, CI95%: 1,8 – 9,8). A tabela 3 avalia a associação entre características sociodemográficas e clínicas e o tipo de lombalgia. Apenas a mielopatia esteve associada com a dor neuropática.

A redução da capacidade de locomoção (valores mais elevados da OMDS) se correlacionou com a uma maior intensidade da dor mensurada pelo ND ($p < 0.0001$; $R^2 = 0.4231$; IC: 0.28 – 0.54; Coeficiente de Spearman) e pela EVN ($p < 0.0001$; $R^2 = 0.4251$; IC: 0.29 – 0.5; Coeficiente de Spearman) e com a frequência da dor ($p < 0.0001$; $R^2 = 0.4412$; IC: 0.30 – 0.56; Coeficiente de Spearman).

A tabela 4 avalia a associação entre características sociodemográficas e clínicas e a dependência funcional. Os que tinham cinco ou mais anos de diagnóstico do HTLV-1, com PET/MAH e com frequência de dor de 15 dias ou mais por mês tiveram significativamente mais incapacidade.

DISCUSSÃO

A elevada prevalência de dor observada nos pacientes deste estudo (78,7%; IC 95%: 70% – 80%) foi semelhante a descrita por estudos anteriores (63% e 84,3%)^{9,40}, assim como a prevalência de dor crônica (67,9%; IC95%: 60% – 70%) foi próxima à dos pacientes com HTLV-1 de outros estudos brasileiros (82,6% e 81,7%)^{41,42}. A região lombar, o joelho e a perna foram os sítios mais frequentes de dor, corroborando com estudos anteriores^{1,10,18,43–45}. A maioria tinha mais de um sítio de dor, resultado semelhante a outro estudo⁴⁶.

A dor neuropática foi o tipo predominante de lombalgia, sendo significativamente mais frequente nos com PET/MAH. Este achado tem plausibilidade biológica, podendo ser justificado pela lesão na via sensitiva na lesão medular. A espasticidade e a fraqueza muscular que afetam os membros inferiores^{7,47} e a musculatura paravertebral lombar desses pacientes⁴⁸ podem ter corroborado para a ocorrência de lombalgia do tipo nociceptivo, que também foi frequente.

O sexo feminino, a menor escolaridade, a depressão e ter mais de cinco anos de infecção pelo HTLV-1 foram associados a dor crônica no nosso estudo.

Estudos anteriores com pacientes com HTLV-1 não encontraram associação entre a dor crônica e a escolaridade^{18,41,49}. Apenas um desses estudos teve desenho semelhante ao nosso e categorizou a escolaridade da mesma forma que fizemos⁴¹. É possível que a maior prevalência de dor nos pacientes com menor escolaridade possa estar relacionada ao menor acesso destes às informações sobre prevenção da dor⁹. No entanto, é necessário que o nosso resultado seja replicado por outros estudos.

Outro estudo também encontrou uma associação entre a depressão e a dor crônica em pacientes com HTLV-1⁴¹. Esta associação também existe em relação a dor crônica de outras etiologias e é bi-direcional⁵⁰. Como os pacientes com HTLV-1 tem prevalência alta de depressão, nosso achado reforça a importância de se pesquisar e tratar a depressão desses pacientes.

Diferentemente do que encontramos,⁴¹ encontraram associação entre a dor crônica e a mielopatia. Observamos uma alta frequência de dor crônica nos com e sem PET/MAH. Não realizamos o cálculo do tamanho da amostra no nosso estudo e não podemos afastar a possibilidade de que ele não tenha tido poder de detectar pequenas diferenças entre os grupos.

Nossos resultados corroboram com estudos anteriores em relação a alta frequência de dor crônica nos com (15,4% a 84,2%) e sem comprometimento neurológico (39,2% a 72,7%)

^{42,53}. Um estudo de coorte que seguiu por oito anos pacientes assintomáticos com HTLV-1 verificou uma alta incidência de sintomas sensitivos mesmo antes do desenvolvimento da PET/MAH ²¹. Isto pode indicar que o processo inflamatório medular que ocorre antes do desenvolvimento de uma mielopatia clinicamente evidente possa contribuir com a presença de dor nesses pacientes ⁵⁴.

Essa inflamação nas regiões medulares torácica e lombar pode favorecer a elevada ocorrência de dor crônica com padrão neuropático nos pacientes com PET/MAH. A ocorrência de dor nociceptiva pode estar associada ativação periférica de nociceptores pela inflamação e/ou estresse biomecânico nos músculos, ligamentos, capsulas articulares e fâscias ⁵⁵.

Dois estudos com pacientes com HTLV-1 não encontraram associação entre dor crônica e sexo ^{18,42}. No entanto, um estudo incluiu apenas pacientes com PET/MAH ¹⁸ e o outro apresentou um pequeno número de indivíduos por grupo ⁴².

Nós não registramos quantas das nossas pacientes já estavam na menopausa, no entanto, a maioria tinha mais de 50 anos de idade. Os hormônios relacionados ao ciclo menstrual (elevação dos níveis de estrogênio e redução dos níveis de progesterona) exercem influência sobre o controle da dor ⁵⁶⁻⁵⁸ e interferem no perfil inflamatório da micróglia no SNC ^{14,59}. A redução do mecanismo hormonal de controle da dor pode aumentar a prevalência de dor nas mulheres na menopausa ^{56,60}. Mulheres na menopausa apresentam 1,8 vezes mais chance de desenvolver dor crônica ⁶¹. A resposta imune de Th1 induzida pelo HTLV-1 também está associada a redução dos níveis de estrogênio e progesterona e favorece ⁶²⁻⁶⁴ um fenótipo inflamatório da micróglia e a ativação dos astrócitos, podendo provocar lesão do tecido neural ⁶⁵⁻⁶⁷.

Até onde temos conhecimento, a associação entre a dor crônica e um maior tempo de infecção pelo HTLV-1 não foi avaliada por outros estudos. O maior tempo de infecção também esteve associado a uma maior incapacidade. A piora clínica ocorre mais rapidamente nos

primeiros três anos de infecção pelo HTLV-1³ e após vários anos de infecção, pode haver uma estabilização da condição clínica^{18,22,31,32}. A maioria dos nossos pacientes tinham mais de três anos de infecção, e portanto, maior possibilidade de ter lesões já capazes de ter repercussão clínica.

No nosso estudo, a dependência funcional também esteve associada a ocorrência da mielopatia e a frequência de dor. Além disso, a redução da capacidade de locomoção foi correlacionada a uma maior frequência e intensidade de dor. A associação entre a mielopatia e a dependência funcional tem plausibilidade biológica e já era esperada.

Existem poucos estudos que analisaram a associação entre a dor e a capacidade funcional ou com a capacidade de locomoção destes pacientes^{13,17,18,41,53}. Nenhum deles avaliou a frequência da dor. O comprometimento funcional foi associado com a ocorrência de dor, corroborando com os nossos achados¹⁷. Contudo, ainda não se sabe especificamente se a dor leva a incapacidade ou se a redução independência funcional piora a dor. O desenho do nosso estudo não permite avaliar o sentido dessa associação, mas é possível que seja bidirecional. Nossos achados levantam a possibilidade de que o tratamento da dor pode melhorar a capacidade funcional desses pacientes. Num cenário onde se dispõe de poucas alternativas terapêuticas para o manejo dos pacientes com HTLV-1, está hipótese merece ser testada em estudos futuros.

Nosso estudo tem algumas limitações. Nossa amostra foi uma amostra de conveniência, proveniente de um único centro. Isto pode ter diminuído a capacidade de generalização do estudo. No entanto, também foram incluídos pacientes sem mielopatia encaminhados por hemocentros, que se aproximam dos infectados da população geral.

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. As escalas utilizadas para a avaliação da dor e capacidade funcional são validadas. Utilizamos a MIF, um instrumento multidimensional que permite uma medida mais ampla da incapacidade, que vão além da função motora. O estudo foi

conduzido em um centro de referência, o diagnóstico do HTLV-1 foi confirmado por Western Blot ou Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e a MIF foi aplicada por profissionais com treinamento para a aplicação da mesma, o que pode ter diminuído os erros de classificação.

Em conclusão, a dor crônica dos pacientes com HTLV-1 foi associada com o sexo feminino, baixa escolaridade, depressão e maior tempo de diagnóstico e o comprometimento funcional foi associado com o maior tempo de diagnóstico, com a ocorrência da mielopatia e a frequência de dor. A lombalgia apresentou padrão predominantemente neuropático, que foi mais frequente nos com mielopatia.

Potenciais conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Divulgação de relacionamentos e atividades

Os autores declaram não ter conflitos de relacionamento e atividades.

REFERENCIAS

1. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005;24(39):6058-6068. doi:10.1038/SJ.ONC.1208968
2. Bangham CRM. Human T Cell Leukemia Virus Type 1: Persistence and Pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:43-71. doi:10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-042617-053222
3. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(August). doi:10.1038/nrdp.2015.12
4. Carneiro-Proietti ABF, Sabino EC, Leão S, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(10):1265-1272. doi:10.1089/AID.2011.0143
5. Bastos Ferreira AP, do Nascimento ADFS, Sampaio Rocha-Filho PA. Cerebral and spinal cord changes observed through magnetic resonance imaging in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a systematic review. *J Neurovirol*. 2022;28(1). doi:10.1007/S13365-021-01043-2
6. Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol*. 2012;3(NOV):1-10.

doi:10.3389/fmicb.2012.00389

7. Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(11):1531-1546. doi:10.1586/1744666X.2014.966690
8. Sá KN, Macêdo MC, Andrade RP, Mendes SD, Martins J V., Baptista AF. Physiotherapy for human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: Review of the literature and future perspectives. *J Multidiscip Healthc*. 2015;8:117-125. doi:10.2147/JMDH.S71978
9. Mendes SMD, Baptista AF, Sá KN, et al. Pain is Highly Prevalent in Individuals with Tropical Spastic Paraparesis. *Health Care (Don Mills)*. 2013;1(3):47. doi:10.12966/hc.11.01.2013
10. Tavares ÍR, Franzoi AC, Araújo AQC. Low-back pain in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Nociceptive or neuropathic. *Spinal Cord*. 2010;48(2):134-137. doi:10.1038/sc.2009.83
11. San-Martin DL, Santos DN dos, Baptista AF. Pain prevalence, characteristics and associated factors in human T-cell lymphotropic virus type 1 infected patients: a systematic review of the literature. *Brazilian J Infect Dis*. 2016;20(6):592-598. doi:10.1016/j.bjid.2016.08.013
12. Maranhao Vieira. Impact of Neuropathic Pain at the Population Level. *J Clin Med Res*. 2014;6(2):111-119. doi:10.14740/jocmr1675w
13. De Castro-Costa CM, Araújo ADQC, Câmara CC, et al. Pain in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(3B):866-870. doi:10.1590/S0004-282X2009000500016
14. Habib P, Beyer C. Regulation of brain microglia by female gonadal steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;146:3-14. doi:10.1016/J.JSBMB.2014.02.018
15. Rosen S, Ham B, Mogil JS. Sex differences in neuroimmunity and pain. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):500-508. doi:10.1002/JNR.23831
16. Macêdo MC, Mota R de S, Patrício NA, et al. Quality of life and pain multidimensional aspects in individuals with HTLV-1. *Brazilian J Infect Dis*. 2016;20(5):494-498. doi:10.1016/j.bjid.2016.05.010
17. Aben-Athar CYUP, Pinto D da S, Lima SS, Vallinoto IMVC, Ishak R, Vallinoto ACR. Limitations in daily activities, risk awareness, social participation, and pain in patients with HTLV-1 using the SALSA and Participation scales. *Brazilian J Infect Dis*. 2020;24(6):497-504. doi:10.1016/j.bjid.2020.08.009
18. Netto EC, Brites C. Characteristics of chronic pain and its impact on quality of life of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin J Pain*. 2011;27(2):131-135. doi:10.1097/AJP.0b013e3181f195d3
19. Nogueira SL, Ribeiro RCL, Rosado LEFPL, Franceschini SCC, Ribeiro AQ, Pereira ET. Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos longevos^ipt\rDeterminant factors of functional status among the oldest old^ien. *Braz J Phys Ther*. 2010;14(4):322-329. Accessed May 24, 2022. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552010000400009%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552010000400009&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
20. Silva GA da, Schoeller SD, Gelbke FL, Carvalho ZMF de, Silva EM de JP da. AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE PESSOAS COM LESÃO MEDULAR: UTILIZAÇÃO DA ESCALA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL. 2012;21(4):929-936.
21. Tanajura D, Castro N, Oliveira P, 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. *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):49-56. doi:10.1093/CID/CIV229

22. Franzoi AC, Araújo AQC. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord*. 2007;45(1):64-68. doi:10.1038/sj.sc.3101919
23. Martins JVP, Baptista AF, Araújo ADQC. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(November):257-261. doi:10.1590/S0004-282X2012005000006
24. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Report of the scientific group on HTLV-1 infections and associated diseases. *Manila WHO Reg Off West Pacific*. Published online 1988:18.
25. Martinez JE, Grassi DC, Marques LG. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermagem e urgência. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(4):304-308. doi:10.1590/s0482-50042011000400002
26. Santos CC dos, Pereira LSM, Resende MA de, Magno F, Aguiar V. Aplicação da versão brasileira do questionário de dor McGill em idosos com dor crônica. *Acta Fisiátrica*. 2006;13(2):75-82. http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=224
27. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, et al. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain*. 2010;11(5):484-490. doi:10.1016/j.jpain.2009.09.014
28. Riberto M, Miyazaki MH, Jucá SSH, Sakamoto H, Potiguar P. Validação da Versão Brasileira da Medida de Independência Funcional Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. *Acta Fisiatr*. 2004;11:3-7.
29. Borges JBC. Avaliação da medida de independência funcional-escala MIF-e da percepção da qualidade de serviço-escala SERVQUAL- em cirurgia cardíaca. *Aleph*. Published online 2006:117 f. <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/99907?locale-attribute=en>
30. Riberto M, Miyazaki MH, Jorge Filho D, Sakamoto H, Battistella LR. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiátrica*. 2001;8(1):45-52. doi:10.5935/0104-7795.20010002
31. Franzoi AC, Araújo AQC. Disability profile of patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIMTM). *Spinal Cord*. 2005;43(4):236-240. doi:10.1038/sj.sc.3101677
32. Shublaq M, Orsini M, Puccioni-Sohler M. Implications of HAM/TSP functional incapacity in the quality of life. *PhD Propos*. 2011;69(2-A):208-211. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
33. Croda MG, de Oliveira ACP, Vergara MPP, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: The results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci*. 2008;269(1-2):133-137. doi:10.1016/j.jns.2008.01.004
34. Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, et al. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Front Microbiol*. 2019;10(September). doi:10.3389/fmicb.2019.02110
35. Sakamoto H, Itonaga H, Sawayama Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-associated myelopathy. *Int J Hematol*. 2021;113(5):765-769. doi:10.1007/s12185-020-03075-6
36. Adry RAR da C, Lins CC, Kruschewsky R de A, Castro Filho BG. Comparison between the spastic paraplegia rating scale, Kurtzke scale, and Osame scale in the tropical spastic paraparesis/myelopathy associated with HTLV. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(3):309-312. doi:10.1590/s0037-86822012000300006
37. Marcolino JÁM, Mathias LADST, Piccinini Filho L, Guaratini ÁA, Suzuki FM, Alli LAC. Escala hospitalar de ansiedade e depressão: Estudo da validade de critério e da confiabilidade com pacientes no pré-operatório. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(1):52-62.

doi:10.1590/S0034-70942007000100006

38. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):359-363. doi:10.1590/s0034-89101995000500004
39. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-1007. doi:10.1097/j.pain.0000000000000160
40. Martin F, Fedina A, Youshya S, Taylor GP. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(12):1336-1340. doi:10.1136/jnnp.2009.191239
41. Santos DN do., Santos KOB, Paixão AB, et al. Factors associated with pain in individuals infected by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Brazilian J Infect Dis*. 2017;21(2):133-139. doi:10.1016/j.bjid.2016.11.008
42. dos Santos DN, Sá KN, Queirós FC, et al. Pain, psychoaffective symptoms, and quality of life in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): a cross-sectional study. *J Neurovirol*. 2021;27(6):838-848. doi:10.1007/s13365-020-00914-4
43. Nascimento LB Do, Carneiro MADS, Teles SA, et al. Prevalence of infection due to HTLV-1 in remnant quilombos in Central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(6):657-660.
44. Araujo AQ, Silva MTT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol*. 2006;5(12):1068-1076. doi:10.1016/S1474-4422(06)70628-7
45. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):266-281. doi:10.1016/S1473-3099(07)70081-6
46. Felix ER, Cruz-Almeida Y, Widerström-Noga EG. Chronic pain after spinal cord injury: What characteristics make some pains more disturbing than others? *J Rehabil Res Dev*. 2007;44(5):703-716. doi:10.1682/JRRD.2006.12.0162
47. Ribas JGR, Melo GCN de. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humanode células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(4):377-384. doi:10.1590/s0037-86822002000400015
48. Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol*. 2015;15(1):1-6. doi:10.1186/s12883-015-0275-7
49. Santana GO, Libório AM, Galvão AV, Pondé MP, Sá KN. Signs, meanings and practices of people living with human t-cell lymphotropic virus type 1 or tropical spastic myelopathy. *J Patient-Reported Outcomes*. 2020;4(1). doi:10.1186/s41687-020-00198-6
50. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018;26(6):352-363. doi:10.1097/HRP.0000000000000198
51. Stumpf BP, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA, Rocha FL. Higher rate of major depression among blood donor candidates infected with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Int J Psychiatry Med*. 2008;38(3):345-355. doi:10.2190/PM.38.3.i
52. Rocha-Filho PAS, Goncalves LR. Depression and anxiety disorders among patients with human T-cell lymphotropic virus type-1: A cross-sectional study with a comparison group. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(3):357-360. doi:10.1590/0037-8682-0365-2016
53. Rosadas C, Assone T, Yamashita M, 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 Negl Trop Dis*. 2020;14(10):1-14. doi:10.1371/journal.pntd.0008761
54. Vergne-Salle P, Bertin P. Chronic pain and neuroinflammation. *Jt Bone Spine*. 2021;88(6):105222. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105222

55. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2016;20(6):861-873. doi:10.1002/ejp.838
56. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med*. 2005;2(3):137-145. doi:10.1016/S1550-8579(05)80042-7
57. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain*. 2007;132(SUPPL. 1):S3. doi:10.1016/j.pain.2007.09.028
58. Wang J, Hou Y, Zhang L, et al. Estrogen Attenuates Traumatic Brain Injury by Inhibiting the Activation of Microglia and Astrocyte-Mediated Neuroinflammatory Responses. *Mol Neurobiol*. 2021;58(3):1052-1061. doi:10.1007/s12035-020-02171-2
59. Johann S, Beyer C. Neuroprotection by gonadal steroid hormones in acute brain damage requires cooperation with astroglia and microglia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;137:71-81. doi:10.1016/J.JSBMB.2012.11.006
60. Meriggiola MC, Nanni M, Bachiocco V, Vodo S, Aloisi AM. Menopause affects pain depending on pain type and characteristics. *Menopause*. 2012;19(5):517-523. doi:10.1097/gme.0b013e318240fe3d
61. Gibson CJ, Li Y, Bertenthal D, Huang AJ, Seal KH. Menopause symptoms and chronic pain in a national sample of midlife women veterans. *Menopause*. 2019;26(7):708-713. doi:10.1097/GME.0000000000001312
62. Oertelt-Prigione S. Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6-7):A486-A492. doi:10.1016/J.AUTREV.2011.11.023
63. Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA, et al. A gender gap in autoimmunity. *Science*. 1999;283(5406):1277-1278. doi:10.1126/SCIENCE.283.5406.1277
64. Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol*. 2002;168(3):1087-1094. doi:10.4049/JIMMUNOL.168.3.1087
65. Izumo S. Neuropathology of HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). *Leukemia*. 1997;11(SUPPL. 3):82-84. doi:10.1111/j.1440-1789.2010.01135.x
66. Machado PRL, Araújo MIA, Carvalho L, Carvalho EM. Mecanismos de resposta imune às infecções. *An Bras Dermatol*. 2004;79(6):647-662. doi:10.1590/s0365-05962004000600002
67. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(1):57-69. doi:10.1038/NRN2038

Tabela 1. Comparação do Número de descritores (ND) e Índice de dor (ID) das subescalas do McGill dos pacientes com e sem PET/MAH.

McGill	Todos (n=165)		Com PET/MAH (n= 34)		Sem PET/MAH (n= 131)		p-valor*
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	
ND	12.41	7.39	12.18	7.23	10.27	7.46	0.09
ID	18.82	12.66	18.82	12.61	15.20	12.17	0.12
ND (sensorial)	6.23	3.80	6.08	3.72	5.26	3.89	0.16
ID (sensorial)	14.12	9.58	14.11	9.34	11.93	9.32	0.19
ND (afetivo)	2.55	1.98	2.94	1.96	2.45	1.98	0.17
ID (afetivo)	3.84	3.56	4.61	3.61	3.64	3.54	0.12
ND (avaliativo)	0.73	0.44	0.82	0.38	0.70	0.45	0.20
ID (avaliativo)	1.87	1.75	2.20	1.87	1.78	1.71	0.27
ND (miscelânea)	1.97	1.63	2.41	1.67	1.86	1.61	0.08
ID (miscelânea)	4.16	4.21	5.11	4.25	3.91	4.19	0.12

*Teste de Mann-Whitney

Tabela 2. Associação entre os fatores sociodemográfico e clínicos com presença de dor crônica nos pacientes com HTLV-1

Características	Todos	Dor crônica		Estudo bivariado p-valor ¹	OR (IC 95%)	Estudo multivariado	
		Sim n=112 (%)	Não n=53 (%)			p-valor	OR ajustada (IC 95%)
Idade (anos)							
≥ 60 anos (n=50)	165	40 (35.7)	10 (18.9)	0.028	2.4 (1.1 – 5.3)		
< 60 anos (n=115)		72 (64.3)	43 (81.1)				
Sexo							
Feminino (n=118)	165	89 (79.5)	29 (54.7)	0.001	3.2 (1.6 – 6.5)	0.,005	3.2 (1.4 – 7.1)
Masculino (n=47)		23 (20.5)	24 (45.3)				
Escolaridade							
≤ 8 anos (n=88)	165	69 (61.6)	19 (35.8)	0.002	2.9 (1.5 – 5.7)	0.,003	3.2 (1.5 – 7.0)
> 8 anos (n=77)		43 (38.4)	34 (64.2)				
Raça							
Parda (n=97)	165	67 (59.8)	30 (56.6)	0.923	1.2 (0.5 – 2.6)		
Negra (n=30)		20 (17.9)	10 (18.9)				
Branca (n=38)		25 (22.3)	13 (24.5)				
Ansiedade (n=63)	165	49 (43.8)	14 (26.4)	0.032	2.2 (1.1 – 4.4)		
Não (n=102)		63 (56.2)	39 (73.6)				
Depressão (n=52)	165	46 (41.1)	6 (11.3)	< 0.001	5.5 (2.2 – 13.8)	< 0.001	6.3 (2.3 – 17.6)
Não (n= 113)		66 (58.9)	47 (88.7)				
Tempo de diagnóstico (anos)							
≥ 5 anos (n= 88)	165	68 (60.7)	20 (37.7)	0.006	2.6 (1.3 – 5.0)	0.001	3.7 (1.7 – 8.0)
< 5 anos (n= 77)		44 (39.3)	33 (62.3)				
PET/MAH (n= 34)	165	29 (25.9)	5 (9.4)	0.015	3.4 (1.2 – 9.2)		
Não (n= 131)		83 (74.1)	48 (90.6)				

Legendas: ¹Teste χ^2 ; OR – Odds Ratio (Razão de chance); IC(95%) = Intervalo de confiança de 95%; PET/MAH – Paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV

Tabela 3. Associação entre os fatores sociodemográficos e clínicos com o tipo de dor em pacientes com lombalgia

Características	Todos	Tipo de dor na lombalgia		p-valor ¹	OR	IC (95%)
		DN4 4 ou mais n=53 (%)	DN4 menor que 4 n=34 (%)			
Idade (anos)						
≥ 60 anos (n=28)	87	14 (26.4)	14 (41.2)	0.150	2.0	0.8 – 4.9
< 60 anos (n=59)		39 (76.6)	20 (58.8)			
Sexo						
Feminino (n=68)	87	39 (76.6)	29 (85.3)	0.197	2.1	0.7 – 6.4
Masculino (n=19)		14 (26.4)	5 (14.7)			
Escolaridade						
> 8 anos (n=33)	87	20 (37.7)	13 (38.2)	0.963	1.0	0.4 – 2.4
≤ 8 anos (n=54)		33 (62.3)	21 (61.8)			
Raça						
Parda (n=54)		35 (66.0)	19 (55.9)	0.477	2.2	0.6 – 8.2
Branca (n=22)		13 (24.5)	9 (26.5)		1.7	0.4 – 7.5
Negra (n=11)	87	5 (9.5)	6 (17.6)	0.493	1.4	0.6 – 3.4
Ansiedade (n=32)	87	21 (39.6)	11 (32.3)			
Não (n=55)		32 (60.4)	23 (67.7)	0.277	1.7	0.7 – 4.3
Depressão (n=29)	87	20 (37.7)	9 (26.5)			
Não (n=58)		33 (62.3)	25 (73.5)	0.222	1.7	0.7 – 4.2
Tempo de diagnóstico (anos)						
≥ 5 anos (n=53)	87	35 (66.0)	18 (52.9)	0.031	3.5	1.1 – 11.7
< 5 anos (n=34)		18 (34.0)	16 (47.1)			
PET/MAH (n=21)	87	17 (32.1)	4 (11.8)	0.031	3.5	1.1 – 11.7
Não (n=66)		36 (67.9)	30 (88.2)			

Legendas: ¹Teste χ^2 ; OR – Odds Ratio (Razão de chance); IC(95%) = Intervalo de confiança de 95%; PET/MAH – Paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV; DN4 – Questionário de dor neuropática

Tabela 4. Associação entre os fatores sociodemográfico e clínicos com a capacidade funcional nos pacientes com HTLV-1

Características	Todos	Capacidade Funcional		Estudo bivariado		Estudo multivariado	
		Dependente n=36 (%)	Independente n=129 (%)	p-valor ¹	OR (IC 95%)	p-valor	OR ajustada (IC 95%)
Idade (anos)							
≥ 60 anos (n=50)	165	15 (41.7)	35 (27.1)	0.093	1.9 (0.9 – 4.1)		
< 60 anos (n=115)		21 (58.3)	94 (72.9)				
Sexo							
Feminino (n=118)	165	29 (80.6)	89 (69.0)	0.174	1.9 (0.7 – 4.6)		
Masculino (n=47)		7 (19.4)	40 (31.0)				
Escolaridade							
> 8 anos (n=77)	165	14 (38.9)	63 (48.9)	0.290	1.5 (0.7 – 3.2)		
≤ 8 anos (n=88)		22 (61.1)	66 (51.2)				
Raça							
Parda (n=97)	165	19 (52.8)	78 (60.5)	0.479			
Branca (n=38)		8 (22.2)	30 (23.2)				
Negra (n=30)		9 (25.0)	21 (16.3)				
Ansiedade (n=63)	165	15 (41.7)	48 (37.2)	0.626	1.2 (0.6 – 2.6)		
Não (n=102)		21 (58.3)	81 (62.8)				
Depressão (n=52)	165	16 (44.4)	36 (27.9)	0.059	2.1 (1.0 – 4.4)		
Não (n=113)		20 (55.6)	93 (72.1)				
Tempo de diagnóstico (anos)							
≥ 5 anos (n=88)	165	26 (72.2)	62 (48.1)	0.010	2.8 (1.2 – 6.3)	0.042	2.4 (1.0 – 5.5)
< 5 anos (n=77)		10 (27.8)	67 (51.9)				
PET/MAH (n=34)	165	14 (38.9)	20 (15.5)	0.002	3.5 (1.5 – 7.9)	0.023	2.7 (1.1 – 6.3)
Não (n=131)		22 (61.1)	109 (84.5)				
Dor crônica (n=112)	165	28 (77.8)	84 (65.1)	0.150	1.9 (0.8 – 4.4)		
Não (n=53)		8 (22.2)	45 (34.9)				
Intensidade de dor (EVN)							
Leve/sem dor (n=48)		6 (16.7)	42 (32.6)	0.168	Ref 2.2 (0.7 – 6.8)		
Moderada (n=38)		9 (25.0)	29 (22.5)				
Forte (n=79)	165	21 (58.3)	58 (44.9)				
Frequência de dor (dias/mês)							
≥ 15 dias (n=79)	165	25 (59.4)	54 (41.9)	0.003	3.2 (1.4 – 7.0)	0.016	2.7 (1.2 – 6.2)
< 15 dias (n=86)		11 (30.6)	75 (58.1)				
Lombalgia (n=87)	165	28 (77.8)	59 (45.7)	0.001	4.2 (1.8 – 9.8)		
Não (n=78)		8 (22.2)	70 (54.3)				

Legendas: ¹Teste χ^2 ; OR – Odds Ratio (Razão de chance); IC(95%) = Intervalo de confiança de 95%; EVN = Escala Visual Numérica

5.2 ARTIGO INTITULADO 'ALTOS NÍVEIS DE IL-6 E IL-8 ESTÃO ASSOCIADOS COM PET/MAH E COM A DEPENDÊNCIA FUNCIONAL EM PACIENTES COM HTLV-1'

Altos níveis de IL-6 e IL-8 estão associados com PET/MAH e com a dependência funcional em pacientes com HTLV-1.

Ana Patrícia Bastos Ferreira¹, Taciana Furtado de Mendonça Belmont²; Luydson Richardson Silva Vasconcelos³; Clarice Neuenschwander Lins de Moraes⁴; Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura⁵; Paula Machado Ribeiro Magalhães⁶; Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho⁷

¹ Mestre. Pós graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento (Posneuro), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil

² Doutor. Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil

³ Doutor. Departamento de Parasitologia, Instituto Aggeu Magalhães, Recife, Brasil

⁴ Doutor. Departamento de Virologia, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Recife, Brasil

⁵ Doutor. Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil

⁶ Mestre. Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, Brasil

⁷ Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil

Local do desenvolvimento da pesquisa: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife – PE – CEP: 50670-901.

Address for correspondence: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho, Rua General Joaquim Inácio, 830, Sala 1412 – Edifício The Plaza Business Center, Recife, Pernambuco- CEP: 52011-270, Brazil. Email: pedroasampaio@gmail.com

Total de palavras: 4.877

Total de palavras do resumo: 257

Número de tabelas: 5

Número de figuras: 0

Ana Patrícia Bastos Ferreira – ORCID 0000-0003-0975-1014

Taciana Furtado de Mendonça Belmont – ORCID 0000-0001-7332-1962

Luydson Richardson Silva Vasconcelos – ORCID 0000-0002-1625-3358

Clarice Neuenschwander Lins de Moraes – ORCID 0000-0002-0887-8163

Paula Machado Ribeiro Magalhães ORCID 0000-0003-1202-6008

Patrícia Muniz Mendes Freire de Moura – ORCID 0000-0003-4259-388X
Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho – ORCID 0000-0001-5725-2637

Isenção de responsabilidade: As opiniões expressas neste manuscrito pertencem aos autores e não são posicionamento oficial de instituições ou de órgãos financiadores.

RESUMO

OBJETIVO: Verificar associação entre níveis de citocinas, do polimorfismo da interleucina 6 (IL-6) e carga proviral com a capacidade funcional, a mielopatia e a dor em pacientes com HTLV-1. **METODO:** Este foi um estudo transversal. Foram incluídos pacientes com HTLV-1 acompanhados ambulatorialmente. Foram utilizados questionário semiestruturado, a Medida de independência funcional (MIF) e a Escala Visual Numérica para intensidade da dor. A genotipagem da IL-6 e a quantificação da carga proviral foram realizadas por reação em cadeia da polimerase em tempo real. Os níveis das citocinas foram mensurados no plasma por citometria de fluxo. **RESULTADOS:** 165 pacientes foram incluídos, 71,5% eram mulheres, média etária de $52 \pm 13,1$ anos, 23% eram dependentes funcionais e 20,6% tinham mielopatia. A mediana da carga proviral foi de $831,4 \times 10^4$ cópias (132,9 – 12159) e 81,7% tinham genótipo CC da IL-6. A dependência funcional foi associada com altos níveis séricos de IL-6 ($p=0,024$; OR: 1.14; IC95%: 1.02 – 1.28), IL-8 ($p=0,009$; OR: 1.10; IC95%: 1.03 – 1.20) e baixos níveis de IL-10 ($p=0,015$; OR: 0.88; IC95%: 0.79 – 0.98) (regressão logística). A mielopatia foi associada altos níveis de IL-6 ($p=0,024$; OR: 1.12; IC95%: 1.02 – 1.23) e IL-8 ($p=0,025$; OR: 1.09; IC95%: 1.01 – 1.17) (regressão logística) O polimorfismo da IL-6 e a carga proviral não foram associados a mielopatia, a dependência funcional ou a dor crônica. As citocinas, a carga proviral e o polimorfismo da IL-6 não foram associados com a intensidade ou a frequência de dor. **CONCLUSÕES:** A IL-6 e IL-8 estão associadas a mielopatia e a dependência funcional, enquanto a IL-10 mostrou efeito protetor sobre a capacidade funcional.

Palavras-chave: Citocinas, Polimorfismo Genético, Desempenho Físico Funcional, Vírus Linfotrófico T Tipo 1 Humano, Dor.

INTRODUÇÃO

Entre 2% e 4% dos indivíduos infectados pelos Vírus T-Linfotrófico Humano Tipo 1 (HTLV-1) desenvolvem a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1/ (PET/MAH) ¹⁻³. No Brasil, a PET/MAH acomete 5,3/ 1000 dos pacientes com HTLV-1 por ano ^{4,5}. Dentre os principais determinantes no desenvolvimento da PET/MAH estão fatores virais (proteínas Tax e Fator de Zipper de Leucina Básico do HTLV (HBZ)), polimorfismos de único nucleotídeo que afetam a transcrição genica ou funcionalidade da proteína, a carga proviral e a resposta imune do hospedeiro ⁶⁻⁸.

Os pacientes com PET/MAH apresentam um aumento significativo da carga proviral e da expressão das citocinas pró inflamatórias como TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, IL-8 e redução de citocinas que inibem a inflamação como a IL-10 ⁹⁻¹³. Níveis elevados de IL-6 no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com PET/MAH ¹⁴ foram verificados naqueles com comprometimento da marcha e dor em queimação nos pés e podem estar relacionados ao papel da proteína Tax do HTLV-1 na indução da produção desta citocina pela micróglia ¹⁵. Estudos em modelos animais observaram que a IL-6 favorece um fenótipo inflamatório da micróglia em repouso e é produzida pela micróglia ativada, promovendo astrogliose, microgliose e desmielinização ^{16,17}.

Até o momento existem poucos estudos investigando o polimorfismo da IL-6 em infectados pelo HTLV-1. A ocorrência de polimorfismos genéticos relacionados a alta produção de IL-6 foram associados com o risco de desenvolver a mielopatia, estando a IL-6 presente nas lesões medulares de pacientes com PET/MAH ¹⁸⁻²⁰. Porém, estes trabalhos não

investigaram associação de polimorfismos genéticos com os níveis séricos desta citocina nem com o comprometimento funcional ou dor nos pacientes com HTLV-1.

Os poucos estudos que abordam as citocinas inflamatórias e o comprometimento funcional dos pacientes com HTLV-1 mostram resultados divergentes. Os níveis séricos de IFN- γ , TNF- α , IL-5 e IL-10 não foram associados com o comprometimento neurológico nem com as alterações motoras em pacientes com PET/MAH ²¹. Em contrapartida, o aumento da expressão de IFN- γ foi observado nos participantes que utilizam cadeira de rodas em comparação aqueles com marcha independente ²². Por fim, um estudo clínico com pacientes PET/MAH observou que a melhora no desempenho no teste de caminhada de 10 metros esteve correlacionada com a redução da concentração sérica de TNF- α e IL-6 ²³.

A dor é frequente nos pacientes com HTLV, sua intensidade varia de moderada a forte, e atinge principalmente a coluna lombar e os membros inferiores ²⁴⁻²⁸. A dor foi associada com o aumento dos níveis de TNF- α e de IFN- γ em pacientes com PET/MAH, mas não à carga proviral ou os níveis séricos do IL-5 e IL-10 ¹³. Neste sentido, a utilização de metilprednisolona IV e a prática de Pilates reduziram significativamente o nível de dor e a concentração sérica das citocinas IFN- γ , IL-6 e TNF- α e aumentaram os níveis de IL-10 em pacientes com PET/MAH ^{23,29}.

Nos pacientes com HTLV-1, aumento da carga proviral pode ser um preditor de piora neurológica ^{30,31}. Uma alta carga proviral é observada no sangue e no LCR de portadores da mielopatia quando comparados com indivíduos assintomáticos ³²⁻³⁵. Essa carga proviral pode ser influenciada pela elevação dos níveis de INF- γ no sangue periférico ^{33,36,37} e seus valores podem se estabilizar ao longo do tempo ^{12,30,35,38-40} e podem diminuir significativamente após a utilização de corticoides ⁴¹.

Até o momento, os estudos que verificaram a associação entre dor e citocinas envolveram apenas pacientes que já tinham PET/MAH e utilizaram metodologia experimental.

Quanto a capacidade funcional, ainda existem divergências nos resultados encontrados quanto aos níveis das citocinas. As ferramentas de avaliação utilizadas nestes estudos verificaram as alterações na marcha ou o comprometimento neurológico, porém não avaliaram a capacidade funcional de uma maneira mais ampla.

Os objetivos deste estudo foram verificar a associação entre as citocinas inflamatórias, o polimorfismo genético da IL-6 e carga proviral com a dependência funcional, a mielopatia e a dor em pacientes com HTLV-1.

MÉTODO

Este foi um estudo transversal. Foram incluídos pacientes infectados pelo HTLV-1 de ambos os sexos com idade maior que 18 anos, com ou sem PET/MAH, atendidos consecutivamente entre os meses de novembro de 2015 e dezembro de 2019 no ambulatório de doenças infecciosas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), na cidade de Recife, Pernambuco, Brasil.

O HUOC é um hospital público e referência para atendimento de pacientes com HTLV, os quais são encaminhados após triagem em hemocentros e outros serviços de saúde da rede pública e privada do Estado de Pernambuco. Atualmente são acompanhados no HUOC aproximadamente 320 pacientes.

O diagnóstico de HTLV-1 foi feito por Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) e confirmado pelos testes Western Blot (WB) ou Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) realizados no sangue periférico ou no líquido cefalorraquidiano (LCR).

O diagnóstico de PET/MAH foi feita de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ⁴².

Foram exclusas as gestantes, os pacientes que tinham infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Vírus da Hepatite C (HCV), leucemia/linfoma de células T

do adulto, sífilis, lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias, acidente vascular cerebral prévio, pacientes que utilizavam regularmente toxina botulínica, fármacos imunossupressores, que realizaram procedimentos cirúrgicos na coluna vertebral, que tinham dificuldade de entendimento e/ou demência diagnosticadas.

Coleta de dados

A coleta dos dados sociodemográficos e sobre a dor foi realizada através de entrevista individual utilizando-se um formulário semiestruturado contendo dados sociodemográficos e clínicos: idade (anos), sexo, tempo de diagnóstico (anos), modo de transmissão do HTLV-1 (desconhecido, relação sexual, hemotransusão, transmissão vertical), presença da dor e sua frequência nos últimos 30 dias.

Para avaliar a intensidade da dor foi utilizada a Escala Visual Numérica (EVN). Em seguida, a intensidade da dor foi categorizada como "sem dor" (0), "dor leve" (1 a 3 pontos), dor moderada (4 a 6 pontos) e "dor forte" (7 a 10 pontos) ⁴⁴.

A frequência de dor foi obtida através do número total de dias por mês que o paciente relatou sentir dor. Em seguida, foi categorizada em “menos de 15 dias” e “15 dias ou mais”.

A dor foi classificada como crônica quando apresentou duração superior a três meses, contínua ou recorrente ⁴⁵.

A independência funcional foi avaliada através da Medida de Independência Funcional (MIF), uma ferramenta multidimensional que quantifica a habilidade para a realização de uma série de tarefas motoras e cognitivas de vida diária ^{46,47}. Ela é composta por 18 itens que avaliam a capacidade do indivíduo quanto ao autocuidado, controle esfinteriano, mobilidade, locomoção, comunicação e cognição social. A escala de pontuação varia entre 18 (dezoito) e 126 (cento e vinte e seis) pontos. Os pacientes foram classificados como "dependentes

funcionais" quando a pontuação foi menor que 109 ^{48,49}. Esta escala foi aplicada por duas fisioterapeutas com treinamento específico para utilização da mesma.

Coleta de amostras biológicas

Para a coleta de amostra biológica (sangue total e células), foram necessários 20 ml de sangue obtidos através de punção venosa periférica a vácuo (sendo 5ml em tubo com EDTA para extração do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), 5ml em tubo sem anticoagulante para obtenção do soro, e 10ml com EDTA para separação de células). A coleta sempre foi realizada no período da manhã, sem necessidade de jejum prévio. Parte da amostra de sangue total, retirada do tubo com EDTA, foi estocada em microtubo de 1,5 mL a -80°C para posterior extração de DNA. O restante do sangue coletado foi processado para separação de soro e células. O plasma foi estocado em microtubo criogênico de 2 mL a -80°C até seu transporte e uso na dosagem das citocinas.

Quanto à determinação da carga proviral foi feita a obtenção de leucócitos mononucleares de sangue periférico (PBMC), pela técnica de separação por gradiente de densidade Ficoll-Hypaque (densidade de 1.077 g/L, GE HealthCare Life Sciences). Para isso, o sangue foi diluído na proporção de 1:1 em PBS 1x (tampão fosfato salino, pH 7,5) e transferido para tubos cônicos de polipropileno de 50 ml contendo Ficoll-Hypaque, na proporção de 4:3 (20ml de sangue em 15 ml de Ficoll), e centrifugadas a 700g por 30 minutos à 4° C. O “anel” de células resultante na interface Ficoll-PBS foi coletado e cuidadosamente transferido para um tubo de polipropileno de 15 ml o qual foi então lavado 2x com PBS e centrifugado a 400 g/ 4° C por 10 minutos. Após descarte do sobrenadante, as células foram submetidas a extração do DNA genômico.

Para a obtenção do DNA genômico foi utilizado o kit extração *DNA Purification Wizard Genomic* (PROMEGA), seguindo as instruções do fabricante. Após a obtenção do DNA, ele foi armazenado a -20°C até o momento das análises.

Quantificação das citocinas

Os níveis de citocinas foram quantificados, no plasma dos participantes, através do sistema *Cytometric Bead Array* (CBA), utilizando *The Human Inflammatory Cytokine kit* (BD seguindo a instrução do fabricante (Beckton Dickson). Primeiramente, 25 µL da mistura de beads de captura, marcadas com anticorpos monoclonais (anti-IL1β, anti-TNF-α, anti-IL-8, anti-IL-6, anti IL-10) com diferentes intensidades de fluorescências (canais FL3 ou FL4) foram transferidos para tubos destinados às amostras a serem testadas e ao controle negativo. Em seguida, 25 µL das amostras foram adicionadas aos seus respectivos tubos, que posteriormente foram incubadas por 1h à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Subsequentemente foram adicionados 25 µL do reagente de detecção contendo anticorpos anti-citocinas alvos conjugadas à *Phycoerythrin* (canal FL2). As misturas foram incubadas por 2h à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. Após a incubação, as esferas de captura foram lavadas com 0,5 mL de solução de lavagem e centrifugadas a 200xg por 5 minutos. Cuidadosamente, o sobrenadante foi descartado por inversão do tubo e 300 µL de solução tampão foram adicionados para ressuspender as esferas.

As beads foram adquiridas dentro de 24h utilizando o citômetro de fluxo FACScalibur (Beckton Dickson) do Núcleo de Plataformas Tecnológicas do Instituto Aggeu Magalhães (IAM) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Após a leitura das amostras, os dados foram obtidos através do software FCAP Array (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA), onde uma curva-padrão foi elaborada utilizando uma diluição seriada dos padrões de citocinas, e, posteriormente foram analisados no GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EUA).

Genotipagem do polimorfismo da IL-6

A genotipagem para o gene IL6 (rs2069849) foi realizada pela técnica de PCR em tempo real, utilizando o sistema de detecção TaqMan® para ensaio de genotipagem (ID: C___15860128_10). A técnica de PCR foi realizada nos equipamentos *Applied Biosystems*® 7500 (Foster, CA, USA) e *QuantStudio5* (Thermo Fisher).

Quantificação da carga proviral

A carga proviral dos pacientes foi quantificada através de PCR em tempo real, utilizando o sistema TaqMan® no equipamento *Applied Biosystems*® 7500 (Foster, CA, USA), seguindo a sequência de ciclagens: 1) um ciclo de 50°C (2 minutos); 2) um ciclo de 95°C (10 minutos); 3) 50 ciclos de 90°C (50 segundos); 4) 60°C (1 minuto).

O protocolo utilizado consistiu em: 8,5µl de Água Milli-Q, 0,5µl de Primer Forward, 0,5µl de Primer Reverse, 0,5µl de Sonda TaqMan®, 15µl de TaqMan® Universal PCR Master Mix, 5µl de amostra de DNA, totalizando um volume final de 30µl.

Aprovações de protocolo padrão, registros e consentimentos do paciente

Pesquisa em Seres Humanos de Hospital Universitário Oswaldo Cruz (CEP HUOC/PROCAPE; CAAE 55079316.1.0000.5192; parecer 2.775.007). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo e efetuaram a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Análise estatística

Para as análises estatísticas relacionadas a regressão e ao polimorfismo, os dados analisados através dos programas *IBM Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 25 e *GraphPad Prism* versão 9, respectivamente.

A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo Teste de Shappiro-Wilk. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas média e desvio padrão para as com distribuição gaussiana, e os valores de mediana e amplitude interquartil, para as variáveis que não mostraram o padrão de distribuição normal.

As variáveis categorias foram expressas por meio de frequências absolutas e percentuais e as variáveis numéricas pela mediana e intervalo interquartil.

Para avaliar se o sexo, a idade e as citocinas (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-1 β) influenciavam significativamente na ocorrência de PET/MAH, capacidade funcional, dor crônica, intensidade e frequência de dor foram construídas a tabelas de contingência e realizada a regressão univariada. A associação do polimorfismo da IL-6 com os desfechos foi verificada pelo teste de Qui-Quadrado (χ^2).

As frequências dos genótipos e alelos foram testadas para a hipótese de equilíbrio de Hardy-Weinberg.

A associação da carga proviral com os defechos foi avaliada através do Teste de Mann-Whitney.

O nível de significância considerado na decisão dos testes estatísticos foi de 5,0%, sendo considerado significativo se $p < 0,05$. A magnitude das associações foi estimada em Odds Ratio (OR), utilizando intervalos de confiança (IC) de 95%.

O modelo de regressão logística multivariada foi utilizado para avaliar a associação do sexo, da idade e das citocinas com os desfechos. Na regressão inicial foram incluídas todas as variáveis com $p < 0,20$ na regressão univariada. As variáveis do modelo final foram selecionadas através do processo “passo para trás”. Permaneceram no modelo de regressão as variáveis que

tiveram $p < 0,10$. No modelo foram estimados os valores de “OR”, valores de significância (valores de p) das variáveis para cada categoria em relação a categoria de referência. A aceitação no modelo e os ajustes dos dados ao modelo foram feitos através do teste de Hosmer-Lemeshow e percentual de classificação correta dos casos.

Foi constatada a colinearidade entre as variáveis de IL-6 e IL-8 através do teste de correlação Spearman. Portanto, foram construídos modelos de regressão separados para IL-6 e IL-8 para os desfechos de capacidade funcional e PET/MAH.

RESULTADOS

Duzentos pacientes foram considerados para o estudo. Foram excluídos trinta e três pacientes, dezesseis eram co-infectados (HCV, HIV), cinco tinham HTLV-2, um tinha Doença de Alzheimer, uma tinha lúpus, dois tinham sífilis não tratada, uma estava grávida, dois tiveram AVC, um fez cirurgia na coluna, e quatro utilizavam toxina botulínica. Dois pacientes se recusaram a participar do estudo.

Cento e sessenta e cinco pacientes foram incluídos nas análises, 71,5% eram do sexo feminino, com idade média de $52,0 \pm 13,1$ anos, e 20,6% tinham PET/MAH. A mediana da MIF foi de 118 (111 – 123) e 23,0% dos pacientes eram funcionalmente dependentes. A prevalência de dor foi de 130/165 (78,7%) e esteve presente por um tempo mediano de 2 (1 – 7) anos. A prevalência de dor crônica foi de 112/165 (67,9%) e a mediana de sua intensidade foi de 6 (1 – 9).

Citocinas

Houve perda de 37 amostras de plasma por insuficiência de volume para análise. Cento e vinte e oito pacientes foram incluídos nessa análise, a idade média foi de $52,0 \pm 13,3$ anos, 104/128 (81,2%) eram do sexo feminino, a mediana de tempo de diagnóstico do HTLV-1 foi

de 6 (2 – 11) anos; 29/128 (22,7%) tinham PET/MAH; 27/128 (21,1%) eram dependentes (escala MIF) e 90/128 (70,3%) tinham dor crônica.

Estes pacientes apresentaram medianas de 10,2 (5,9 – 13,7) pg/mL para TNF- α , 16,3 (13,2 – 18,3) pg/mL para IL-10, 4,1 (3,1 – 5,8) pg/mL para IL-6, 6,6 (4,8 – 8,0) pg/mL para IL-1 β e 10,9 (9 – 13,8) pg/mL para a IL-8.

A tabela 1 mostra a associação entre os fatores sociodemográficos e as citocinas com a Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 (PET/MAH) Devido a colinearidade entre a interleucina 6 e a interleucina 8, as duas não foram incluídas no mesmo modelo. Dessa forma, foram feitos dois modelos. A PET/MAH foi significativamente mais frequente nos com idade maior ou igual a 60 anos e nos com maiores níveis séricos de IL-6 e IL-8.

A tabela 2 mostra a associação entre os fatores sociodemográficos e as citocinas com a capacidade funcional (escala MIF). Devido a colinearidade entre a interleucina 6 e a interleucina 8, as duas não foram incluídas no mesmo modelo. Foram feitos dois modelos. A dependência funcional foi associada a maiores níveis séricos de IL-6 e IL-8, e a menores níveis séricos de IL-10.

A tabela 3 mostra a associação entre os fatores sociodemográficos e as citocinas com a dor crônica, intensidade e frequência de dor. Nenhuma citocina esteve associada a presença de dor crônica ou a intensidade da dor. Dessa forma, não foram feitos modelos de regressão logística para estes desfechos.

Entraram inicialmente no modelo de regressão logística para a frequência da dor as variáveis sexo, faixa etária e IL-8. No entanto, só permaneceu no modelo final a variável sexo (sexo feminino: OR: 3,24; IC95%: 1,19 a 8,81; p=0,021). Nenhuma das citocinas permaneceu associada com a frequência da dor após os ajustes da regressão.

Polimorfismo da Interleucina-6

Não foi possível obter uma amostra viável para a extração da DNA e a realização da genotipagem do gene IL-6 de 28 pacientes. Dessa forma, o polimorfismo da IL-6 foi verificado em cento e trinta e sete pacientes. O genótipo mais frequente nos pacientes foi o CC (sem mutação; 81,7%). Não houve associação entre este polimorfismo (genótipo ou alelo) com a dependência funcional, a ocorrência da mielopatia ou a dor crônica (Tabelas 4 e 5).

Carga proviral

Não foi possível determinar a carga proviral de 64 indivíduos. A quantificação da carga proviral foi efetuada em 101 indivíduos. A idade média foi de $52,3 \pm 12,8$ anos, 66/101 (65,3%) eram do sexo feminino, a mediana de tempo de diagnóstico do HTLV-1 foi de 8 (4,5 – 11) anos; 23/101 (22,8%) tinham PET/MAH; 17/101 (16,8%) eram dependentes (escala MIF) e 68/101 (67,3%) tinham dor crônica. A mediana de intensidade de dor foi de 8 (5 -10) e 47/101 (46,5%) apresentaram dor com frequência maior que 15 dias/mês.

A mediana da carga proviral nos pacientes com HTLV-1 foi de $831,4 \times 10^4$ cópias (132,9 – 12159). Não houve diferença nos níveis de carga proviral nos indivíduos com e sem PET/MAH (1217×10^4 cópias (328,5- 4617) vs. $634,2 \times 10^4$ cópias (76,5 – 2310); teste de Mann-Whitney; $p=0,086$).

Em relação a capacidade funcional, também não foi observada diferença da carga proviral entre os pacientes dependentes e independentes (1219×10^4 cópias (101,5 – 5720) vs. $767,3 \times 10^4$ cópias (132,9 – 2251); Teste de Mann-Whitney; $p=0,175$).

Não foram observadas diferenças na carga proviral entre os pacientes com e sem dor crônica (1040×10^4 cópias (153 – 2556) vs. $588,5 \times 10^4$ cópias (43,5 – 2014); Teste de Mann-Whitney; $p=0,206$); ou entre os sem dor/dor leve vs. Dor moderada/forte (1184×10^4 cópias (136,8 – 2784) vs. $750,9 \times 10^4$ cópias (76,9 – 2532); Teste de Mann-Whitney; $p=0,825$).

Também não foram observadas diferenças significativas quando comparados os pacientes que apresentavam dor por até 15 dias vs. aqueles com mais de 15 dias de dor por mês ($705,3 \times 10^4$ copias ($107,4 - 2329$) vs. 1085×10^4 copias ($148,5 - 3329$); Teste de Mann-Whitney; $p=0,321$).

DISCUSSÃO

Neste estudo, níveis elevados de IL-6 e IL-8 foram associados com a ocorrência de PET/MAH. Estes achados corroboram com estudos anteriores, nos quais os pacientes com PET/MAH apresentaram maiores níveis séricos de IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4, e menores níveis séricos de IL-10^{9,51} quando comparados com indivíduos sem HTLV-1⁹, com indivíduos infectados por HTLV-1 mas assintomáticos^{9,10,51}, com dermatite relacionada ao HTLV (DIH)⁵² ou com bexiga neurogênica³³. Também foi observado maiores níveis de IFN- γ e menores níveis de IL-4, IL-10 e IL-17 no LCR de pacientes com PET/MAH em comparação com controles⁵³.

A IL-6 e IL-8 são citocinas pró inflamatórias relacionadas com a ativação do sistema imune. Os níveis altos destas citocinas em pacientes com PET/MAH podem indicar uma atividade antiviral crônica contra o HTLV. A IL-6 tem sido implicada com diversos processos inflamatórios sistêmicos e no SNC^{54,55}. Nossos dados, bem como os da literatura, sugerem fortemente que a IL-6 é uma citocina implicada no processo da mielopatia nos pacientes com HTLV^{9-11,14,52}.

A IL-8 é uma citocina produzida pelos monócitos, macrófagos e células endoteliais, que desempenha um papel vital no recrutamento dos leucócitos⁵⁶. Cedraz não observou diferença entre os níveis séricos de IL-8 nos com PET/MAH quando comparados com os sem mielopatia, divergindo dos nossos resultados. No entanto, esse autor incluiu apenas sete indivíduos com PET/MAH e sete assintomáticos⁵².

Um estudo transversal constatou que pacientes com PET/MAH apresentaram níveis altos de IL-8 no LCR quando comparados com indivíduos assintomáticos e controles, contudo, não encontraram diferença nos níveis séricos de IL-8 ¹¹.

Em contrapartida, observamos níveis elevados de IL-8 no sangue de pacientes com PET/MAH, e esta divergência pode estar relacionada da nossa amostra ter sido maior (29 vs. 14 indivíduos) e as diferentes metodologias utilizadas para mensuras as citocinas. Nossos achados sugerem que a IL-8 pode ser uma quimocina importante no recrutamento de células inflamatórias fora do SNC dos pacientes com PET/MAH, e reiteram a importância da realização de estudos que comparem as concentrações desta citocina no plasma e no LCR.

A disseminação no sangue de vesículas contendo proteínas do HTLV-1, produzidas pelas células T infectadas, parece ser um mecanismo potencial de patogenicidade e está intrinsecamente relacionado com o ciclo de vida viral. Foi demonstrado que estas vesículas são capazes de induzir a produção de IL-6 e IL-8 por macrófagos e astrócitos ⁵⁷.

Diversos estudos buscaram observar a existência de conexão entre citocinas inflamatórias e o comprometimento clínico dos pacientes com HTLV-1 ^{11,21-23,29,33,58}. No entanto, eles utilizaram ferramentas capazes de avaliar especificamente o comprometimento motor e/ou neurológico ou a ocorrência de bexiga neurogênica, sem avaliar a capacidade funcional destes pacientes. Nosso estudo dispôs da MIF, uma ferramenta multidimensional, utilizada para avaliação da incapacidade de pacientes com restrições funcionais de origem variada ⁴⁶. Quase metade de nossos pacientes com PET/MAH não eram dependentes funcionais e 12,1% dos sem PET/MAH o eram, o que mostra a importância da utilização de uma medida mais ampla de incapacidade. Até o momento, esta escala só havia sido utilizada em estudos que incluíram apenas pacientes com PET/MAH, não incluindo os sem mielopatia ^{48,59,60}.

Nossos achados apontam a associação da dependência funcional com altos níveis séricos de IL-6 e IL-8 e baixos níveis de IL-10. Isto corrobora com estudos experimentais que

associaram um melhor desempenho nos testes de caminhada de 10 metros e Time Up and Go (TUG) a níveis baixos de IL-6 e altos níveis de IL-10 em pacientes com PET/MAH, após a administração oral de corticoides e exercícios de Pilates, respectivamente ^{23,29}. Apesar de altos níveis de IL-8 no LCR dos pacientes com PET/MAH ¹¹ terem sido associados com o comprometimento neurológico (valores mais elevados da EDSS) ⁵⁸, não foram observadas diferenças em relação aos níveis séricos de IL-6, IL-8 e IL-10 e a piora neurológica ^{11,58}. A utilização de uma ferramenta diferenciada na avaliação dos pacientes com HTLV (MIF) neste estudo, pode ter sido importante na diferenciação dos pacientes quanto progressão da doença, possibilitando a associação entre a dependência funcional e a alteração dos níveis séricos de IL-6, IL-8 e IL-10.

As interações entre as diversas famílias de citocinas são complexas. As citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-8 estão desreguladas durante a inflamação crônica e aguda ⁵⁷. O achado da elevação dos níveis de IL-6 e IL-8 nos pacientes com a mielopatia e a dependência funcional sugerem que estas duas citocinas representem marcadores importantes na patogênese da mielopatia e na piora da capacidade funcional dos pacientes com HTLV-1.

Níveis elevados de IFN- γ são encontrados em indivíduos cadeirantes ²² e com bexiga neurogênica³³, sugerindo que o aumento da expressão gênica e dos níveis séricos dessa citocina possam estar associados com a piora clínica desses pacientes. Embora nosso painel não tenha incluído o IFN- γ , é possível que os altos níveis de IL-10 dos nossos pacientes funcionalmente independentes possam se contrapor a atividade inflamatória exercida pelo IFN- γ . De fato, altos níveis de IL-10 produzidos pelos linfócitos regulatórios poderiam reduzir resposta inflamatória Th1 e exercer um efeito protetor sobre capacidade funcional na infecção pelo HTLV.

A ativação da micróglia e a liberação exagerada de citocinas inflamatórias no SNC favorecem a lesão do tecido neural, e conseqüentemente, o surgimento de dor neuropática nos pacientes com HTLV-1 ⁶¹⁻⁶³. Enquanto a inflamação de tecidos não neurais, como músculos e

articulações levam a ocorrência de dor nociceptiva ^{3,64-66}. A ativação do perfil inflamatório da micróglia no SNC, denominado M1, ocorre pela liberação IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , enquanto o perfil que seu perfil reparador/neuroprotetor (denominado M2) é estimulado pela liberação de IL-4, IL-10, IL-13 E TGF β ⁶⁷. Neste sentido, quaisquer fatores que influenciem neste mecanismo de controle, podem influenciar na dor neuropática apresentada pelos pacientes com HTLV-1. A dor nociceptiva envolve a sensibilização dos nociceptores localizados na periferia (músculos, ligamentos e articulações), favorecendo a ocorrência de hiperalgesia e alodinia. Todavia, o entendimento do comportamento deste tipo dor é mais complexo pois sua neuromodulação não envolve apenas citocinas (IL-23, IL-17 e TNF- α), também ocorrem mudanças neuroplásticas na medula espinhal que favorecem a hiperexcitabilidade dos nociceptores, favorecendo persistência desta dor ⁶⁸. Contudo, nosso estudo não encontrou associação entre a dor e os níveis séricos das citocinas com a dor. Isto pode ser explicado pela exposição prolongada dos tecidos neurais e não neurais as citocinas inflamatórias produzidas devido a infecção que pode ter diminuído o limiar de despolarização dos receptores de dor ⁶⁹. Desta forma, a diferença dos níveis de citocinas pode não ter uma relação linear com o desfecho da dor.

Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou a associação entre o polimorfismo da IL-6 (rs2069849) com a capacidade funcional, a mielopatia e a dor em pacientes com HTLV-1. O alelo C (selvagem) e do genótipo CC promovem o aumento dos níveis séricos de IL-6 ⁷⁰ e foram frequentes nos participantes deste estudo. Não encontramos associação deste polimorfismo com os desfechos, e os genótipos não foram associados com os níveis séricos desta citocina (dados não mostrados). Um dos fatores que pode ter contribuído para este resultado foi a ausência do genótipo TT (relacionado a baixos níveis de IL-6) no grupo de pacientes estudado. Sugerimos que novos estudos sejam realizados com amostras mais numerosas investigando outras regiões polimórficas do gene da IL-6.

A carga proviral é um fator importante na patogênese da mielopatia e esteve mais elevada no plasma dos pacientes com PET/MAH em outros estudos ^{11,30,32-34,38,39}. Apenas três estudos verificaram este marcador no LCR ^{11,35,71}. Romanelli observou níveis menores de carga proviral no LCR em comparação aos níveis séricos, enquanto que Martins encontrou o inverso estudando pacientes com HTLV 1 e 2 ^{11,35}.

Neste estudo não observamos associação da carga proviral com os desfechos estudados. Os níveis da carga proviral tendem a se estabilizar na fase crônica da infecção ^{12,30,35,38-40}. A maioria dos que fizeram esta análise tinham oito ou mais anos de diagnóstico, o que pode ter influenciado nesse resultado negativo. Sugerimos a realização de estudos prospectivos que podem fornecer informações mais precisas sobre a influência da carga proviral na evolução clínica da infecção e em que fase da doença ela teria utilidade.

Nosso estudo teve algumas limitações. Os números amostrais foram diferentes para cada análise. Isto impossibilitou que avaliássemos em conjunto a influência das citocinas, da carga proviral e do polimorfismo da IL-6 na ocorrência de mielopatia, incapacidade e dor. Não dosamos as citocinas e carga proviral no liquor por isso não podemos diferenciar a origem da produção das citocinas que foram detectadas no plasma, pois a IL-6 pode ser produzida tanto pelas células inflamatórias periféricas quanto pela micróglia ativada. Da mesma forma, a IL-8 é produzida pelo endotélio ativado tanto na periferia quanto no SNC. Portanto, não podemos confirmar a existência da inflamação no SNC. Os dados foram coletados em um único momento, não permitindo uma avaliação de causalidade. A alta prevalência e intensidade de dor apresentada pelos pacientes dificultou a comparação entre os grupos com e sem dor e os desfechos estudados. Por fim, a ausência de genótipos TT (baixa expressão de IL-6) na população estudada, impossibilitou a análise da associação deste parâmetro com os desfechos.

Nosso estudo tem alguns pontos fortes. Trazemos dados inéditos em relação a associação de citocinas inflamatórias com a capacidade funcional e a mielopatia, bem como a

distribuição de frequência do polimorfismo da IL-6 (rs2069849). O estudo foi conduzido em um centro de referência, o diagnóstico do HTLV-1 foi confirmado por Western Blot ou Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e houve o treinamento dos profissionais para a aplicação da MIF, o que pode ter minimizado os erros de classificação. A utilização de ferramentas padronizadas e de fácil acesso favorecem a reprodução desta metodologia. Ademais, recomendamos a realização de monitoramento clínico mais frequente bem como a coleta e análise do LCR dos pacientes com HTLV-1 sem a mielopatia que apresentarem níveis elevados de IL-6 e IL-8, e baixos níveis de IL-10.

Em conclusão, IL-6 e IL-8 estão associadas com a ocorrência de PET/MAH e com a dependência funcional. Por outro lado, a IL-10 mostra efeito protetor sobre a capacidade funcional. Por fim, o polimorfismo da IL-6 e a carga proviral não foram associados com dependência funcional, a PET/MAH, a dor crônica, intensidade ou frequência da dor.

Potenciais conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Divulgação de relacionamentos e atividades

Os autores declaram não ter conflitos de relacionamento e atividades.

REFERÊNCIAS

1. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2015;1(August)
2. Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front. Microbiol.* 2012;3(NOV):1–10.
3. Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014;10(11):1531–1546.
4. Romanelli LCF, Caramelli P, Martins ML, et al. 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 Res. Hum.*

Retroviruses 2013;29(9):1199–1202.

5. Enose-Akahata Y, Oh U, Ohayon J, et al. Clinical trial of a humanized anti-IL-2/IL-15 receptor β chain in HAM/TSP. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019;6(8):1383–1394.
6. Araujo AQ, Silva MTT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol.* 2006;5(12):1068–1076.
7. Santos SB, Muniz AL, Carvalho EM. Imunopatogênese da mielopatia associada ao HTLV-1. *Gaz. Médica da Bahia* 2009;79(1):11–17.
8. Nozuma S, Jacobson S. Neuroimmunology of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front. Microbiol.* 2019;10(APR)
9. Starling ALB, Martins-Filho OA, Lambertucci JR, et al. Proviral load and the balance of serum cytokines in HTLV-1-asymptomatic infection and in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Acta Trop.* 2013;125(1):75–81.
10. Vallinoto ACR, Santana BB, Sá KSG, et al. HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Is Not Associated with SNP rs12979860 of the IL-28B Gene. *Mediators Inflamm.* 2015;2015
11. Romanelli LCF, Miranda DM, Carneiro-Proietti ABF, et al. Spinal cord hypometabolism associated with infection by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018;12(8):1–19.
12. Prates G, Assone T, Corral M, et al. Prognosis Markers for Monitoring HTLV-1 Neurologic Disease. *Neurol. Clin. Pract.* 2021;11(2):134–140.
13. dos Santos DN, Sá KN, Queirós FC, et al. Pain, psychoaffective symptoms, and quality of life in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): a cross-sectional study [Internet]. *J. Neurovirol.* 2021;27(6):838–848. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00914-4>
14. Ohbo K, Sugamura K, Sekizawa T, Kogure K. cerebrospinal fluid of myelopathy. 1991;6(April):7–9.
15. Dhib-Jalbut S, Hoffman PM, Yamabe T, et al. Extracellular human T-cell lymphotropic virus type I tax protein induces cytokine production in adult human microglial cells. *Ann. Neurol.* 1994;36(5):787–790.
16. Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases [Internet]. *Brain Res. Bull.* 2012;87(1):10–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.10.004>
17. West PK, McCorkindale AN, Guenewig B, et al. The cytokines interleukin-6 and interferon- α induce distinct microglia phenotypes [Internet]. *J. Neuroinflammation* 2022;19(1):1–27. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02441-x>
18. Gadelha SR, Alcantara LC, Costa GC, et al. Correlation Between Polymorphisms at Interleukin-6 But Not at Interleukin-10 Promoter and the Risk of Human T Lymphotropic Virus Type I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Brazilian Individuals. *J. Med. Virol.* 2008;80:2141–2146.
19. Nishimura M, Matsuoka M, Maeda M, et al. Association between interleukin-6 gene polymorphism and human T-cell leukemia virus type I associated myelopathy. *Hum. Immunol.* 2002;63(8):696–700.
20. Umehara F, Izumo S, Ronquillo AT, et al. Cytokine Expression in the Spinal Cord Lesions in HTLV-1-associated Myelopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1994;53(1):72–77.
21. Muniz AL, Rodrigues W, Santos SB, et al. Association of cytokines, neurological disability, and disease duration in HAM/TSP patients. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2006;64(2 A):217–221.
22. da Silva Dias GA, Sousa RCM, Gomes LF, et al. Correlation between clinical symptoms and peripheral immune response in HAM/TSP [Internet]. *Microb. Pathog.* 2016;92:72–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2015.11.018>

23. Buell KG, Puri A, Demontis MA, et al. Effect of pulsed methylprednisolone on pain, in patients with HTLV-1-associated myelopathy. *PLoS One* 2016;11(4):1–14.
24. Mendes SMD, Baptista AF, Sá KN, et al. Pain is Highly Prevalent in Individuals with Tropical Spastic Paraparesis. *Health Care (Don. Mills)*. 2013;1(3):47.
25. Tavares ÍR, Franzoi AC, Araújo AQC. Low-back pain in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Nociceptive or neuropathic. *Spinal Cord* 2010;48(2):134–137.
26. Rosadas C, Assone T, Yamashita M, 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 [Internet]. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14(10):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008761>
27. Aben-Athar CYUP, Pinto D da S, Lima SS, et al. Limitations in daily activities, risk awareness, social participation, and pain in patients with HTLV-1 using the SALSA and Participation scales. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2020;24(6):497–504.
28. de Lima WMG, Esteves FAM, Torres M do CMR, Pires ESF. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 in blood donors of the Caruaru Blood Center (Hemope). *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2013;35(4):268–271.
29. Klautau AV, da Silva Pinto D, Santana BB, et al. Pilates exercise improves the clinical and immunological profiles of patients with human T-cell lymphotropic virus 1 associated myelopathy: A pilot study. *J. Bodyw. Mov. Ther.* 2020;24(3):1–8.
30. Araujo AQC, Wedemann D. HTLV-1 associated neurological complex. What is hidden below the water? *AIDS Rev.* 2019;21(4):211–217.
31. Tanajura D, Castro N, Oliveira P, 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. *Clin. Infect. Dis.* 2015;61(1):49–56.
32. Silva MTT, Harab RC, Leite AC, et al. Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Proviral Load in Asymptomatic Carriers, HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis, and Other Neurological Abnormalities Associated with HTLV-1 Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2007;
33. Santos SB, Oliveira P, Luna T, et al. Immunological and viral features in patients with overactive bladder associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection [Internet]. *J. Med. Virol.* 2012;84(11):1809–1817. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
34. Bidkhor HR, Hedayati-moghaddam MR, Mosavat A, Valizadeh N. The IL-18 , IL-12 , and IFN- γ expression in HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis (HAM / TSP) patients , HTLV-1 carriers , and healthy subjects. 2020;
35. Martins ML, de Freitas Carneiro-Proietti AB, Nicolato R, et al. HTLV-1 proviral load in cerebrospinal fluid may not be a good marker to differentiate asymptomatic carriers with high proviral load in blood from HAM/TSP patients. *J. Neurovirol.* 2018;24(4):432–438.
36. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, et al. HTLV-I specific IFN- γ + CD8+ lymphocytes correlate with the proviral load in peripheral blood of infected individuals. *J. Neuroimmunol.* 2000;102(2):208–215.
37. Souza-machado A, Carvalho EM. Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1 : influência sobre a resposta imune tipo 2. 2003;26(4):159–167.
38. Martin F, Fedina A, Youshya S, Taylor GP. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010;81(12):1336–1340.
39. Pineda MV, Bouzas MB, Remesar M, et al. Relevance of HTLV-1 proviral load in asymptomatic and symptomatic patients living in endemic and non-endemic areas of

Argentina. PLoS One 2019;14(11):1–10.

40. Kwaan N, Lee TH, Chafets DM, et al. Long-term variations in Human T Lymphotropic Virus (HTLV)-I and HTLV-II proviral loads and association with clinical data. *J. Infect. Dis.* 2006;194(11):1557–1564.

41. Boostani R, Vakili R, Hosseiny SS, et al. Triple Therapy with Prednisolone, Pegylated Interferon and Sodium Valproate Improves Clinical Outcome and Reduces Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Proviral Load, Tax and HBZ mRNA Expression in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical. *Neurotherapeutics* 2015;12(4):887–895.

42. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Report of the scientific group on HTLV-1 infections and associated diseases. Manila WHO Reg. Off. West. Pacific 1988;18.

43. Santos DN do., Santos KOB, Paixão AB, et al. Factors associated with pain in individuals infected by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) [Internet]. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2017;21(2):133–139. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.11.008>

44. Martinez JE, Grassi DC, Marques LG. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência [Internet]. *Rev. Bras. Reumatol.* 2011;51(4):304–308. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a02.pdf>

45. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015;156(6):1003–1007.

46. Riberto M, Miyazaki MH, Jucá SSH, et al. Validação da Versão Brasileira da Medida de Independência Funcional Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. *Acta Fisiatr.* 2004;11:3–7.

47. Borges JBC. Avaliação da medida de independência funcional-escala MIF-e da percepção da qualidade de serviço-escala SERVQUAL- em cirurgia cardíaca [Internet]. *Aleph* 2006;117 f. Available from: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/99907?locale-attribute=en>

48. Franzoi AC, Araújo AQC. Disability profile of patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIMTM). *Spinal Cord* 2005;43(4):236–240.

49. Riberto M, Miyazaki MH, Jorge Filho D, et al. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. *Acta Fisiátrica* 2001;8(1):45–52.

50. NECO HVPDC. ANÁLISE DA PARTICIPAÇÃO DE CÉLULAS T CD4⁺ (Th1, Th17 e Th22) e T CD8⁺ NA INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DA CÉLULA T HUMANA TIPO 1 (HTLV-1) RECIFE. 2019;

51. Neco HVPDC, Teixeira VGDS, Da Trindade ACL, et al. Mediators Go Together: High Production of CXCL9, CXCL10, IFN- γ , and TNF- α in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2017;33(11):1134–1139.

52. Cedraz L de O. CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE CITOCINAS E QUIMIOCINAS NA INFECÇÃO PELO HTLV-1. 2015;

53. Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN- γ +CCR4+CD4+CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 2009;4(8)

54. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int. J. Biol. Sci.* 2012;8(9):1254–1266.

55. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue [Internet]. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 2016;1863(6):1218–

1227. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.018>

56. Quach HQ, Johnson C, Ekholt K, et al. Platelet-Depletion of Whole Blood Reveals That Platelets Potentiate the Release of IL-8 From Leukocytes Into Plasma in a Thrombin-Dependent Manner. *Front. Immunol.* 2022;13(April):1–10.
57. Pinto DO, Al Sharif S, Mensah G, et al. Extracellular vesicles from HTLV-1 infected cells modulate target cells and viral spread [Internet]. *Retrovirology* 2021;18(1):1–27. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12977-021-00550-8>
58. Rosa D V., Magno LA, Pereira NC, et al. Plasma and cerebrospinal fluid levels of cytokines as disease markers of neurologic manifestation in long-Term HTLV-1 infected individuals. *Biomark. Med.* 2018;12(5):447–454.
59. Shublaq M, Orsini M, Puccioni-Sohler M. Implications of HAM/TSP functional incapacity in the quality of life. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2-A):208–211.
60. Franzoi AC, Araújo AQC. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord* 2007;45(1):64–68.
61. Izumo S, Umehara F, Kashio N, et al. Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). [Internet]. *Leukemia* 1997;11 Suppl 3:82–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209306>
62. Machado PRL, Araújo MIAS, Carvalho L, Carvalho EM. Mecanismos de resposta imune às infecções. *An. Bras. Dermatol.* 2004;79(6):647–662.
63. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms [Internet]. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007;8(1):57–69.[cited 2022 May 27] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17180163/>
64. Habib P, Beyer C. Regulation of brain microglia by female gonadal steroids [Internet]. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015;146:3–14.[cited 2022 May 27] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607811/>
65. Rosen S, Ham B, Mogil JS. Sex differences in neuroimmunity and pain [Internet]. *J. Neurosci. Res.* 2017;95(1–2):500–508.[cited 2022 May 27] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27870397/>
66. San-Martin DL, Santos DN dos, Baptista AF. Pain prevalence, characteristics and associated factors in human T-cell lymphotropic virus type 1 infected patients: a systematic review of the literature. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2016;20(6):592–598.
67. Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: The good, the bad, and the inflamed. *J. Neuroinflammation* 2014;11:1–15.
68. Seifert O, Baerwald C. Interaction of pain and chronic inflammation. *Z. Rheumatol.* 2021;80(3):205–213.
69. Vergne-Salle P, Bertin P. Chronic pain and neuroinflammation [Internet]. *Jt. Bone Spine* 2021;88(6):105222. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105222>
70. Guan Y, Wang S, Wang J, et al. Gene polymorphisms and expression levels of interleukin-6 and interleukin-10 in lumbar disc disease: A meta-analysis and immunohistochemical study. *J. Orthop. Surg. Res.* 2020;15(1):1–11.
71. Azodi S, Nair G, Enose-Akahata Y, et al. Imaging spinal cord atrophy in progressive myelopathies: HTLV-I-associated neurological disease (HAM/TSP) and multiple sclerosis (MS) [Internet]. *Ann. Neurol.* 2017;82(5):719–728.[cited 2022 May 27] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024167/>

Tabela 1. Associação dos fatores sociodemográficos e citocinas com Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 (PET/MAH)

Variável		PET/MAH Sim 29 (22,7%)	Não 99 (77,3%)	Regressão univariada OR (IC 95%) p-valor		Modelo 1* OR (IC 95%) ajustado	p-valor ajustado	Modelo 2** OR (IC95%) ajustado	p-valor ajustado
Sexo									
Feminino	n=104 (%)	26 (89,7)	78 (78,8)	2,33 (0,64 - 8,46)	0,197				
Masculino	n=24 (%)	3 (10,3)	21 (21,2)						
Faixa etária									
≥ 60 anos	n=38 (%)	13 (44,8)	25 (25,3)	2,40 (1,02 - 5,69)	0,046	2,29 (0,94 a 5,57)	0,067	2,19 (0,91 a 5,31)	0,081
< 60 anos	n=90 (%)	16 (55,2)	74 (74,7)						
Citocina (pg/mL):									
TNF- α : Mediana (IQR)		9,56 (5,9 – 15,0)	10,21 (5,8 – 13,6)	1,00 (0,93 - 1,07)					
IL-6: Mediana (IQR)		4,91 (3,6 – 7,5)	4,08 (3,0 – 5,6)	1,13 (1,02 - 1,26)	0,021	1,12 (1,02 a 1,23)	0,024		
IL-8: Mediana (IQR)		13,37 (10,5 – 17,5)	10,63 (8,9 – 12,7)	1,10 (1,02 - 1,18)	0,019			1,09 (1,01 a 1,17)	0,025
IL-10: Mediana (IQR)		16,32 (13,5 – 19,3)	16,24 (12,8 – 18,2)	1,06 (0,96 - 1,16)	0,223				
IL-1 β : Mediana (IQR)		5,81 (4,1 – 7,5)	6,87 (4,8 – 8,1)	0,92 (0,78 -1,08)	0,296				

Legenda: PET/MAH: Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 / OR: Odds Ratio / IC: Intervalo de confiança

*: Modelo de regressão logística multivariada incluindo IL-6 sem IL-8 / **: Modelo de regressão logística multivariada incluindo IL-8 sem IL-6

Tabela 2. Associação dos fatores sociodemográficos e citocinas com capacidade funcional

Variável		Capacidade funcional (MIF)		Regressão univariada		Modelo 1*	Modelo 2**		
		Dependente 27 (21,1%)	Independente 101 (78,9%)	OR IC (95%)	p-valor	OR (IC) ajustado	p-valor ajustado	OR (IC) ajustado	p-valor ajustado
Sexo:									
Feminino	n=104 (%)	25 (92,6)	79 (78,2)	3,48 (0,77 - 15,85)	0,107				
Masculino	n=24 (%)	2 (7,4)	22 (21,8)						
Faixa etária:									
≥ 60 anos	n=38 (%)	12 (44,4)	26 (25,7)	2,31 (0,96 – 3,57)	0,063				
< 60 anos	n=90 (%)	15 (55,6)	75 (74,3)						
Citocina (pg/mL):									
TNF-α: Mediana (IQR)		9,64 (5,8 – 12,9)	10,85 (5,9 – 14,0)	0,98 (0,91 – 1,05)	0,522	1,14 (1,02 a 1,28)	0,024	1,10 (1,03 a 1,20)	0,009
IL-6: Mediana (IQR)		4,38 (3,2 – 7,9)	4,10 (3,0 – 5,6)	1,10 (1,00 - 1,20)	0,056				
IL-8: Mediana (IQR)		12,84 (9,6 – 19,1)	10,75 (9,0 – 13,3)	1,06 (0,99 – 1,13)	0,086	0,90 (0,82 a 0,99)	0,035	0,88 (0,79 a 0,98)	0,015
IL-10: Mediana (IQR)		15,20 (11,9 – 17,9)	16,34 (13,9 – 18,5)	0,93 (0,85 - 1,03)	0,152				
IL-1β: Mediana (IQR)		5,81 (4,3 – 7,4)	6,71 (4,8 – 8,1)	0,94 (0,80 – 1,09)	0,410				

Legenda: MIF: Medida de Independência Funcional / OR: Odds Ratio / IC: Intervalo de confiança

*: Modelo de regressão logística multivariada incluindo IL-6 sem IL-8 / **: Modelo de regressão logística multivariada incluindo IL-8 sem IL-6

Tabela 3. Associação de fatores sociodemográficos e citocinas com a ocorrência de dor crônica, intensidade e frequência de dor

	Dor Crônica Sim n= 90 (70,3%)	Não n= 38 (29,7%)	p-valor¹	Intensidade de dor (EVN)		p-valor¹	Frequência de dor		p-valor¹
				Sem dor/ leve n= 23 (18%)	moderada e forte n= 105 (82%)		≤ 15 dias n= 68 (53,1%)	> 15 dias n= 60 (46,9%)	
Sexo									
Feminino	78 (86,7)	26 (68,4)	0,019	10 (43,5)	94 (89,5)	<0,001	50 (73,5)	54 (90)	0,021
n (%)									
Masculino	12 (13,3)	12 (31,6)		13 (56,5)	11 (10,5)		18 (26,5)	6 (10)	
n (%)									
Idade									
≥ 60 anos	32 (35,6)	6 (15,8)	0,030	3 (13)	35 (33,3)	0,085	16 (23,5)	22 (36,7)	0,107
n (%)									
< 60 anos	58 (64,4)	32 (84,2)		20 (87)	70 (66,7)		52 (76,5)	38 (63,3)	
n (%)									
Citocina (pg/mL)									
TNF-α	9,91	11,40	0,654	10,99	9,91	0,799	10,21	10,38	0,493
(mediana (IQR))	(5,5 – 13,8)	(7,3 – 13,4)		(7,2 – 13,7)	(5,5 – 13,9)		(4,5 – 13,4)	(6,2 – 14,5)	
IL-6	4,28	4,05	0,998	3,37	4,42	0,433	4,06	4,29	0,334
(mediana (IQR))	(3 – 5,8)	(3,1 – 5,3)		(2,6 – 4,2)	(3,2 – 5,6)		(2,3 – 5,7)	(3,4 – 6)	
IL-8	11,05	10,67	0,708	10,63	10,94	0,929	10,53	11,47	0,144
(mediana (IQR))	(9,3 – 13,8)	(8,2 – 13,3)		(8,4 – 12,7)	(9,1 – 14)		(8,5 – 13)	(10 – 14,6)	
IL-10	16,40	15,94	0,401	15,75	16,32	0,577	16,33	16,28	0,629
(mediana (IQR))	(12,5 – 18,5)	(14,3 – 18,1)		(14,4 – 18,2)	(13 – 18,4)		(13,2 – 18,4)	(12,9 – 18,2)	
IL-1 β	6,60	6,71	0,812	7,24	6,57	0,211	6,65	6,62	0,830
(mediana (IQR))	(4,7 – 7,8)	(4,9 – 8,4)		(6 – 8,6)	(4,6 – 7,8)		(4,8 – 7,9)	(4,8 – 8,1)	

Legenda: 1: Regressão univariada / EVN: Escala Visual Numérica

Tabela 4. Associação do polimorfismo da interleucina 6 (IL-6) com a capacidade funcional e Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 (PET/MAH)

Polimorfismos	PET/MAH		p-valor ¹	OR IC (95%)	Capacidade funcional (MIF)		p-valor ¹	OR IC (95%)
	Sim n=28/56(%)	Não n=109/218(%)			Dependente n= 25/50(%)	Independente n= 112/224(%)		
IL-6								
Genótipos								
CC (n=112)	24 (85,7)	88 (80,7)	0,607	0,70 (0,24 – 2,14)	21 (84)	91 (81,3)	0,747	0,82 (0,26 – 2,66)
CT (n=25)	4 (14,3)	21 (19,3)			4 (16)	21 (18,7)		
Alelos								
C (n=249)	52 (92,9)	197 (90,4)	0,564	0,72 (0,26 – 2,16)	46 (92)	203 (90,7)	0,760	0,84 (0,27 – 2,57)
T (n=25)	4 (7,1)	21 (9,6)			4 (8)	21 (9,3)		

Legenda: Legenda: MIF: Medida de Independência Funcional / PET/MAH: Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 / OR: Odds Ratio / IC: Intervalo de confiança / 1: Teste de Qui-quadrado (χ^2)

Tabela 5. Associação do polimorfismo da interleucina 6 (IL-6) com a ocorrência de dor crônica, intensidade e frequência de dor

Polimorfismo	Dor crônica		p-valor ¹	OR IC(95%)	Intensidade de dor (EVN)				p-valor ¹	OR IC(95%)	Frequência de dor		p-valor ¹	OR IC(95%)
	Sim	Não			Sem dor/ leve	moderada	e				≥ 15 dias	< 15 dias		
	n=98/196(%)	n=39/78(%)			n=30/60(%)	n=107/214(%)					n=73/146(%)	n=64/128(%)		
Genótipos														
CC (n=112)	81 (82,7)	31 (79,5)			22 (73,3)	90 (84,1)					59 (80,8)	53 (82,8)		
CT (n=25)	17 (17,3)	8 (20,5)	0,665	0,81 (0,32 – 2,07)	8 (26,7)	17 (15,9)	0,177	0,51 (0,20 – 1,36)			14 (19,2)	11 (17,2)	0,763	1,14 (0,47 – 2,67)
Alelos														
C (n=249)	179 (91,3)	70 (89,7)			52 (86,7)	197 (92,1)					132 (90,4)	117 (91,4)		
T (n=25)	17 (8,7)	8 (10,3)	0,681	0,83 (0,34 – 2,01)	8 (13,3)	17 (7,9)	0,200	0,56 (0,23 – 1,37)			14 (9,6)	11 (8,6)	0,775	1,13 (0,50 – 2,46)

Legenda: 1: Teste de Qui-quadrado (χ^2) / OR: Odds Ratio / IC: Intervalo de confiança / EVN: Escala Visual Numérica

6. CONCLUSÕES

1. A frequência de dor foi de 78,7%, com mediana de duração de 2 (1 -7) anos, localizada com maior frequência na região lombar, tendo mais frequentemente padrão intermitente, intensidade moderada e sendo caracterizada como cansativa, fina, enjoada, pontada, latejante e formigamento.
2. Não houve diferença no índice da dor nos pacientes com e sem PET/MAH.
3. A dor crônica foi associada com sexo feminino, baixa escolaridade, depressão e ter mais de 5 anos de infecção pelo HTLV-1.
4. A mielopatia foi associada com a lombalgia do tipo neuropática.
5. A dependência funcional foi associada a mielopatia, ter mais de 5 anos de infecção e a frequência de dor de 15 dias ou mais dias por mês).
6. O maior comprometimento motor (escala OMDS) foi associado com aumento do número de descritores, da frequência e da intensidade de dor.
7. As citocinas apresentaram medianas de 10,2 (5,9 – 13,7) pg/mL para TNF- α , 16,3 (13,2 – 18,3) pg/mL para IL-10, 4,1 (3,1 – 5,8) pg/mL para IL-6, 6,6 (4,8 – 8,0) pg/mL para IL-1 β e 10,9 (9 – 13,8) pg/mL para a IL-8.
8. O genótipo mais frequente do gene IL-6 na amostra foi o CC.
9. Maiores níveis de IL-6 e IL-8 foram associados com a mielopatia.
10. A dependência funcional foi associada com maiores níveis de IL-6, IL-8 e menores de IL-10.
11. As citocinas não foram associadas com a ocorrência de dor crônica, intensidade da dor ou com frequência da dor.
12. A carga proviral não foi associada com a ocorrência da mielopatia.
13. A carga proviral não foi associada com a dependência funcional.
14. A carga proviral não foi associada com a ocorrência de dor crônica, intensidade ou frequência da dor.
15. O polimorfismo da IL-6 não foi associado com a ocorrência da mielopatia.
16. O polimorfismo da IL-6 não foi associado com a dependência funcional.
17. O polimorfismo da IL-6 não foi associado com a ocorrência de dor crônica, dor neuropática ou intensidade da dor.

REFERÊNCIAS

ABEN-ATHAR, Cintia Yolette Urbano Pauxis; PINTO, Denise da Silva; LIMA, Sandra Souza; VALLINOTO, Izaura Maria Vieira Cayres; ISHAK, Ricardo; VALLINOTO, Antonio Carlos Rosário. Limitations in daily activities, risk awareness, social participation, and pain in patients with HTLV-1 using the SALSA and Participation scales. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 497–504, 2020. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.08.009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.08.009>.

ADONIS, A.; TAYLOR, G. P. Assessing Walking Ability in People with HTLV-1-Associated Myelopathy Using the 10 Meter Timed Walk and the 6 Minute Walk Test. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, 2016 DOI: 10.1371/journal.pone.0157132

ADRY, R. A. R. da C.; LINS, C. C.; KRUSCHEWSKY, R. de A.; CASTRO FILHO, B. G. Comparison between the spastic paraplegia rating scale, Kurtzke scale, and Osame scale in the tropical spastic paraparesis/myelopathy associated with HTLV. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 3, p. 309-312, 2012. doi:10.1590/s0037-86822012000300006

ALMEIDA, D. C.; KRAYCHETE, D. C. Low back pain – a diagnostic approach. **Revista Dor**, v. 18, n. 2, p. 173-177, 2017.

ALVAREZ, Carolina; GOTUZZO, Eduardo; VANDAMME, Anne Mieke; VERDONCK, Kristien. Family aggregation of human T-lymphotropic virus 1-associated diseases: A systematic review. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 7, n. OCT, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01674.

ANDERSON, Rebecca; MARTIN, Fabiola. HAM/TSP introduction: systematic review of HAM/TSP clinical trials. **Retrovirology**, [S. l.], v. 11, n. S1, p. O26, 2014. DOI: 10.1186/1742-4690-11-s1-o26. Disponível em: <http://www.retrovirology.com/content/11/S1/O26>.

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. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.06.13.

ARAUJO, A. et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. **Neurology Clinical Practice**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 49–56, 2021.

ARAUJO, Abelardo Q. C. Update on Neurological Manifestations of HTLV-1 Infection. **Current Infectious Disease Reports**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 1–7, 2015. DOI: 10.1007/s11908-014-0459-0.

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. DOI: 10.24875/AIDSRev.19000108.

ARAUJO, Abelardo Q. C.; SILVA, Marcus Tullius T. The HTLV-1 neurological complex. **Lancet Neurology**, [S. l.], v. 5, n. 12, p. 1068–1076, 2006. 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. DOI: 10.1172/JCI75250.

AZODI, Shila et al. Imaging spinal cord atrophy in progressive myelopathies: HTLV-I-associated neurological disease (HAM/TSP) and multiple sclerosis (MS). **Annals of Neurology**, [S. l.], v. 82, n. 5, p. 719–728, 2017. DOI: 10.1002/ana.25072.

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. DOI: 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, 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.12.

BARAL, Pankaj; UDIT, Swalpa; CHIU, Isaac M. Pain and immunity: implications for host defence. **Nature Reviews Immunology**, [S. l.], v. 19, n. 7, p. 433–447, 2019. DOI: 10.1038/s41577-019-0147-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>.

BARBOSA, Bruno Rossi; DE ALMEIDA, Joyce Marques; BARBOSA, Mirna Rossi; ROSSI-BARBOSA, Luiza Augusta Rosa. Avaliação da capacidade funcional dos idosos e fatores associados à incapacidade. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 3317–3326, 2014. DOI: 10.1590/1413-81232014198.06322013.

BARCELON, Ellane Eda; CHO, Woo Hyun; JUN, Sang Beom; LEE, Sung Joong. Brain microglial activation in chronic pain-associated affective disorder. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 13, n. March, p. 1–10, 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00213.

BARON, Ralf; BINDER, Andreas; WASNER, Gunnar. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. 807–819, 2010. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5).

BARTMAN, M. et al. Long-term increases in lymphocytes and platelets in human T-lymphotropic virus type II infection. **Blood**, v. 112, n. 10, p. 3995–4002, 2008. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-155960>

BASTIAN, I.; HINUMA, Y.; DOHERTY, R. R. HTLV-I among Northern Territory aborigines. **The Medical journal of Australia**, [S. l.], v. 159, n. 1, p. 12–16, 1993. DOI: 10.5694/J.1326-5377.1993.TB137694.X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8316104/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

BASTOS FERREIRA, A. P.; DO NASCIMENTO, A. D. F. S.; SAMPAIO ROCHA-FILHO, P. A. Cerebral and spinal cord changes observed through magnetic resonance

imaging in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a systematic review. **Journal of Neurovirology**, v. 28, n. 1, 2022. DOI: 10.1007/S13365-021-01043-2

BATISTA, Alexandre Apolinário de Souza; HENSCHKE, Nicholas; OLIVEIRA, Vinícius Cunha. Prevalence of low back pain in different educational levels: a systematic review. **Fisioterapia em Movimento**, [S. l.], v. 30, n. suppl 1, p. 351–361, 2017. DOI: 10.1590/1980-5918.030.s01.ar04.

BIDKHORI, H.; HEDAYATI-MOGHADDAM, M.; MOSAVAT, A. et al. The IL-18, IL-12, and IFN- γ expression in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patients, HTLV-1 carriers, and healthy subjects. **Journal of Neurovirology**, v. 26, p. 338–346, 2020. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00832-5>

BISWAS, Hope H. et al. Increased all-cause and cancer mortality in HTLV-II infection. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, [S. l.], v. 54, n. 3, p. 290–296, 2010. DOI: 10.1097/QAI.0B013E3181CC5481. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20512047/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

BJELLAND, Ingvar; DAHL, Alv A.; HAUG, Tone Tangen; NECKELMANN, Dag. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. **Journal of Psychosomatic Research**, [S. l.], v. 52, n. 2, p. 69–77, 2002. DOI: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3.

BOOSTANI, Reza; VAKILI, Rosita; HOSSEINY, Samane Sadat; SHOEIBI, Ali; FAZELI, Bahare; ETEMADI, Mohammad Mehdi; SABET, Faeze; VALIZADE, Narges; REZAEI, Seyed Abdollah. Triple Therapy with Prednisolone, Pegylated Interferon and Sodium Valproate Improves Clinical Outcome and Reduces Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Proviral Load, Tax and HBZ mRNA Expression in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical. **Neurotherapeutics**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 887–895, 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0369-3.

BORGES, Juliana Bassalobre Carvalho; FERREIRA, Daniele Leandra Mengue de Paula; CARVALHO, Sebastião MarcosRibeiro De; MARTINS, Antonio Sérgio; ANDRADE, Rubens Ramos; SILVA, Marcos Augusto de Moraes. Pain intensity and postoperative functional assessment after heart surgery. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 393–402, 2006.

BOTEGA, N. J. et al. Transtornos do humor em enfermagem de clínica média e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista de Saúde Pública**, 29, 355-363, 1995.

BOUHASSIRA, Didier et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). **Pain**, [S. l.], v. 114, n. 1–2, p. 29–36, 2005. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.010.

BOUREAU, F.; DOUBRÈRE, J. F.; LUU, M. Study of verbal description in neuropathic pain. **Pain**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 145–152, 1990. DOI: 10.1016/0304-3959(90)91158-F.

BRASIL. **Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV**. Brasília - DF.

BRASIL. M. S. HIV/Aids, hepatites e outras DST. In: Cadernos de atenção básica. Série A Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2006, 169 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.1376, de 19 de novembro de 1993. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 dez. 1993. Disponível em: <sna.saude.gov.br/legisla/legisla/hemo/GM_P1376_93hemo.doc>. Acesso em: 27 jan. 2020

BRITTO, Vera Lúcia Santos De; CORREA, Rosalie; VINCENT, Maurice Borges. Proprioceptive neuromuscular facilitation in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 47, n. 1, p. 24–29, 2014. DOI: 10.1590/0037-8682-0245-2013.

BUELL, Kevin G.; PURI, Aiysha; DEMONTIS, Maria Antonietta; SHORT, Charlotte L.; ADONIS, Adine; HADDOW, Jana; MARTIN, Fabiola; DHASMANA, Divya; TAYLOR, Graham P. Effect of pulsed methylprednisolone on pain, in patients with HTLV-1-associated myelopathy. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 1–14, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0152557.

BUISSON, G. G.; VERNANT, J. C. Neurologic pathology and HTLV-I virus. **La Revue du praticien**, v. 40, n. 23, p. 2124–6, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2237216>>

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. 280–286, 2016. DOI: 10.1590/0004-282X20160019.

CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara F. et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 35, n. 5, p. 499–508, 2002. DOI: 10.1590/s0037-86822002000500013.

CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara F. et al. HTLV in the Americas: Challenges and perspectives. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 44–53, 2006. DOI: 10.1590/S1020-49892006000100007.

CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara F. et al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. **AIDS Research and Human Retroviruses**, [S. l.], v. 28, n. 10, p. 1265–1272, 2012. DOI: 10.1089/aid.2011.0143.

CARVALHO, Edgar M.; BACELLAR, Olívia; PORTO, Aurélia F.; BRAGA, Silvana; 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. DOI: 10.1097/00126334-200105010-00001. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11404513/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

CASTRO-COSTA, Carlos M. De et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I- associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Research and Human Retroviruses**, [S. l.], v. 22, n. 10, p. 931–935, 2006. DOI: 10.1089/aid.2006.22.931.

CATALAN-SOARES, Bernadette Corrêa; PROIETTI, Fernando Augusto; CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara de Freitas. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): aspectos epidemiológicos TT - Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) in the last decade (1990-2000): epidemiological aspects. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 81–95, 2001. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2001000200003&lang=en%0Ahttp://www.scielo.org/pdf/rbepid/v4n2/03.pdf%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2001000200003&lang=en%0Ahttp://www.scielo.br/pdf/.

CEDRAZ, Leandro de Oliveira. Concentrações plasmáticas de citocinas e quimiocinas na infecção pelo HTLV-1. 83 f. il. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

CHAMPS, Ana Paula Silva; DE AZEREDO PASSOS, Valéria Maria; BARRETO, Sandhi Maria; VAZ, Luiz Sergio; RIBAS, João Gabriel Ramos. HTLV-1 associated myelopathy: Clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 43, n. 6, p. 668–672, 2010. DOI: 10.1590/s0037-86822010000600013.

CHANG, Yun Brenda; KAIDAROVA, Zhanna; HINDES, Daniel; BRAVO, Marjorie; KIELY, Nancy; KAMEL, Hany; DUBAY, Denise; HOOSE, Barbara; MURPHY, Edward L. Seroprevalence and demographic determinants of human T-lymphotropic virus Type 1 and 2 infections among first-time blood donors-United States, 2000-2009. **Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 209, n. 4, p. 523–531, 2014. DOI: 10.1093/infdis/jit497.

CHAPLIN, Charles. Vida e pensamentos. 1 ed. São Paulo: Editora Martin Claret, 1997.

CHILDS, Ryan; GAMAGE, Rashmi; MÜNCH, Gerald; GYENGESI, Erika. The effect of aging and chronic microglia activation on the morphology and numbers of the cerebellar Purkinje cells. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 751, n. October 2020, p. 135807, 2021. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135807. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135807>.

COHEN, Steven P.; MAO, Jianren. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 348, 2014. DOI: 10.1136/BMJ.F7656. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500412/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

COUROUCÉ, A. M.; PILLONEL, J.; LEMAIRE, J. M.; SAURA, C. HTLV testing in blood

transfusion. **Vox Sanguinis**, [S. l.], v. 74, n. SUPPL. 2, p. 165–169, 1998. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1998.tb05416.x.

COUTINHO, Isa de Jesus; GALVÃO-CASTRO, Bernardo; LIMA, Juliana; CASTELLO, Camila; EITER, Diego; GRASSI, Maria Fernanda Rios. Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) nas atividades de vida diária (AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1 TT - Impact of HTLV-associated myelopathy/T tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) on activities of d. **Acta fisiátrica**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 16–20, 2011. Disponível em: http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=22.

CRUICKSHANK, J. K.; RUDGE, P.; DALGLEISH, A. G.; NEWTON, M.; MCLEAN, B. N.; BARNARD, R. O.; KENDALL, B. E.; MILLER, D. H. Tropical spastic paraparesis and human t cell lymphotropic virus type 1 in the united kingdom. **Brain**, [S. l.], v. 112, n. 4, p. 1057–1090, 1989. DOI: 10.1093/brain/112.4.1057.

DE THÉ, G.; BOMFORD, R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? **AIDS research and human retroviruses**, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 381–386, 1993. DOI: 10.1089/AID.1993.9.381. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8318266/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

DELLAROZA, Mara Solange Gomes; FURUYA, Rejane Kiyomi; CABRERA, Marcos Aparecido Sarria; MATSUO, Tiemi; TRELHA, Celita; YAMADA, Kiyomi N.; PACOLA, Lílian. Caracterização da dor crônica e métodos analgésicos utilizados por idosos da comunidade. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, [S. l.], v. 54, n. 1, p. 36–41, 2008. DOI: 10.1590/S0104-42302008000100018.

ENOSE-AKAHATA, Yoshimi; JACOBSON, Steven. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Retrovirology**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 1–14, 2019. DOI: 10.1186/s12977-019-0499-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0499-5>.

ENOSE-AKAHATA, Y.; NGOUTH, N.; OHAYON, J. et al. Effect of Teriflunomide on Cells From Patients With Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1–Associated Neurologic Disease. **Neurology, Neuroimmunology and Neuroinflammation**, v. 8, n. 3, 2021. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000986

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. Stockholm, 2015 (Technical report). Disponível em: <
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/geographical-distribution-areas-high-prevalence-HTLV1.pdf>>

FERRAZ, Sheyla N. et al. Neurologic, clinical, and immunologic features in a cohort of HTLV-1 carriers with high proviral loads. **Journal of Neurovirology**, n. 26, p. 520–529, 2020. DOI: 10.1007/s13365-020-00847-y

FRANZOI, A.; ARAÚJO, A. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). **Spinal Cord**, v. 45, p. 64–68, 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101919>

FUENTES-GONZÁLEZ, A. M.; CONTRERAS-PAREDES, A.; MANZO-MERINO, J. et al. The modulation of apoptosis by oncogenic viruses. **Virology Journal**, v. 10, n. 182, 2013. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-182>

FURTADO, Marina dos Santos Brito Silva et al. Monitoring the HTLV-1 proviral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. **Journal of medical virology**, [S. l.], v. 84, n. 4, p. 664–671, 2012. DOI: 10.1002/JMV.23227. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22337307/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

FUZII, Hellen Thais et al. Immunopathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Life Sciences**, [S. l.], v. 104, n. 1–2, p. 9–14, 2014. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.03.025. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2014.03.025>.

GADELHA, Sandra Rocha et al. Correlation between polymorphisms at interleukin-6 but not at interleukin-10 promoter and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazilian individuals. **Journal of medical virology**, [S. l.], v. 80, n. 12, p. 2141–2146, 2008. DOI: 10.1002/JMV.21341. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19040291/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

GALLO, Robert C. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. **Oncogene** 2005 **24:39**, [S. l.], v. 24, n. 39, p. 5926–5930, 2005. DOI: 10.1038/sj.onc.1208980. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1208980>. Acesso em: 27 maio. 2022.

GALVAO-CASTRO, B. et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 242–243, 1997. DOI: 10.1046/J.1537-2995.1997.37297203532.X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9051104/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, 2012. doi:10.3389/fmicb.2012.00388

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. DOI: 10.1016/j.neurol.2011.12.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.12.006>.

GONCALVES, Denise Utsch et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) inflammatory network. **Inflammation & allergy drug targets**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 98–107, 2008. DOI: 10.2174/187152808785107642. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18691139/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

GONÇALVES, Denise Utsch et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.

l.], v. 23, n. 3, p. 577–589, 2010. DOI: 10.1128/CMR.00063-09.

GOON, P. K. C. et al. High Circulating Frequencies of Tumor Necrosis Factor Alpha- and Interleukin-2-Secreting Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Specific CD4+ T Cells in Patients with HTLV-1-Associated Neurological Disease. **Journal of Virology**, v. 77, n. 17, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.77.17.9716-9722.2003>

GOON, P. K. C. et al. High frequencies of Th1-type CD4+ T cells specific to HTLV-1 Env and Tax proteins in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Blood**, v. 99, n. 9, p. 3335–3341, 2002. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V99.9.3335>

GOTUZZO, Eduardo 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. DOI: 10.1086/423957.

GRASSI, M.F.R. et al. 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**, v. 83, p. 1269-1274, 2011. <https://doi.org/10.1002/jmv.22087>

GYENGESI, Erika et al. Chronic microglial activation in the GFAP-IL6 mouse contributes to age-dependent cerebellar volume loss and impairment in motor function. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 13, n. APR, p. 1–14, 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00303.

HABIB, Pardes; BEYER, Cordian. Regulation of brain microglia by female gonadal steroids. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, [S. l.], v. 146, p. 3–14, 2015. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.02.018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.02.018>.

HANON, E. et al. High production of interferon γ but not interleukin-2 by human T-lymphotropic virus type I-infected peripheral blood mononuclear cells. **Blood**, v. 98, n. 3, p. 721–726, 2001. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V98.3.721>

HULLEY, S. B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. 4 ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2015, 400p.

HUTCHINSON, M. R. et al. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 22, n. 8, p. 1178–1189, 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159108002602>>.

IASP - IASP's Proposed New Definition of Pain Released for Comment (internet). 2019. Disponível em: <<https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>>. Acesso em: 20 Mai. 2020.

ISHAK, Waguih William et al. Pain and Depression: A Systematic Review. **Harvard Review of Psychiatry**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 352–363, 2018. DOI:

10.1097/HRP.0000000000000198.

JEREZ-ROIG, Javier; MEDEIROS, Lucas F. B.; SILVA, Victor A. B.; BEZERRA, Camila L. P. A. M.; CAVALCANTE, Leandro A. R.; PIUVEZAM, Grasiela; SOUZA, Dyego L. B. Prevalence of Self-Medication and Associated Factors in an Elderly Population: A Systematic Review. **Drugs and Aging**, [S. l.], v. 31, n. 12, p. 883–896, 2014. DOI: 10.1007/s40266-014-0217-x.

KALIL, Rosangela Souza et al. Association between high proviral load, cognitive impairment, and white matter brain lesions in HTLV-1-infected individuals. **Journal of NeuroVirology**, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 810–819, 2021. DOI: 10.1007/s13365-021-00944-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00944-6>.

KAWASAKI, Y. et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. **Nature Medicine**, v. 14, n. 3, p. 331–336, 2008. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nm1723>

KITAGAWA, T. et al. Antibodies to HTLV-I in Japanese Immigrants in Brazil. **JAMA - The Journal of the American Medical Association**, v. 256, n. 17, 1986. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/vol/256/pg/2342>>.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–12, 2008. DOI: 10.5380/avs.v13i1.11532.

KLAUTAU, Altair Vallinoto; DA SILVA PINTO, Denise; SANTANA, Bárbara Brasil; FREITAS QUEIROZ, Maria Alice; RANGEL DA SILVA, Andréa Nazaré M.; VIEIRA CAYRES-VALLINOTO, Izaura Maria; ISHAK, Ricardo; ROSÁRIO VALLINOTO, Antonio Carlos. Pilates exercise improves the clinical and immunological profiles of patients with human T-cell lymphotropic virus 1 associated myelopathy: A pilot study. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 1–8, 2020. DOI: 10.1016/j.jbmt.2020.02.012.

KÖPPEN, Philipp Johannes; DORNER, Thomas Ernst; STEIN, Katharina Viktoria; SIMON, Judit; CREVENNA, Richard. Health literacy, pain intensity and pain perception in patients with chronic pain. **Wiener Klinische Wochenschrift**, [S. l.], v. 130, n. 1–2, p. 23–30, 2018. DOI: 10.1007/s00508-017-1309-5.

KUBOTA, Ryuji; HANADA, Kousuke; FURUKAWA, Yoshitaka; ARIMURA, Kimiyoshi; OSAME, Mitsuhiro; GOJOBORI, Takashi; IZUMO, Shuji. Genetic Stability of Human T Lymphotropic Virus Type I despite Antiviral Pressures by CTLs. **The Journal of Immunology**, [S. l.], v. 178, n. 9, p. 5966–5972, 2007. DOI: 10.4049/jimmunol.178.9.5966.

KUBOTA, Ryuji; KAWANISHI, Taketo; MATSUBARA, Hidetoshi; MANNS, Angela; JACOBSON, Steven. HTLV-I specific IFN-γ+ CD8+ lymphocytes correlate with the proviral load in peripheral blood of infected individuals. **Journal of Neuroimmunology**, [S. l.], v. 102, n. 2, p. 208–215, 2000. DOI: 10.1016/S0165-5728(99)00175-7.

KWAAN, Nicholas; LEE, Tzong Hae; CHAFETS, Daniel M.; NASS, Catharie;

NEWMAN, Bruce; SMITH, James; GARRATTY, George; MURPHY, Edward L. Long-term variations in Human T Lymphotropic Virus (HTLV)-I and HTLV-II proviral loads and association with clinical data. **Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 194, n. 11, p. 1557–1564, 2006. DOI: 10.1086/508899.

LAL, R. B. et al. Costimulatory effects of T cell proliferation during infection with human T lymphotropic virus types I and II are mediated through CD80 and CD86 ligands. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 157, n. 3, p. 1288-1296, 1996. Disponível em: < <https://www.jimmunol.org/content/157/3/1288.long> >.

LANNES, Priscilla; NEVES, Marco Antonio Orsini; MACHADO, Dionis de Castro Dutra; MIANA, Luis Cláudio; SILVA, Julio Guilherme; BASTOS, Victor Hugo de Vale. Pages from RN 14 03-6. **Neurociências**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 159–160, 2006.

LAWRENCE, Robert M. 12 - Transmission of Infectious Diseases Through Breast Milk and Breastfeeding, **Breastfeeding** (Ninth Edition), Elsevier, p. 393-456, 2022. ISBN 9780323680134, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-68013-4.00012-2>.

LIMA, Waleska Mayara Gomes De; ESTEVES, Fabrício Andrade Martins; TORRES, Maria do Carmo Moraes Rodrigues; PIRES, Edna Suely Feitosa. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 in blood donors of the Caruaru Blood Center (Hemope). **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 268–271, 2013. DOI: 10.5581/1516-8484.20130061.

LOUREIRO, P. et al. HTLV-1 antibody in blood donors and in haematological patients in the Northeast of Brazil-State of Pernambuco. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 110, n. 5, 1994.

LOPES, Maria Sueli S. N.; PROIETTI, Anna Barbara F. C. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: A contribuição dos estudos de look-back. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 229–240, 2008. DOI: 10.1590/S1516-84842008000300013.

LOUREIRO, Paula. Infecção Pelo Htlv-1: Diagnóstico E Determinação Da Carga Proviral Em Indivíduos Assintomáticos E Com Enfermidades Associadas Em Serviço De Referência No Nordeste. **Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães**, [S. l.], p. 172, 2008. Disponível em: <http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2008loureiro-p.pdf>.

MACÊDO, Maíra Carvalho; MOTA, Renata de Sousa; PATRÍCIO, Naiane Araújo; SANTOS, Ana Paula Campos Dos; MENDES, Selenia 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. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 494–498, 2016. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.05.010.

MAHIEUX, Renaud; GESSAIN, Antoine. HTLV-1 and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. **Reviews in clinical and experimental hematology**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 336–361, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15129647/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

MAKINO, Masahiko; SHIMOKUBO, Satoshi; WAKAMATSU, Shin-Ichi; IZUMO, Shuji; BABA, Masanori. The Role of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Dendritic Cells in the Development of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 73, n. 6, p. 4575–4581, 1999. DOI: 10.1128/jvi.73.6.4575-4581.1999.

MALONEY, Elizabeth M.; RAMIREZ, Hernan; LEVIN, Arthur; BLATTNER, William A. A survey of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in South-Western Colombia. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 44, n. 3, p. 419–423, 1989. DOI: 10.1002/ijc.2910440307.

MANNS, Angela; HISADA, Michie; LA GRENADÉ, Lois. Human T-lymphotropic virus type I infection. **The Lancet**, [S. l.], v. 353, n. 9168, p. 1951–1958, 1999. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)09460-4. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673698094604/fulltext>. Acesso em: 27 maio. 2022.

MARCOLINO, José Álvaro Marques; SUZUKI, Fernando Mikio; ALLI, Luís Augusto Cunha; GOZZANI, Judymara Lauzi; MATHIAS, Ligia Andrade da Silva Telles. Medida da ansiedade e da depressão em pacientes no pré-operatório. Estudo comparativo. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [S. l.], v. 57, n. 2, p. 157–166, 2007. DOI: 10.1590/s0034-70942007000200004.

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. DOI: 10.1136/jnnp.2009.191239.

MARTIN, Fabiola; TAYLOR, Graham P.; JACOBSON, Steven. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. **Expert Review of Clinical Immunology**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 1531–1546, 2014. DOI: 10.1586/1744666X.2014.966690.

MARTINEZ, José Eduardo; GRASSI, Daphine Centola; MARQUES, Laura Gasbarro. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermagem e urgência. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 304–308, 2011. DOI: 10.1590/s0482-50042011000400002.

MARTINS, José Vicente Pereira; BAPTISTA, Abrahão Fontes; ARAÚJO, Abelardo De Queiroz Campos. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 70, n. November, p. 257–261, 2012. DOI: 10.1590/S0004-282X2012005000006.

MARTINS, Marina Lobato; DE FREITAS CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara; NICOLATO, Rodrigo; DE MIRANDA, Débora Marques; ROMANELLI, Luiz Cláudio Ferreira. HTLV-1 proviral load in cerebrospinal fluid may not be a good marker to differentiate asymptomatic carriers with high proviral load in blood from HAM/TSP patients. **Journal of NeuroVirology**, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 432–438, 2018. DOI:

10.1007/s13365-018-0632-6.

MARTINS-CASTRO, L. H.; CHAVES, C. J.; CALLEGARO, D.; NÓBREGA, J. P.; SCAFF, M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 7, p. 7:501-502, 1989.

MATSUOKA, Masao; JEANG, Kuan Teh. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nature Reviews Cancer**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 270–280, 2007. DOI: 10.1038/nrc2111.

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. DOI: 10.1016/j.jns.2016.10.030. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.030>.

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. DOI: 10.1080/13550280152403272.

MCKENDALL, Robert R. **Neurologic disease due to HTLV-1 infection**. 1. ed. [s.l.] : Elsevier B.V., 2014. v. 123 DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00024-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00024-9>.

MENDES, Selena Márcia Dubois et al. Pain is Highly Prevalent in Individuals with Tropical Spastic Paraparesis. **Health Care**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 47, 2013. DOI: 10.12966/hc.11.01.2013.

MICHAELIDES, Athena; ZIS, Panagiotis. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. **Postgraduate Medicine**, [S. l.], v. 131, n. 7, p. 438–444, 2019. DOI: 10.1080/00325481.2019.1663705. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1663705>.

MIKA, Joanna; ZYCHOWSKA, Magdalena; POPIOLEK-BARCZYK, Katarzyna; ROJEWSKA, Ewelina; PRZEWLOCKA, Barbara. Importance of glial activation in neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 716, n. 1–3, p. 106–119, 2013. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.01.072. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.072>.

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. DOI: 10.3389/fmed.2022.844265.

MOALEM, Gila; TRACEY, David J. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. **Brain Research Reviews**, [S. l.], v. 51, n. 2, p. 240–264, 2006. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2005.11.004.

MORI, N. et al. Production of Interleukin 8 in Adult T-Cell Leukemia Cells: Possible Transactivation of the Interleukin 8 Gene by Human T-Cell Leukemia Virus Type I tax. **Cancer Research**, v. 55, p. 3592-3597, 1995.

MUNIZ, André Luiz et al. Association of cytokines, neurological disability, and disease duration in HAM/TSP patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 64, n. 2 A, p. 217–221, 2006. DOI: 10.1590/S0004-282X2006000200009.

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. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115824.

NAGAI, Masahiro; BRENNAN, Meghan B.; SAKAI, Jill A.; MORA, Carlos A.; JACOBSON, Steven. CD8+ T cells are an in vivo reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. **Blood**, [S. l.], v. 98, n. 6, p. 1858–1861, 2001. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1858.

NAKAGAWA, M.; IZUMO, S.; IJICHI, S.; KUBOTA, H.; ARIMURA, K.; KAWABATA, M.; OSAME, M. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. **Journal of neurovirology**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 50–61, 1995. DOI: 10.3109/13550289509111010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9222342/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

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. a. DOI: 10.1089/aid.2016.0296.

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. b. DOI: 10.1089/AID.2016.0296. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648091/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

NECO, HEYTOR VICTOR PEREIRA DA COSTA. **Análise da participação de células T CD4+ (Th1, Th17 e Th22) e T CD8+ na infecção pelo vírus linfotrópico da célula T humana tipo 1 (HTLV-1)**. 2019. Instituto Aggeu Magalhães - Fundação Oswaldo Cruz, [S. l.], 2019.

NETTO, Elaine Coutinho; BRITES, Carlos. Characteristics of chronic pain and its impact on quality of life of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Clinical Journal of Pain**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 131–135, 2011. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181f195d3.

NICOLÁS, D. et al. Infecção com retrovírus humanos que não HIV-1: HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 13, n. 8, p. 947–963, 2015. doi:10.1586/14787210.2015.1056157

NISHIMURA, M. Influence of cytokine and mannose binding protein gene polymorphisms on human T-cell leukemia virus type I (hTLV-I) provirus load in HTLV-I asymptomatic carriers. **Human Immunology**, [S. l.], v. 8859, n. 02, 2003. DOI: 10.1016/s1098-8859(02)00829-7.

NISHIMURA, Masataka et al. Association between interleukin-6 gene polymorphism and human T-cell leukemia virus type I associated myelopathy. **Human Immunology**, [S. l.], v. 63, n. 8, p. 696–700, 2002. DOI: 10.1016/S0198-8859(02)00419-6.

NOGUEIRA, Silvana L.; RIBEIRO, Rita C. L.; ROSADO, Lina E. F. P. L.; FRANCESCHINI, Sylvia C. C.; RIBEIRO, Andréia Q.; PEREIRA, Eveline T. Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos longevos. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 322–329, 2010.

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. APR, 2019. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00885.

NOZUMA, Satoshi; KUBOTA, Ryuji; JACOBSON, Steven. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and cellular immune response in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Journal of NeuroVirology**, [S. l.], v. 26, n. 5, p. 652–663, 2020. DOI: 10.1007/s13365-020-00881-w.

NOZUMA, Satoshi; MATSUURA, Eiji; MATSUZAKI, Toshio; WATANABE, Osamu; KUBOTA, Ryuji; IZUMO, Shuji; TAKASHIMA, Hiroshi. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 1–6, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0086144.

OHAYON, Maurice M. Specific characteristics of the Pain/Depression Association in the General Population. **Journal os Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 65, 2004.

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.

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. DOI: 10.1016/j.jns.2005.05.010.

OLIVEIRA, Paulo; CASTRO, Néviton Matos De; CARVALHO, Edgar M. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. **Clinics**, [S. l.], v. 62, n. 2, p. 191–196, 2007. DOI: 10.1590/S1807-59322007000200015.

OSAME, M. Revisão da reunião de Kagoshima da OMS e diretrizes de diagnóstico para HAM/TSP. In: Blattner WA (ed) Retrovirologia humana: HTLV. Raven, Nova York, p. 191-197, 1990.

PATRÍCIO, Naiane Araújo et al. Balance assessment in HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020. DOI: 10.1590/0037-8682-0388-2020.

PAULA, J. J.; MOREIRA, L.; COUTINHO, G.; MOGRABI, D. C. Aspectos do processamento espacial em idosos: percepção, consciência, orientação espacial e habilidades visioespaciais. In Malloy-Diniz et al. Neuropsicologia do Envelhecimento. Porto Alegre, Artmed, 2013.

PINHO-RIBEIRO, Felipe A.; VERRI, Waldiceu A.; CHIU, Isaac M. Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation. **Trends in Immunology**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 5–19, 2017. DOI: 10.1016/j.it.2016.10.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2016.10.001>.

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. 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.; GAZDART, Adi F.; BUNNT, Paul A.; MINNAT, 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 (mycosis fungoides/T-cell growth factor/RNA tumor virus/reverse transcriptase)** *Medical Sciences*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.pnas.org>.

POIESZ, B. J. et al. Prevalence of HTLV-I-associated T-cell lymphoma. **American Journal of Hematology**, v. 66, n. 1, p. 32–38, 2000. doi:10.1002/1096-8652(200101)

PRATES, Gabriela et al. Prognosis Markers for Monitoring HTLV-1 Neurologic Disease. **Neurology: Clinical Practice**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 134–140, 2021. DOI: 10.1212/cpj.0000000000000866.

PRICE, D. D.; MCGRATH, P. A.; RAFII, A.; BUCKINGHAM, B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. **Pain**, v. 17, n. 1, p. 45–56, 1983. DOI: 10.1016/0304-3959(83)90126-4. PINEDA, María Verónica et al. Relevance of HTLV-1 proviral load in asymptomatic and symptomatic patients living in endemic and non-endemic areas of Argentina. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 11, p. 1–10, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0225596.

PROIETTI, Fernando A.; CARNEIRO-PROIETTI, Anna Bárbara F.; CATALAN-SOARES, Bernadette C.; MURPHY, Edward L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, [S. l.], v. 24, n. 39, p. 6058–6068, 2005. DOI: 10.1038/sj.onc.1208968.

QUACH H. Q. et al. Platelet-Depletion of Whole Blood Reveals That Platelets Potentiate the Release of IL-8 From Leukocytes Into Plasma in a Thrombin-Dependent Manner. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.865386.

RIBAS, João Gabriel Ramos; MELO, Gustavo Correa Netto De. Mielopatia associada

ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 377–384, 2002. DOI: 10.1590/s0037-86822002000400015.

RIBERTO, Marcelo; MIYAZAKI, Margarida H.; JUCÁ, Sueli S. H.; SAKAMOTO, Hatsue; PINTO, Paulo Potiguara Novazzi; BATTISTELLA, Linamara Rizzo. Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. **Acta Fisiátrica**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 3–7, 2004. DOI: 10.5935/0104-7795.20040003.

ROMANOS, M. T. V. et al. Vírus Oncogênicos. In: Introdução à Virologia Humana. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., v. 1, p. 448–478, 2008.

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. 1–19, 2018. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006720.

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. 1199–1202, 2013. DOI: 10.1089/aid.2013.0086.

ROMANELLI, Luiz Cláudio Ferreira; CARAMELLI, Paulo; PROIETTI, Anna Barbara de Freitas Carneiro. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção? **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S. l.], v. 56, n. 3, p. 340–347, 2010. DOI: 10.1590/s0104-42302010000300021.

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. 1–14, 2020. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008761. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008761>.

ROSADAS, Carolina; MALIK, Bassit; TAYLOR, Graham P.; PUCCIONI-SOHLER, Marzia. Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006913.

ROSEN, Sarah; HAM, Boram; MOGIL, Jeffrey S. Sex differences in neuroimmunity and pain. **Journal of Neuroscience Research**, [S. l.], v. 95, n. 1–2, p. 500–508, 2017. DOI: 10.1002/jnr.23831.

ROUCOUX, Diana F.; MURPHY, Edward L. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. **AIDS reviews**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 144–154, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15595431/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

SAITO, Mineki; BANGHAM, Charles R. M. Immunopathogenesis of Human T-Cell

Leukemia Virus Type-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Recent Perspectives. **Leukemia Research and Treatment**, [S. l.], v. 2012, p. 1–12, 2012. DOI: 10.1155/2012/259045.

SAN-MARTIN, Daniel Lordelo; SANTOS, Dislene Nascimento Dos; BAPTISTA, Abrahão Fontes. Pain prevalence, characteristics and associated factors in human T-cell lymphotropic virus type 1 infected patients: a systematic review of the literature. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 20, n. 6, p. 592–598, 2016. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.08.013.

SANTOS, Dislene N. do.; SANTOS, Kionna O. B.; PAIXÃO, Alaí B.; ANDRADE, Rosana Cristina P. d.; COSTA, Davi T.; S-MARTIN, Daniel L.; SÁ, Katia N.; BAPTISTA, Abrahão F. Factors associated with pain in individuals infected by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 21, n. 2, p. 133–139, 2017. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.11.008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.11.008>.

SANTOS, Clarissa Cardoso Dos; PEREIRA, Leani Souza Máximo; RESENDE, Marcos Antônio De; MAGNO, Frederico; AGUIAR, Vanessa. Aplicação da versão brasileira do questionário de dor McGill em idosos com dor crônica. **Acta Fisiátrica**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 75–82, 2006. DOI: 10.11606/issn.2317-0190.v13i2a102586. Disponível em: http://www.actafisiatrica.org.br/detalhe_artigo.asp?id=224.

SANTOS, Dislene Nascimento Dos; SÁ, Katia Nunes; QUEIRÓS, Fernanda C.; PAIXÃO, Alaí Barbosa; SANTOS, Kionna Oliveira Bernardes; DE ANDRADE, Rosana Cristina Pereira; CAMATTI, Janine Ribeiro; BAPTISTA, Abrahão Fontes. Pain, psychoaffective symptoms, and quality of life in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): a cross-sectional study. **Journal of NeuroVirology**, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 838–848, 2021. DOI: 10.1007/s13365-020-00914-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00914-4>.

SANTOS, Gilson Gonçalves Dos; DELAY, Lauriane; YAKSH, Tony L.; CORR, Maripat. Neuraxial Cytokines in Pain States. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 10, n. January, p. 1–17, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03061.

SANTOS, Fred Luciano Neves; LIMA, Fernanda Washington de Mendonça. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 105–116, 2005. DOI: 10.1590/s1676-24442005000200008.

SANTOS, Jamile G.; BRITO, Jacilene O.; DE ANDRADE, Daniel C.; KAZIYAMA, Viviane M.; FERREIRA, Karine A.; SOUZA, Israel; TEIXEIRA, Manoel J.; BOUHASSIRA, Didier; BAPTISTA, Abrahão F. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. **Journal of Pain**, [S. l.], v. 11, n. 5, p. 484–490, 2010. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.09.014.

SANTOS, Silvano B.; MUNIZ, André Luiz; CARVALHO, Edgar M. Imunopatogênese da mielopatia associada ao HTLV-1. **Gazeta Médica da Bahia**, [S. l.], v. 79, n. 1, p. 11–17, 2009.

SANTOS, Silvana Braga et al. Immunological and viral features in patients with overactive bladder associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. **Journal of medical virology**, [S. l.], v. 84, n. 11, p. 1809–1817, 2012. DOI: 10.1002/JMV.23341. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997085/>. Acesso em: 27 maio. 2022.

SAWADA, Atsushi; NIIYAMA, Yukitoshi; ATAKA, Koji; NAGAISHI, Kanna; YAMAKAGE, Michiaki; FUJIMIYA, Mineko. Suppression of bone marrow-derived microglia in the amygdala improves anxiety-like behavior induced by chronic partial sciatic nerve ligation in mice. **Pain**, [S. l.], v. 155, n. 9, p. 1762–1772, 2014. DOI: 10.1016/j.pain.2014.05.031. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.05.031>.

SCHIERHOUT, G. et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 133–143, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30402-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30402-5).

SCHOR, Doris; PORTO, Luís Cristóvão; ROMA, Eric Henrique; QUINTANA, Marcel De Souza Borges; FABRICIO-SILVA, Gustavo Milson; BONECINI-ALMEIDA, Maria Gloria; ARAÚJO, Abelardo Queiroz Campos; ANDRADA-SERPA, Maria Jose. Lack of association between single-nucleotide polymorphisms of pro- and anti-inflammatory cytokines and HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis development in patients from Rio de Janeiro, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–10, 2018. DOI: 10.1186/s12879-018-3510-1.

SERRAO, Valéria Trunkl; BRUCKI, Sônia Maria Dozzi; CAMPANHOLO, Kenia Repiso; MANSUR, Letícia Lessa; NITRINI, Ricardo; MIOTTO, Eliane Correa. Desempenho de uma amostra de pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), doença de Alzheimer (DA) e idosos saudáveis em teste de decisão lexical (TDL) como medida de q1 pré-mórbido. **Dementia e Neuropsychologia**, [S. l.], v. 9, n. 3, p. 265–269, 2015. DOI: 10.1590/1980-57642015DN93000009.

SHIMOKUBO, Satoshi; WAKAMATSU, Shin Ichi; MAEDA, Yumi; BABA, Masanori; MAKINO, Masahiko. Fusion of mature dendritic cells and human T-lymphotropic virus type I infected T cells: Its efficiency as an antigen-presenting cell. **Virology**, [S. l.], v. 301, n. 1, p. 13–20, 2002. DOI: 10.1006/viro.2002.1546.

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. 2 A, p. 208–211, 2011. DOI: 10.1590/S0004-282X2011000200013.

SILVA-DIAS, George Alberto; SOUSA, Rita Catarina Medeiros; GOMES, Letícia Figueiredo; CALDAS, Cezar Augusto Muniz; NASSIRI, Reza; QUARESMA, Juarez Antônio Simões; FUZII, Hellen Thais. Correlation between clinical symptoms and peripheral immune response in HAM/TSP. **Microbial Pathogenesis**, [S. l.], v. 92, p. 72–75, 2016. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.11.018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2015.11.018>.

SILVA, Gelson Aguiar Da; SCHOELLER, Soraia Dornelles; GELBCKE, Francine Lima;

CARVALHO, Zuíla Maria Figueiredo De; SILVA, Evelise Maria de Jesus Paula Da. AVALIAÇÃO FUNCIONAL DE PESSOAS COM LESÃO MEDULAR: UTILIZAÇÃO DA ESCALA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL – MIF. **Texto Contexto Enfermagem**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 929–936, 2012. a.

SILVA, Marcus Tullius T.; HARAB, Ramza Cabral; LEITE, Ana Cláudia; SCHOR, Doris; ARAÚJO, Abelardo; ANDRADA-SERPA, Maria José. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load in asymptomatic carriers, HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, and other neurological abnormalities associated with HTLV-1 infection. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 44, n. 5, p. 689–692, 2007. DOI: 10.1086/510679.

SILVA, Rodrigo Marcel Valentim; LIMA, Márcio Souza De; COSTA, Fernando Henrique; SILVA, Ana Carolina. Effects of chiropractic care in patients with cervical pain : a systematic review. [S. l.], v. 13, n. 1, p. 71–74, 2012. b.

SMITH, Joshua A.; DAS, Arabinda; RAY, Swapan K.; BANIK, Naren L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. **Brain Research Bulletin**, [S. l.], v. 87, n. 1, p. 10–20, 2012. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.10.004>.

SODRÉ BARMPPAS, D. B. et al. Resultados da gravidez e taxa de transmissão de mãe para filho em mulheres infectadas pelo HTLV-1/2 atendidas em dois hospitais públicos da região metropolitana do Rio de Janeiro. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 6, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007404>

SOUSA, Fátima Aparecida Faleiros; HORTENSE, Priscilla. Mensuração da dor. In: LEÃO, Eliseth Ribeiro; CHAVES, Lucimara Duarte. **5º sinal vital: Reflexões e Intervenções de Enfermagem**. p. 75-84, 2004.

SOUTHERN, Šárka O.; SOUTHERN, Peter J. Persistent HTLV-I infection of breast luminal epithelial cells: A role in HTLV transmission. **Virology**, [S. l.], v. 241, n. 2, p. 200–214, 1998. DOI: 10.1006/viro.1997.8978.

SOUZA-MACHADO, Adelmir; CARVALHO, Edgar M. Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1 : influência sobre a resposta imune tipo 2. [S. l.], v. 26, n. 4, p. 159–167, 2003.

STARLING, A. L. Perfil de citocinas plasmáticas e dosagem da carga proviral em indivíduos infectados pelo HTLV-1: estudo comparativo entre portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP. Tese Mestrado Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, p. 75, 2010.

STARLING, Ana Lúcia Borges et al. Proviral load and the balance of serum cytokines in HTLV-1-asymptomatic infection and in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Acta Tropica**, [S. l.], v. 125, n. 1, p. 75–81, 2013. DOI: 10.1016/j.actatropica.2012.09.012.

TAKAMOTO, Tetsuro; MAKINO, Masahiko; AZUMA, Miyuki; KANZAKI, Tamotsu;

BABA, Masanori; SONODA, Shunro. HTLV-I-infected T cells activate autologous CD4+ T cells susceptible to HTLV-I infection in a co-stimulatory molecule-dependent fashion. **European Journal of Immunology**, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 1427–1432, 1997. DOI: 10.1002/eji.1830270620.

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**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 49–56, 2015. DOI: 10.1093/cid/civ229.

TAVARES, Í. R.; FRANZOI, A. C.; ARAÚJO, A. Q. C. Low-back pain in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Nociceptive or neuropathic. **Spinal Cord**, [S. l.], v. 48, n. 2, p. 134–137, 2010. DOI: 10.1038/sc.2009.83.

TAVARES, Íris Rangel. **Lombalgia e paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH)**. 2009. Universidade Federal do Rio de Janeiro, [S. l.], 2009.

TAYLOR, Anna M. W.; MEHRABANI, Sadaf; LIU, Steve; TAYLOR, Alison J.; CAHILL, Catherine M. Topography of microglial activation in sensory- and affect-related brain regions in chronic pain. **Journal of Neuroscience Research**, [S. l.], v. 95, n. 6, p. 1330–1335, 2017. DOI: 10.1002/jnr.23883.

THORNTON, L. M.; ANDERSEN, B. L.; BLAKELY, W. P. O agrupamento de sintomas de dor, depressão e fadiga no câncer de mama avançado: Covariação com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o sistema nervoso simpático. **Psicologia da Saúde**, v. 29, n. 3, p. 333–337, 2010. <https://doi.org/10.1037/a0018836>

TREEDE, Rolf Detlef. The International Association for the Study of Pain definition of pain: As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. **Pain Reports**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 3–5, 2018. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000643.

UMEHARA, Fujio; IZUMO, Shuji; RONQUILLO, Alicia T.; MATSUMURO, Keiji; SATO, Eichi; OSAME, Mitsuhiro. Cytokine Expression in the Spinal Cord Lesions in HTLV-1-associated Myelopathy. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, [S. l.], v. 53, n. 1, p. 72–77, 1994.

VAKILI, Rosita; SABET, Faezeh; AAHMADI, Sanaz; BOOSTANI, Reza; RAFATPANAH, Houshang; SHAMSIAN, Ali; RAHIM REZAEE, S. A. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load and clinical features in Iranian HAM/TSP patients. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 268–272, 2013. DOI: 10.22038/ijbms.2013.745.

VALLINOTO, Antonio Carlos Rosário; CAYRES-VALLINOTO, Izaura; QUEIROZ, Maria Alice Freitas; ISHAK, Marluísa De Oliveira Guimarães; ISHAK, Ricardo. Influence of immunogenetic biomarkers in the clinical outcome of HTLV-1 infected persons. **Viruses**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 1–17, 2019. DOI: 10.3390/v11110974.

VERDONCK, K.; GOTUZZO, E. HTLV: revisitando um velho amigo. In: Cadernos Hemominas HTLV. 5 ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas, 2010, v. XV, p.21-

29.

VERGNE-SALLE, Pascale; BERTIN, Philippe. Chronic pain and neuroinflammation. **Joint Bone Spine**, [S. l.], v. 88, n. 6, p. 105222, 2021. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105222. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105222>.

VILHARDT, Frederik. Microglia: Phagocyte and glia cell. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 17–21, 2005. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.06.010.

WEST, Phillip K. et al. The cytokines interleukin-6 and interferon- α induce distinct microglia phenotypes. **Journal of Neuroinflammation**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–27, 2022. DOI: 10.1186/s12974-022-02441-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02441-x>.

World Health Organization. Report of the scientific group on HTLV-I and associated diseases, Kagoshima, Japan, December 1988: Virus diseases Human T lymphotropic virus type I, HTLV-I. **Weekly Epidemiological Record**, v. 49, 1989, 20 p.

World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Report of the scientific group on HTLV-1 infections and associated diseases. Manila WHO Reg Off West Pacific, 1988.

YAMANO, Yoshihisa; SATO, Tomoo. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Frontiers in Microbiology**, [S. l.], v. 3, n. NOV, p. 1–10, 2012. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00389.

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, 2020. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107669. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107669>.

YANG, S. E.; PARK, Y. G.; HAN, K.; MIN, J. A.; KIM, S. Y. Association between dental pain and depression in Korean adults using the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. **Journal of Oral Rehabilitation**, [S. l.], v. 43, n. 1, p. 51–58, 2016. DOI: 10.1111/joor.12343.

ZINGANO, B. L. Validação de instrumentos de rastreio para depressão em pacientes com epilepsia mesial temporal refratária. (Mestrado Ciências Médicas) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 67, p. 361-370, 1983. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

ANEXO A – RESUMO ARTIGO 1: INTRINSIC AND EXTRINSIC CELL APOPTOTIC PATHWAYS IN PATIENTS WITH HTLV-1-ASSOCIATED MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS: A SYSTEMATIC REVIEW

VIRAL IMMUNOLOGY
Volume 34, Number 6, 2021
© Mary Ann Liebert, Inc.
Pp. 380–391
DOI: 10.1089/vim.2020.0131

Original Articles

Intrinsic and Extrinsic Cell Apoptotic Pathways in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Systematic Review

Ana Patrícia Bastos Ferreira,¹ Ana Paula Pimentel Cassilhas,²
Patrícia Moura,³ and Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho^{1,4}

Abstract

We aimed to verify the influence of intrinsic and extrinsic cell apoptotic pathways on the inhibition of cellular apoptosis in patients with tropical spastic paralysis/myelopathy related to human T cell lymphotropic virus type 1. The databases accessed were PubMed, Scopus, Science Direct, and Web of Science. Neither the time of publishing nor the language of the articles was limited. The descriptors used for this systematic literature review were: Tropical Paraparesis, Proto-Oncogenic Protein C, Bcl-2, Bcl-X Protein, Bax protein, Fas ligand (FasL) protein, Fas receptor, TNF-related apoptosis-inducing ligand and Fas-associated protein with death domain (FADD)-like apoptosis regulating. The search resulted in 546 articles from which 9 articles were selected for analysis; ranging from serum levels of Bcl-2, Fas and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) measured by enzyme-linked immunosorbent assay and the levels of cellular expression of Bcl-2 and Bcl-xL the TCD4+ lymphocytes accessed by western blot. Most studies accessed either gene expression or polymorphism of Fas, FasL, and TRAIL in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), whereas one study used flow cytometry and fluorescence to determine Fas expression. Increased Bcl-xL expression inhibited T lymphocyte apoptosis, whereas Bcl-2, serum levels, and cellular expression did not influence T lymphocyte apoptosis and serum levels of Fas were significantly higher and associated with markers of leukocyte activation in patients with HAM/TSP. In addition, Fas polymorphism (FAS-670AA) was associated with higher proviral load. There is a need for additional research on this issue since the number of patients was small and the studies presented higher heterogeneity.

Keywords: systematic review, Proto-Oncogene Proteins c-bcl-2, bcl-X protein, tropical spastic paraparesis, HTLV-1 infections

ANEXO B – RESUMO ARTIGO 2: CEREBRAL AND SPINAL CORD CHANGES OBSERVED THROUGH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH HTLV-1-ASSOCIATED MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Journal of NeuroVirology
<https://doi.org/10.1007/s13365-021-01043-2>

REVIEW



Cerebral and spinal cord changes observed through magnetic resonance imaging in patients with HTLV-1–associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a systematic review

Ana Patrícia Bastos Ferreira^{1,3} · Ana Dolores Firmino Santos do Nascimento^{1,4} · Pedro Augusto Sampaio Rocha-Filho^{2,5}

Received: 1 May 2021 / Revised: 21 November 2021 / Accepted: 9 December 2021
 © Journal of NeuroVirology, Inc. 2021

Abstract

To verify brain and spinal changes using magnetic resonance imaging in patients with HTLV-1–associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. This was a systematic review. The descriptors used were tropical spastic paraparesis and magnetic resonance image. The keyword HTLV-1–associated myelopathy was also used. Twenty-three articles were included: 16 detected brain changes and 18 detected spinal changes. White matter lesions were the most frequent finding in the brain. Brain injuries were most frequently identified in the periventricular region, in the subcortical region, in the centrum semiovale, in the brain stem, and corpus callosum. Atrophy was the most frequent finding of the spinal cord, affecting the thoracic and cervical regions, and was associated with a longer evolution of myelopathy. White matter lesions in these regions were also observed. Cortical white matter lesions and thoracic spinal cord atrophy were the most frequently reported changes in patients with HTLV-1–associated myelopathy.

Keywords Human T-lymphotropic virus 1 · Tropical spastic paraparesis · Magnetic resonance imaging · Spinal cord · Brain

**ANEXO C – CERTIFICADO POSTER CONGRESSO – CEREBRAL AND SPINAL
CORD CHANGES OBSERVED THROUGH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN
PATIENTS WITH HTLV-1-ASSOCIATED MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC
PARAPARESIS: A SYSTEMATIC REVIEW**

CERTIFICADO



REALIZAÇÃO:

ACADEMIA
BRASILEIRA
DE NEUROLOGIA

Certificamos que o trabalho

**CEREBRAL AND SPINAL CHANGES OBSERVED THROUGH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN
PATIENTS WITH HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 1-ASSOCIATED
MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS: A SYSTEMATIC REVIEW**

dos autores: ANA PATRÍCIA BASTOS FERREIRA; ANA DOLORES FIRMINO SANTOS DO NASCIMENTO; PEDRO
AUGUSTO SAMPAIO ROCHA-FILHO, foi apresentado na modalidade - Pôster, no evento XXIX Congresso Brasileiro
de Neurologia ocorrido de 03 a 07 de setembro de 2021 na modalidade ONLINE.

07 de setembro de 2021

Para validar, acesse <http://www.ccmcongressos.com.br/validacao/?cod=54286870>



Carlos Roberto de Mello Rieder
Presidente do Congresso



Francisco Tellechea Rotta
Secretário



Fernando Kowacs
Tesoureiro

**ANEXO D – CERTIFICADO POSTER CONGRESSO – SOCIO-DEMOGRAPHIC
AND CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH FUNCTIONAL CAPACITY AND
PAIN IN PATIENTS WITH HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 1**



Certificamos que o trabalho

**SOCIO-DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH FUNCTIONAL CAPACITY
AND PAIN IN PATIENTS WITH HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 1**

dos autores: ANA PATRÍCIA BASTOS FERREIRA; BRUNA VIDAL BRAZ DE AMORIM; PATRÍCIA MUNIZ MENDES FREIRE DE MOURA; PEDRO AUGUSTO SAMPAIO ROCHA FILHO, foi apresentado na modalidade - Pôster, no evento XXIX Congresso Brasileiro de Neurologia ocorrido de 03 a 07 de setembro de 2021 na modalidade ONLINE.

07 de setembro de 2021

Para validar, acesse <http://www.ccmcongressos.com.br/validacao/?cod=50286872>



Carlos Roberto de Mello Rieder
Presidente do Congresso



Francisco Tellechea Rotta
Secretário

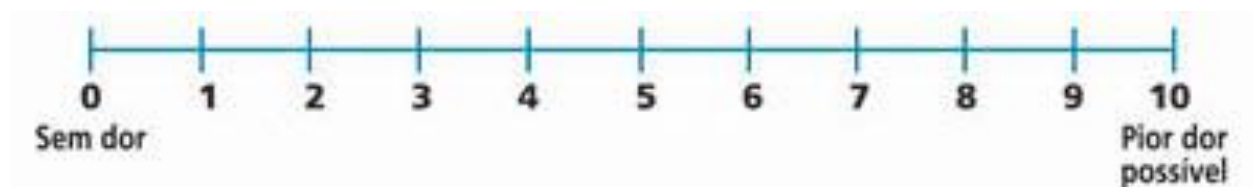


Fernando Kowacs
Tesoureiro

ANEXO E – MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL (MIF)

CATEGORIAS	Escore						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>CUIDADOS PESSOAIS</i>							
1. Alimentação							
2. Auto cuidado							
3. Banhar-se							
4. Vestir tronco superior							
5. Vestir tronco inferior							
6. Higiene íntima							
<i>CONTROLE ESFINCTERIANO</i>							
7. Controle vesical							
8. Controle intestinal							
<i>MOBILIDADE / TRANSFERÊNCIAS</i>							
9. Cama / cadeira / cadeira de rodas							
10. Banheiro							
11. Banho chuveiro / banheira							
<i>LOCOMOÇÃO</i>							
12. Andar / cadeira de rodas							
13. Escadas							
<i>COMUNICAÇÃO</i>							
14. Compreensão							
15. Expressão							
<i>COGNITIVO SOCIAL</i>							
16. Interação social							
17. Resolver problemas							
18. Memória							
<i>SCORE TOTAL</i>							

ANEXO F – ESCALA VISUAL NUMÉRICA



ANEXO G – QUESTIONÁRIO DE DOR NEUROPÁTICA

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

- 1- Queimação
- 2- Sensação de frio dolorosa
- 3- Choque elétrico

Sim	Não
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

- 4- Formigamento
- 5- Alfinetada e agulhada
- 6- Adormecimento
- 7- Coceira

Sim	Não
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

EXAME DO PACIENTE

Questão 3: A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?

- 8- Hipoestesia ao toque
- 9- Hipoestesia a picada de agulha

Sim	Não
☐	☐
☐	☐

Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

- 10- Escovação

Sim	Não
☐	☐

SCORE

0 – Para cada item negativo 1 – Para cada item positivo

Dor Neuropática: Escore total a partir de 4/10.

() Dor Nociceptiva () Dor Neuropática

ANEXO H – QUESTIONÁRIO DE DOR DE MCGILL

1	5	9	13	17
1-vibração	1-beliscão	1-mal localizada	1-amedrontadora	1-espalha
2-tremor	2-aperto	2-dolorida	2-apavorante	2-irradia
3-pulsante	3-mordida	3-machucada	3-aterroizante	3-penetra
4-latejante	4-cólica	4-doída		4-atraversa
5-como batida	5-esmagamento	5-pesada	14	
6-como pancada			1-castigante	18
	6	10	2-atormenta	1-aperta
2	1-fisgada	1-sensível	3-cruel	2-adormece
1-pontada	2-puxão	2-esticada	4-maldita	3-repuxa
2-choque	3-em torção	3-esfolante	5-mortal	4-espreme
3-tiro		4-rachando		5-rasga
	7		15	
3	1-calor	11	1-miserável	19
1-agulhada	2-queimação	1-cansativa	2-enlouquecedora	1-fria
2-perfurante	3-fervente	2-exaustiva		2-gelada
3-facada	4-em brasa		16	3-congelante
4-punhalada		12	1-chata	
5-em lança	8	1-enjoada	2-que incomoda	20
	1-formigamento	2-sufocante	3-desgastante	1-aborrecida
4	2-coceira		4-forte	2-dá náusea
1-fina	3-ardor		5-insuportável	3-agonizante
2-cortante	4-ferroada			4-pavorosa
3-estraçalha				5-torturante

Número de Descritores	Índice de Dor
Sensorial.....	Sensorial.....
Afetivo.....	Afetivo.....
Avaliativo.....	Avaliativo.....
Miscelânea.....	Miscelânea.....
TOTAL.....	TOTAL.....

ANEXO I – ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Quadro I — Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1 () Não tanto quanto antes
- 2 () Só um pouco
- 3 () Já não sinto mais prazer em nada

A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 2 () Atualmente bem menos
- 3 () Não consigo mais

A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D (6) Eu me sinto alegre:

- 0 () A maior parte do tempo
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não sinto isso

D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Quase sempre
- 1 () Várias vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Quase nunca

ANEXO J – ESCALA DE INCAPACIDADE MOTORA DE OSAME (OMDS)

	Marcha
0	Marcha normal/corrida normal
1	Marcha normal/corrida em baixa velocidade
2	Marcha alterada
3	Marcha alterada/incapaz de correr
4	Necessita suporte em escadas
5	Necessita suporte unilateral para caminhar
6	Necessita suporte bilateral para caminhar
7	Necessita suporte bilateral para caminhar 10 metros
8	Necessita suporte bilateral para caminhar 5 metros
9	Não anda, mas engatinha
10	Se arrasta com uso das mãos
11	Não se arrasta, mas rola
12	Não rola, mas mexe os dedos do pé
13	Imobilizado no leito

ANEXO K – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA PROCAPE/UPE

COMPLEXO HOSPITALAR
HUOC/PROCAPE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA DOR E DA INCAPACIDADE E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES INFECTADOS POR HTLV

Pesquisador: Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55079316.1.0000.5192

Instituição Proponente: Complexo Hospital HUOC/PROCAPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.775.007

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 18 de Julho de 2018

Assinado por:



APÊNDICE A – FORMULÁRIO SEMIESTRUTURADO

I - CONTATO E IDENTIFICAÇÃO					
NOME:					
IDADE:			DATA DE NASCIMENTO:		
ESCOLARIDADE:			DATA DA COLETA:		
COR:		☐ BRANCA		☐ NEGRA ☐ PARDA	
BAIRRO:			CIDADE:		
ESTADO:			PRONTUÁRIO HOU:		
TELEFONE:			E-MAIL:		
ENDEREÇO:					
ANO DO DIAGNÓSTICO:			IDADE NO DIAGNÓSTICO:		
TEMPO DE DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HTLV:			ANOS		
ENCAMINHADO: ☐ HEMOPE			☐ MÉDICO. QUAL:		
MODO DE TRANSMISSÃO:			☐ DESCONHECIDO		
☐ RELAÇÃO SEXUAL			☐ CONTATO - SANGUE CONTAMINADO		
☐ MÃE PORTADORA			☐ AMAMENTAÇÃO		
II – DADOS CLÍNICOS					
DIABETES:	☐ NÃO	☐ SIM – I/II	MAH:	☐ NÃO	☐ SIM
LES:	☐ NÃO	☐ SIM	FR:	☐ NÃO	☐ SIM
UTILIZAÇÃO MEDICAMENTO ANALGÉSICO OU ANTINFLAMATÓRIO:			☐ NÃO		☐ SIM
NOME DO FÁRMACO:					
TEMPO DE USO: MESES					
ALTERAÇÃO DA DOSAGEM RECENTEMENTE:			☐ NÃO ☐ SIM. (/ /)		
OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:					
☐ CONSTIPAÇÃO			☐ DERMATITE		
☐ INCONTINÊNCIA URINÁRIA			☐ UVEÍTE		
DOENÇAS E SINTOMAS ASSOCIADOS(AS):					
☐ ARTROSE			☐ VARIZES		
☐ LOMBALGIA			☐ DOR DE CABEÇA (CEFALÉIA)		
☐ OUTRO.					
SINTOMAS URINÁRIOS/URODINÂMICOS:			☐ PRESENTE		☐ AUSENTE
INCONTINÊNCIA URINÁRIO DE ESFORÇO:			☐ NÃO		☐ SIM
DISPOSITIVO DE CONTENÇÃO:			☐ FRALDA		☐ CATETER
IV – SINTOMAS E COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO					
CADEIRANTE:			☐ NÃO		☐ SIM. ANO:
UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVO AUXILIAR NA LOCOMOÇÃO:			☐ NÃO		☐ SIM
☐ MULETA. TIPO:			UNILATERAL		BILATERAL
☐ BENGALA. LADO:			☐ OUTRO. QUAL:		
UTILIZAÇÃO REGULAR DE BLOQUEIO NEUROLÍTICO:			☐ NÃO		☐ SIM
QUAL: ☐ TOXINA BOTULÍNICA		☐ BACLOFEN		☐ OUTRO:	
LOCAL(ES):					
ANO DE INÍCIO:			DOSAGEM ATUAL:		
DATA DA ÚLTIMA APLICAÇÃO:					
V – DOR E DESCONFORTO					
SENTIU ALGUM TIPO DE DOR NOS ÚLTIMOS 30 DIAS:			☐ NÃO		☐ SIM
HÁ QUANTO TEMPO VOCÊ SENTE DOR?					
EVA (0 A 10):			FREQUÊNCIA DA DOR (DIAS/MÊS):		
PADRÃO TEMPORAL:			☐ CONTÍNUA		☐ INTERMITENTE
LOCALIZAÇÃO DA DOR (PEDIR PARA O PACIENTE APONTAR. MAIS DE UMA LOCALIZAÇÃO PODE SER REFERIDA):					
O QUE FAZ PARA MELHORAR A DOR:					
O QUE LEVA A DOR A PIORAR:					