

Intervenções Terapêuticas na Paraparesia Espástica Tropical na idade adulta: uma revisão de literatura

Therapeutic Interventions in Tropical Spastic Paraparesis in adulthood: a literature review

Intervenciones Terapéuticas en la Paraparesia Espástica Tropical en la edad adulta: una revisión de la literatura

Amanda Rocha Batista¹, Antônio Cabral Fragoso Neto¹, Gustavo Henrique Pedrosa Braga Netto¹, Juliana Marques de Paula Cruz¹, Karina Luiza Rodrigues Serra¹, Laís Vanessa Pereira Carneiro¹, Leonardo Cortes de Aguiar Franco¹, Luana Cristina Rodrigues de Oliveira Costa¹, Maria Jakiciane Bezerra Souza¹, Wagner Gonçalves Horta²

1. Acadêmicos do oitavo período do curso de medicina da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife-PE, Brasil.

2. Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Universidade de Pernambuco (UPE). Recife-PE, Brasil.

Resumo

Introdução. A paraparesia espástica, doença causada pelo HTLV-1, é considerada uma complicação grave e incapacitante para o paciente infectado, caracterizando-se como uma doença crônica e progressiva que gera sobretudo um processo inflamatório a nível medular e um enorme impacto no ambiente social da pessoa. **Objetivos.** Discutir as possibilidades terapêuticas atuais disponíveis para paraparesia espástica tropical em adultos. **Método.** Revisão sistemática de artigos publicados na plataforma PubMed entre 2015 e 2020. **Resultados.** Enose-Akahata *et al*, 2019, relatou que não houve eficácia clínica com o tratamento com Hu-Mik beta 1, apesar de não ter havido progressão da doença durante o tratamento. Sato *et al*, 2018, demonstrou que o uso de mogamulizumab, diminuiu o número de células infectadas pelo HTLV-1 e os níveis de marcadores inflamatórios, mas os efeitos clínicos precisam ser esclarecidos em pesquisas futuras. Nobre *et al*, 2018, determinou a diversidade genética do HTLV-1, observando uma taxa de variação baixa em comparação com demais vírus, como o da gripe e da varíola. Matsuo *et al*, 2018, nota que houve melhora sintomatológica após o tratamento com prosultiamina oral nos pacientes com bexiga hiperativa. **Conclusão.** Dessa forma, não há tratamento específico e totalmente eficaz, havendo a necessidade de associação de fármacos.

Unitermos. paraparesia espástica tropical; vírus linfotrópico T tipo 1 humano; adulto

Abstract

Introduction. Tropical spastic paraparesis, a disease caused by HTLV-1, is considered a serious and disabling complication for the infected patient, characterized as a chronic and progressive disease that mainly causes an inflammatory process at the medullary level and a huge impact on the person's social environment. **Objectives.** Discuss the current therapeutic possibilities available for tropical spastic paraparesis in adults. **Method.** Systematic review of articles published on the PubMed platform between 2015 and 2020. **Results.** Enose-Akahata *et al*, 2019, reported that there was no clinical efficacy with treatment with Hu-Mik beta 1, although there was no progression of the disease during treatment. Sato *et al*, 2018, demonstrated that the use of mogamulizumab, decreased the number of cells infected with HTLV-1 and the levels of inflammatory markers, but the clinical effects need to be clarified in future research. Nobre *et al*, 2018, determined the genetic diversity of HTLV-1, observing a low rate of change compared to other viruses, such as influenza and smallpox. Matsuo *et al*, 2018, notes that there was symptomatic improvement after treatment with oral prosultiamine

in patients with overactive bladder. **Conclusion.** There is no specific and totally effective treatment, requiring the association of drugs.

Keywords tropical spastic paraparesis; human T-lymphotropic virus 1; adult

RESUMEN

Introducción. La paraparesia espástica tropical, una enfermedad causada por HTLV-1, se considera una complicación grave e invalidante para el paciente infectado, caracterizada como una enfermedad crónica y progresiva que causa principalmente un proceso inflamatorio a nivel medular y un gran impacto en el entorno social de la persona. **Objetivo.** Discutir las posibilidades terapéuticas disponibles actualmente para la paraparesia espástica tropical en adultos. **Método.** Revisión sistemática de artículos publicados en la plataforma PubMed entre 2015 y 2020. **Resultados.** Enose-Akahata *et al*, 2019, informaron que no hubo eficacia clínica con el tratamiento con Hu-Mik beta 1, aunque no hubo progresión de la enfermedad durante el tratamiento. Sato *et al*, 2018, demostraron que el uso de mogamulizumab disminuyó la cantidad de células infectadas por HTLV-1 y los niveles de marcadores inflamatorios, pero los efectos clínicos deben aclararse en investigaciones futuras. Nobre *et al*, 2018, determinó la diversidad genética del HTLV-1, observando una baja tasa de cambio en comparación con otros virus, como la influenza y la viruela. Matsuo *et al*, 2018, se dio cuenta que hubo una mejoría sintomática después del tratamiento con prosultiamina oral en pacientes con vejiga hiperactiva. **Conclusión.** De esa forma, no existe un tratamiento específico y totalmente eficaz, necesitando así la asociación de fármacos.

Palabras clave: paraparesia espástica tropical; virus linfotrópico T tipo 1 humano; adulto

Trabalho realizado na Universidade Católica de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 11/03/2021

Aceito em: 23/08/2021

Endereço para correspondência: Wagner Gonçalves Horta. Universidade Católica de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas e Saúde. Rua do Príncipe, 526. Boa Vista, Recife-PE, Brasil. CEP 50050-900. E-mail: wagner.horta@unicap.br

INTRODUÇÃO

Pertencente à família retroviridae, o vírus-T linfotrópico humano (HTLV) é dividido em quatro tipos: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4, sendo o HTLV-1 o tipo viral mais associado a doenças neurológicas e hematológicas¹.

Dentre as complicações que podem ocorrer na infecção pelo HTLV-1, está a paraparesia espástica tropical, também conhecida como mielopatia causada pelo vírus HTLV do tipo 1. A paraparesia espástica é considerada uma complicação grave e incapacitante para o paciente infectado, caracterizando-se como uma doença crônica e progressiva que gera sobretudo um processo inflamatório a nível medular. A doença afeta, em sua maioria, as partes mais

baixas da medula, já que há em sua fisiopatologia uma invasão desorganizada de linfócitos do tipo T modificados².

No Brasil, a prevalência dessa complicação é extremamente significativa, sendo imprescindível um maior empenho e estudos na área, já que ainda não se sabe o motivo pelo qual alguns pacientes infectados pelo vírus desenvolvem a paraparesia, havendo, portanto, indícios de que a interação vírus-ambiente-hospedeiro pode determinar o desenvolvimento da doença¹. É sabido, ainda, que a infecção pelo HTLV-1 ocorre por via sexual sem uso de preservativos ou da mãe para o bebê, por meio do aleitamento materno, desencadeando mudanças funcionais no organismo que podem, quando não tratadas adequadamente, levar a um processo crônico de inflamação na medula, possuindo também associação com o linfoma de células T³.

A complicação causada pelo vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 ocorre principalmente em pessoas do sexo feminino, com idade superior a 40 anos. Os principais sintomas perpassam a paraparesia espástica, podendo causar paraplegia e alterações autonômicas dos esfíncteres, levando à incontinência urinária ou retenção e constipação. Também podem ocorrer sintomas como disfunção sexual e perda da libido, alterações sensoriais como parestesia e disestesia em membros, câibras e dores em região lombar e membros inferiores. Ademais, sintomas como perda do equilíbrio, estafa muscular e dificuldade para se locomover podem estar presentes⁴.

Sendo uma doença sem cura até o momento, o tratamento da paraparesia espástica se baseia fundamentalmente no uso de imunomoduladores, propondo-se a reduzir a incapacidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes que desenvolvem a doença. Contudo, ainda não há um consenso estabelecido no meio médico no que diz respeito ao imunomodulador mais indicado para a terapêutica dessa patologia, sendo utilizados com maior frequência o interferon alfa (IFN- α), a zidovudina e a lamivudina, sendo este primeiro considerado mais eficaz na diminuição da sintomatologia⁵.

Diante da escassez de estudos e dados que possam fornecer informações seguras e precisas acerca do tratamento e dos impactos na qualidade de vida do paciente com paraparesia espástica tropical, este trabalho tem como principal objetivo averiguar por meio de uma revisão da literatura existente qual a melhor abordagem ao doente, quais disfunções e qual o impacto que essa complicação causa na vida e no cotidiano do portador dessa patologia, sendo de fundamental importância para o desenvolvimento de cuidados e de medicamentos que possam auxiliar no tratamento.

MEÉTODO

O respectivo trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura que é descrito como um processo formado por oito passos, sendo eles⁶:

- Definir a pergunta científica, especificando população e intervenção de interesse;
- identificar as bases de dados a serem consultadas, definir palavras-chave e estratégias de busca;
- estabelecer critérios para a seleção dos artigos a partir da busca;
- conduzir busca nas bases de dados escolhidas;
- aplicar os critérios na seleção dos artigos e justificar as exclusões;
- analisar criticamente e avaliar os estudos incluídos na revisão;
- preparar um resumo crítico, sintetizando as informações disponibilizadas pelos artigos que foram incluídos na revisão;
- apresentar uma conclusão, informando a evidência sobre os efeitos da intervenção.

A presente pesquisa estudou as intervenções terapêuticas disponíveis para adultos portadores de paraparesia espástica tropical, tendo sido realizada em novembro de 2020. O trabalho foi baseado nos artigos encontrados na plataforma *PubMed*, onde foram selecionados aqueles publicados entre 2015 e 2020, que tivessem sido escritos em português ou inglês, que não possuíssem restrição de acesso e que fossem estudos do tipo ensaio clínico.

Os descritores utilizados foram "tropical spastic paraparesis", "human T-lymphotropic virus 1" e "adult", sendo cruzados os dados usando os descritores. Assim,

foram encontrados 880 artigos, dos quais 875 foram excluídos por estarem em algum dos critérios de exclusão – artigos com restrição de acesso, que tivessem sido publicados fora do tempo estimado pela pesquisa, que estivessem em outra língua que não fosse o português ou o inglês ou, ainda, que não fossem ensaios clínicos. Assim, 5 artigos se encaixaram nos critérios de inclusão e, por se referirem ao objetivo do estudo abordado, foram selecionados para este trabalho (Quadro 1).

Quadro 1. Descritores e critérios de inclusão utilizados e artigos encontrados.

DESCRITORES	ARTIGOS ENCONTRADOS	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	ARTIGOS SELECIONADOS
"tropical spastic paraparesis"; "human T-lymphotropic virus 1"; "adult"	880 artigos	Ensaio clínico; publicado nos últimos 5 anos; escrito em português ou inglês; sem restrição de acesso	5 artigos

RESULTADOS

A partir da revisão de cinco artigos que atendiam aos critérios estabelecidos, foi possível identificar as opções terapêuticas disponíveis para paraparesia espástica tropical, também conhecida como mielopatia associada aos retrovírus HTLV-1, tal qual suas indicações e contraindicações, especialmente entre os adultos, bem como a resposta

terapêutica observada nessa faixa etária, sendo esses dados sintetizados no Quadro 2.

DISCUSSÃO

A paraparesia espástica tropical (PET) ou mielopatia associada à infecção do vírus T-linfotrópico humano do tipo 1 – HTLV-1 (MAH) é uma doença desmielinizante crônica e progressiva que atinge, principalmente, a população adulta e a raça negra. Dessa forma, por ser uma patologia incapacitante e responsável por morbimortalidades em dimensões endêmicas, dá-se importância aos aspectos terapêuticos disponíveis e impactos sociais nos indivíduos acometidos⁷.

De acordo com os resultados apresentados em estudo revisado, com relação a resposta a terapêutica disponível, observou-se a segurança, a farmacocinética e a capacidade do Hu-Mik beta 1 em regular respostas imunes anormais nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 com PET por inibição da ação da IL-15, responsável pela modulação da resposta imune. Esse estudo concluiu que, embora o tratamento com Hu-Mik beta 1 causasse uma série de efeitos imunológicos nos pacientes, não foi observada eficácia clínica⁸. Essa regulação por meio da anti-IL-15, seria possível ocorrer, pois ao antagonizar a citocina envolvida na proliferação celular, IL-15 impediria a ativação de fatores de transcrição celular que é essencial para a infecção, pois o HTLV-1 é um vírus de RNA que utiliza da transcrição celular para integrar no genoma da célula hospedeira e, assim, infectar o indivíduo⁹.

Quadro 2. Artigos revisados de acordo com as suas características.

Autor/Ano	Quantidade da amostra	Objetivo	Resultado	Conclusão
Enose-Akahata 2019⁸	n = 9	Avaliar a segurança, a farmacocinética e a capacidade do Hu-Mik beta 1 em regular respostas imunes anormais em pacientes com mielopatia/paraparesia espástica tropical por inibição da ação IL-15	Não houve toxicidade significativa associada à administração Hu-Mik beta 1 em pacientes com mielopatia/paraparesia espástica tropical. A saturação dos receptores por Hu-Mik beta 1 foi alcançada em 5 dos 9 pacientes com mielopatia/paraparesia espástica tropical. A administração do Hu-Mik beta 1 foi associada a inibição de células TCD8 disfuncionais e expressão IFN gama, especialmente em portadores de mielopatia/paraparesia espástica tropical que alcançaram a saturação dos receptores	O tratamento com Hu-Mik beta 1 teve uma série de efeitos imunológicos em pacientes com mielopatia/paraparesia espástica tropical, embora não tenha sido observada eficácia clínica. Também não vimos nenhuma toxicidade relacionada à dose, assim como nenhum paciente manifestou progressão da doença durante o período de tratamento
Sato 2018³	n = 21	Avaliar a segurança, a farmacocinética e a eficácia do Mogamulizumab em pacientes com mielopatia/paraparesia espástica tropical refratário aos glicocorticoides	Os efeitos colaterais do Mogamulizumab não limitaram a administração até a dose máxima (0,3mg/kg). Os efeitos colaterais mais frequentes foram erupção cutânea grau 1 ou 2 (em 48% dos pacientes) e linfopenia e leucopenia (cada uma em 33%). A redução dependente da dose na carga viral em células mononucleares de sangue periférico (diminuição no dia 15 de 64,9%) e marcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano (diminuição pelo dia 29 de 37,3% no nível CXCL10 e de 21% no nível de neopterin) foi mantido com infusões adicionais ao longo da segunda fase do estudo. Observou-se redução da espasticidade em 79% dos pacientes e diminuição da incapacidade motora em 32%	<i>Mogamulizumab</i> diminuiu o número de células infectadas pelo HTLV-1 e os níveis de marcadores inflamatórios. Rash foi o principal efeito colateral. Os efeitos clínicos do Mogamulizumab na mielopatia/paraparesia espástica tropical precisam ser esclarecidos em estudos futuros
Nobre 2018¹³	n = 44	Determinar a diversidade genética do HTLV-1 na região metropolitana de Belém, no norte do Brasil	O estudo sequenciou a região de 5'LTR de 44 amostras. Todas as amostras apresentaram o genótipo HTLV-1 aA - cosmopolita transcontinental. No presente estudo, 32% dos pacientes eram sintomáticos. A árvore filogenética revelou uma taxa de mutações 2.10 -3 por local por ano para o subgrupo da amostra, que incluiu todas as 44 análises no presente estudo. Trata-se de uma taxa extremamente baixa em comparação com a evolução do rotavírus, e dos vírus da varíola e da gripe	Prevenção e controle são as duas estratégias primárias de prevenção da infecção pelo HTLV-1 e a vulnerabilidade associada dos portadores a doenças altamente debilitantes, que atualmente não têm tratamento eficaz. A investigação de novos casos em regiões endêmicas, como a bacia amazônica, como no presente estudo, será o principal meio de acompanhar o avanço desse vírus
Labanca 2018¹⁶	n = 122	Comparar, a partir da estimulação vestibular galvânica, a função da medula espinhal no indivíduo infectado com HTLV-1 desde o estado assintomático até a mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)	Os parâmetros eletromiográficos investigados foram a latência e amplitude das respostas de baixa latência (SL) e de média latência (ML). Enquanto as amplitudes de SL e ML foram semelhantes entre os grupos, as latências SL e ML obtiveram pior resposta nos grupos HTLV-1 em comparação com o grupo controle. Sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 76% e 86% para SL e 79% e 85% para ML	Quanto pior a resposta do potencial miogênico evocado vestibular desencadeado por estimulação vestibular galvânica (VEMP galvânico), mais grave é a mielopatia. A alteração do VEMP galvânico seguiu um padrão de alteração e pode ser um marcador prognóstico de progressão do portador assintomático do HTLV-1 para HAM

Quadro 3 (cont.). Artigos revisados de acordo com as suas características.

Autor/Ano	Quantidade da amostra	Objetivo	Resultado	Conclusão
Matsuo et al, 2018¹⁸	n = 16	Avaliar o tratamento com Prosultiamina oral em pacientes com bexiga hiperativa acompanhada de mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical	Na pontuação dos sintomas da bexiga hiperativa, a frequência noturna, a urgência e a pontuação total melhoraram após o tratamento com Prosultiamina oral: P=0,028, 0,001 e 0,004, respectivamente. Tanto os níveis de fator de crescimento do nervo urinário/creatinina e trifosfato de adenosina/creatinina diminuíram significativamente após o tratamento: P=0,004 e 0,017, respectivamente. Estudos urodinâmicos mostraram que a capacidade cistométrica máxima aumentou após o tratamento. No entanto, os sintomas desapareceram por causa do tratamento em 6 de 10 pacientes com contração involuntária do detrusor (60%) e 3 de 7 pacientes com dissinergia do esfíncter detrusor (42,9%)	As alterações nos parâmetros urodinâmicos e nos níveis urinários de marcadores relacionados à bexiga hiperativa sugerem que a Prosultiamina oral é um tratamento seguro e eficaz para a bexiga hiperativa com mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical

Ainda em se tratando das opções terapêuticas, foi possível avaliar a segurança, a farmacocinética e a eficácia do Mogamulizumab em pacientes com paraparesia espástica tropical refratário aos glicocorticoides, inferindo que, com o uso dessa droga, houve diminuição do número de células infectadas pelo HTLV-1 e os níveis de marcadores inflamatórios, porém seu efeito na PET clínica ainda precisa ser esclarecido em estudos futuros³. Tal estudo, porém, é uma tentativa desconhecida de tratamento. Assim como o Mogamulizumab, outras drogas como IFN- α , IFN- γ , terapia antirretroviral, corticoides, ácido valpróico, anticorpos monoclonais anti-CD25 já foram testadas, demonstrando, também, resultados inconclusivos¹⁰. Além disso, o tratamento pode seguir duas vertentes, focando na sintomatologia, ou na inflamação, por exemplo, a bexiga hiperativa, pode ser controlada com o uso de Oxybutynin, uma droga que reduz a atividade do músculo da bexiga¹¹. Quanto à inflamação da medula espinhal, esta, por sua vez,

pode ser reduzida com corticosteroides, inclusive estudos relatam melhora neurológica quando os pacientes que receberam corticosteroides foram tratados com fisioterapia e drogas antispásticas como adjuvantes¹².

A partir dessa revisão, observou-se, ainda, uma alta frequência do subtipo aA HTLV-1, que se agrupam dentro do subtipo transcontinental, na região metropolitana de Belém¹³. Esse fato também foi observado durante um estudo que analisou a ocorrência da infecção pelo HTLV-1 e seus subtipos em amostras de sangue de pacientes com diagnóstico clínico de paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 identificando todas as amostras como pertencentes ao subtipo cosmopolita, subgrupo transcontinental, sendo esse subtipo o único encontrado na área urbana e rural do estado do Pará¹⁴. Também foi possível explorar a questão das migrações e miscigenação para a disseminação do vírus¹³, sendo essa perspectiva melhor entendida ao analisar o banco de dados HTLV-1 Molecular Epidemiology Database, que mostra um agrupamento monofilético entre as sequências isoladas no Brasil com as sequências do sul da África¹⁵. Juntamente a isso, constatou-se, também, que este mesmo subgrupo transcontinental foi encontrado em pacientes chilenos com PET/MAH, outro achado interessante nesse estudo que confirma essa perspectiva é o fato que em imigrantes japoneses residentes na cidade de Tomé-Açú também foi encontrado o subgrupo japonês embasando a questão das migrações e os subgrupos virais relacionados¹⁴. Uma outra

perspectiva do HTLV-1 constatada é a pequena taxa de mutação que o vírus sofre, inclusive variando muito pouco de sua forma ativa sintomática para as cepas assintomáticas, demonstrando que não existe diferença que justifique a manifestação do vírus^{13,14}. Os resultados distintos encontrados na eficácia dos diversos medicamentos utilizados para o tratamento da PET poderiam ser explicados, em tese, pela questão das migrações e miscigenação.

Também foi possível avaliar o estudo que comparou, a partir da estimulação vestibular galvânica, a função da medula espinhal em indivíduos infectados com o vírus HTLV-1 desde o estado assintomático até a mielopatia associada ao HTLV-1. Concluiu-se que, quanto pior a resposta do potencial miogênico evocado vestibular desencadeada por estimulação vestibular galvânica, mais gravidade possui a mielopatia. A alteração do VEMP galvânico seguiu um padrão de alteração e pode ser marcador prognóstico de progressão do portador assintomático do HTLV-1 para a HAM¹⁶. Em concordância, constatou-se a importância do VEMP no diagnóstico subclínico de mielopatias motoras, assim como possui um valor prognóstico e de definição do nível de comprometimento medular¹⁷. As alterações encontradas a partir do VEMP galvânico, poderiam ser utilizadas para o acompanhamento da resposta terapêutica dos pacientes submetidos aos diversos tratamentos medicamentosos.

Ainda sobre as opções terapêuticas relacionadas aos resultados apontados no estudo sobre avaliação do uso de prosultiamina oral em pacientes com bexiga hiperativa

acompanhada de mielopatia associada ao HAM/PET, concluiu-se que o medicamento é seguro e eficaz para a mielopatia associada ao HTLV-1 (MAH)¹⁸. Em paralelo, não há estudos comparativos acerca da droga utilizada, entretanto, foi visto melhora no controle urinário e aumento na força dos músculos em membros inferiores (MMII), sobretudo em mulheres, através do uso de danazol¹⁹.

CONCLUSÃO

De forma geral, a paraparesia espástica tropical (PET) associada ao vírus HTLV-1, trata-se de uma doença crônica viral e imunomediada que acomete a medula espinhal no qual cursa com uma progressão lenta.

Em relação às opções terapêuticas, não há um tratamento específico e que seja totalmente eficaz, embora existam possibilidades promissoras como o Hu-Mik beta 1, no entanto seu nível de evidência ainda é baixo. Em contrapartida, há fármacos como o uso de Mogamulizumab no qual mostrou-se eficaz, pois apresentou melhor resultado devido propiciar redução dos biomarcadores inflamatórios e menor toxicidade. Além disso, para que haja um melhor controle na progressão da doença, é importante associar a outros fármacos devido aos sintomas por este causado, como o uso de prosultiamina para redução da carga viral e melhora da disfunção motora e urinárias bem como o uso de glicocorticoide e relaxantes musculares no tratamento sintomático.

Dessa forma, faz-se necessário, num futuro próximo, a realização de mais estudos acerca das opções terapêuticas e de suas respectivas respostas na faixa etária adulta, a fim de se obter um maior controle desta patologia.

REFERÊNCIAS

1. Champs APS, Passos VMA, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JGR. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43:668-72. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000600013>
2. Lannes P, Neves MAO, Machado DCD, Miana LC, Silva JG, Bastos VHV. Paraparesia Espástica Tropical - Mielopatia associada ao vírus HTLV- I: possíveis estratégias cinesioterapêuticas para a melhora dos padrões de marcha em portadores sintomáticos. *Rev Neurocienc* 2006;14:153-60. <https://doi.org/10.34024/rnc.2006.v14.8752>
3. Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. *N Engl J Med* 2018;378:529-38. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1704827>
4. Araújo APQC, Fontenelle LMC, Pádua PAB, Maia Filho HS, Araújo AQC. Juvenile Human T Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy. *Clin Infect Dis* 2002;35:201-4. <https://doi.org/10.1086/341251>
5. Yamashiro J. Eficácia dos medicamentos imunomoduladores no tratamento da mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP): revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2014. <http://doi.org/10.11606/D.5.2014.tde-02062014-114612>
6. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter* 2007;11:83-9. <http://doi.org/10.1590/S1413-35552007000100013>
7. Nascimento AG, Cardoso EA, Gonçalves EBS, Araujo MV, Muniz AMS. Estratégias fisioterapêuticas no tratamento da paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH). *Rev Fis Ser* 2010;5:164-8. https://www.researchgate.net/profile/Victor-Hugo-Bastos/publication/279448573_A_influencia_da_estabilizacao_segmen_tar_vertebral_no_tratamento_da_lombalgia_por_disfuncao_postural_em_flexao/links/5592e88908ae1e9cb4298273/A-influencia-da-estabilizacao-segmentar-vertebral-no-tratamento-da-lombalgia-por-disfuncao-postural-em-flexao.pdf#page=28
8. Enose-Akahata Y, Oh U, Ohayon J, Billieux BJ, Massoud R, Bryant BR, et al. Clinical trial of a humanized anti-IL-2/IL-15 receptor β chain in HAM/TSP. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1383-94. <http://doi.org/10.1002/acn3.50820>

- 9.Santos SMB. Modulação da Resposta Imune em Indivíduos Infectados pelo HTLV- I e Expressão de Doença (Tese). Salvador: Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde; 2005. <http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/20097>
- 10.Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1531-46. <http://doi.org/10.1586/1744666X.2014.966690>
- 11.Thüroff JW, Bunke B, Ebner A, Faber P, De Geeter P, Hannappel J, *et al.* Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 1991;145:813-6; discussion 816-7. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)38459-8](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38459-8)
- 12.Croda MG, de Oliveira AC, Vergara MP, Bonasser F, Smid J, Duarte AJ, Casseb J. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci* 2008;269:133-7. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2008.01.004>
- 13.Nobre AFS, Almeida DS, Ferreira LC, Ferreira DL, Sousa Júnior EC, Viana MNSA, *et al.* Low genetic diversity of the Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV-1) in an endemic area of the Brazilian Amazon basin. *PLoS One* 2018;13:e0194184. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0194184>
- 14.Souza LA, Lopes IGL, Maia EL, Azevedo VN, Machado LFA, Ishak MOG, *et al.* Caracterização molecular do HTLV-1 em pacientes com paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 em Belém, Pará. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39:504-6. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822006000500017>
- 15.Amousa AER. Origem do HTLV-1aA no Brasil: Contribuição da população africana na introdução do vírus (tese). Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2018. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/27126>
- 16.Labanca L, Caporali JFM, Carvalho SAS, Lambertucci JR, Proietti ABFC, Romanelli LCF, *et al.* Vestibular-evoked myogenic potential triggered by galvanic vestibular stimulation may reveal subclinical alterations in human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *PLoS One* 2018;13:e0200536. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0200536>
- 17.Silva TR, Santos MAR, Resende LM, Labanca L, Caporali JFM, Sousa MR, *et al.* Aplicações dos potenciais evocados miogênicos vestibulares: revisão sistemática de literatura. *Audiol Commun Res* 2019;24:e2037. <http://doi.org/10.1590/2317-6431-2018-2037>
- 18.Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H. Prosultiamine for treatment of lower urinary tract dysfunction accompanied by human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Int J Urol* 2018;25:54-60. <http://doi.org/10.1111/iju.13468>
- 19.Melo A, Moura L, Meireles A, Costa G. Danazol a new perspective in the treatment of htlv-I associated myelopathy (preliminary report). *Arq. Neuropsiquiatr* 1992;50:402-3. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1992000300025>