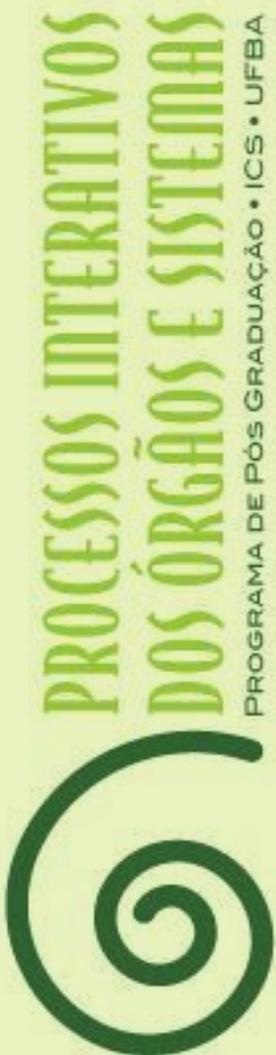


Matheus de Sales Santos



Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de indivíduos com paraparesia espástica tropical: um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controle-placebo

Salvador
2023

MATHEUS DE SALES SANTOS

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA NO
TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM PARAPARESIA ESPÁSTICA
TROPICAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-
CEGO E CONTROLE-PLACEBO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Nildo Manoel da Silva
Ribeiro

Salvador

2023

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Santos, Matheus de Sales

Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de indivíduos com paraparesia espástica tropical: um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controle-placebo./ Manuscrito]. Matheus de Sales Santos. Salvador, 2023.

144 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Nildo Manoel da Silva Ribeiro.

Tese (doutorado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2023.

1. Paraparesia espástica tropical. 2. Mielopatia associada ao HTLV-I. 3. Espasticidade muscular. Ribeiro, Nildo Manoel da Silva. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciência da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. III. Título

CDD – 616.8 21. ed.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Ciências da Saúde



PROCESSOS INTERATIVOS
DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO • ICIS • UFBA



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE TESE

MATHEUS DE SALES SANTOS

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS
COM PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL.

Salvador Bahia, 11 de dezembro de 2023

COMISSÃO EXAMINADORA:

PROF. DR. NILDO MANOEL DA SILVA RIBEIRO (EXAMINADOR INTERNO)

Silvana Blascovi

PROF.ª DRA. SILVANA MARIA BLASCOVI (EXAMINADORA EXTERNA)

PROF.ª DRA. KAREN VALADARES TRIPPO (EXAMINADORA INTERNA)

PROF.ª DRA HELENA FRANÇA CORREIA (EXAMINADORA INTERNA)

PROF. DR. MARCUS DE LEMOS FONSECA (EXAMINADOR EXTERNO)

PROF. DR. DANIEL DOMINGUEZ FERRAZ (EXAMINADOR INTERNO)

Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela – Salvador/BA – CEP 40.110-100

Tel.: (71) 3283-8959 – E-mail: ppgorgsistem@ufba.br

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades a mim ofertadas.

A meus pais, Lucy Mary e Izaqueu Novais, minha irmã Laysa e minha avó Celeste por todo amor, carinho, cuidado e apoio diário.

A meu amigo e orientador, Prof. Nildo Ribeiro, pela serenidade em todo o processo e pelas palavras de tranquilidade e afeto. Obrigado por sempre confiar em mim e acreditar em meu potencial.

Ao professor Ailton Melo por ter me confiado este estudo desde sua concepção, quando eu ainda cursava a graduação. Obrigado pelos ensinamentos e pelos encorajamentos frente às barreiras que surgiam, tornando o processo mais prático e leve.

A meus amigos do programa de pós-graduação, que trilharam juntos comigo, com muita união e companheirismo, em especial a Emmanuelle Sarraf, pela parceria em todo o processo acadêmico.

Aos membros do Núcleo de Ensino e Pesquisa em Neurociências (NUPEN) pelo apoio na construção deste estudo e, principalmente, aos alunos de iniciação científica que participaram ativamente de todo processo, em especial a Giselle Scaldaferrri, Matheus Almeida, Catarina Araújo, Victoria Signorelli, Gildênia Moreira, Gustavo Tito e Vitor Melo. Sem vocês, nada disso teria acontecido.

Agradeço imensamente aos pacientes que se entregaram a esse trabalho e confiaram em nós, especialmente a associação HTLVida. Vocês sempre serão nossa maior fonte de inspiração e luta.

A todos que participaram de alguma forma deste trabalho, muito obrigado!

Santos MS. Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento de indivíduos com paraparesia espástica tropical: um ensaio clínico randomizado duplo-cego e controle-placebo. Tese [Doutorado] Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2023.

RESUMO

Introdução – A mielopatia associada ao HTLV-1, ou paraparesia espástica tropical (MAH/PET), é uma doença progressiva e incapacitante. A espasticidade é um dos principais sintomas, e o tratamento se concentra nas drogas antiespásticas e em programas de reabilitação. A toxina botulínica tipo A (TBA) é uma intervenção consolidada no tratamento da espasticidade, embora haja escassez de estudos em pessoas com MAH/PET. **Objetivo** – Avaliar a eficácia e a segurança da TBA no tratamento de pessoas com MAH/PET. **Métodos** – Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e controle-placebo, realizado com indivíduos maiores de 18 anos, diagnosticados com MAH/PET, que não tinham feito uso de TBA para tratamento de espasticidade. Os desfechos primários – espasticidade (escala de Ashworth modificada – EMA) e segurança (efeitos adversos), e os desfechos secundários – dor (mapa corporal de Michigan, MCM, e escala visual analógica – EVA), independência funcional motora (medida de independência funcional motora), variáveis espaço-temporais da marcha (teste de caminhada de 10 metros, TC10m), mobilidade funcional (*timed up and go test*, TUG), desempenho no sentar e levantar (teste de sentar e levantar de 5 repetições, TSL5R), funcionalidade (*World Health Organization Disability Assessment 2.0*, WHODAS 2.0) e qualidade de vida (*Short Form Health Survey 36 itens*, SF-36) – foram avaliados antes e três meses após a intervenção. Os participantes foram randomizados nos grupos TBA e controle-placebo (soro fisiológico), sendo estratificados de acordo com a capacidade de deambulação. O avaliador, o neurologista e os participantes não souberam a que grupo pertenciam. **Resultados** – Dois artigos científicos foram construídos. No total, 36 participantes foram analisados, com idade média de 59 (DP 14) anos, e tempo de doença médio de 11 (DP 5) anos. No primeiro estudo, no grupo TBA, houve diferença nos domínios aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e saúde mental da SF-36, e no domínio mobilidade da WHODAS. No grupo controle-placebo, houve diferença no domínio mobilidade da WHODAS e no domínio dor da SF-36. Na análise intergrupo, houve diferença no domínio estado geral de saúde da SF-36. Não houve diferença na frequência dos efeitos adversos. No segundo estudo, não houve diferença intra e intergrupo em EMA, velocidade e cadência da marcha, tamanho do passo, TUG e no TSL5R. **Conclusão** – A TBA é segura para pessoas com MAH/PET, embora a primeira dose de TBA não fosse eficaz no tratamento de pessoas com MAH/PET após três meses de intervenção. Sugere-se que os próximos estudos identifiquem perfis de pessoas com MAH/PET respondentes à TBA e determinem métodos mais específicos de prescrição terapêutica da TBA para essa população.

Palavras-chave: Paraparesia espástica tropical; Mielopatia associada ao HTLV-I; Espasticidade muscular.

Santos MS. Efficacy and safety of botulinum toxin in the treatment individuals with tropical spastic paraparesis: a placebo-control double-blind randomized clinical trial. Thesis [PhD] Post-Graduation Program in Interactive Processes of Organs and Systems, Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2023.

ABSTRACT

Introduction: Myelopathy associated to HTLV-1/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a progressive and disabling disease. Spasticity is one of the main symptoms, in which treatment focuses on antispastic drugs and rehabilitation programs. Botulinum toxin type A (BTA) is a consolidated intervention in the treatment of spasticity. However, there is a lack of studies on people with HAM/TSP. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of BTA in the treatment of people with HAM/TSP. **Methods:** Randomized, controlled, double-blind and placebo-controlled clinical trial, composed of individuals over 18 years old, diagnosed with HAM/TSP, who had not used BTA to treat spasticity. The primary outcomes were spasticity (modified Ashworth scale – MAS) and safety (adverse effects), and the secondary outcomes were pain (Michigan Body Map – MBM; and Visual Analogue Scale – VAS), functional motor independence (Motor Functional Independence Measure), spatial-temporal walk variables (10 meter walk test – 10mWT), functional mobility (Timed up and go test – TUG), performance in the sitting/standing (5-repetition sit/stand test – FTSST), functionality (World Health Organization Disability Assessment 2.0 – WHODAS 2.0) and quality of life (Short Form Health Survey 36 items – SF-36) were assessed before and 3 months after intervention. Participants were randomized into groups: BTA and placebo control (saline), stratified according to their ability to walk. The evaluator, neurologist and participants did not know which group they belonged to. **Results:** Two scientific articles were constructed. In total, 36 participants were analyzed, with a mean age of 59 (PD 14) years, and an average disease duration of 11 (PD 5) years. In the first study, in the BTA group, there was a difference in the physical aspects, pain, general health and mental health domains of the SF-36, and in the mobility domain of the WHODAS. In the placebo-control group, there was a difference in the mobility domain of the WHODAS, and in the pain domain of the SF-36. In the intergroup analysis, there was a difference in the general health status domain of the SF-36. There was no difference in the frequency of adverse effects. In the second study, there were no intra and intergroup differences in MAS, walk speed and cadence, step size, TUG and FTSST. **Conclusion:** BTA is safe for people with HAM/TSP. However, the first dose of BTA was not effective in treating people with HAM/TSP after 3 months of intervention. It is suggested that future studies identify profiles of people with HAM/TSP responding to BTA and determine more specific methods of therapeutic prescription of BTA for this population.

Keywords: Tropical Spastic Paraparesis; HTLV-I Associated Myelopathy; Muscle Spasticity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição da soroprevalência do HTLV-I no mundo.	18
Figura 2	Representação gráfica da prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes estados do Brasil.	19
Figura 3	Modelo proposto da imunopatologia no MAH/PET.....	25
Figura 4	Distribuição longitudinal das lesões inflamatórias na MAH/PET.....	26
Figura 5	Amostras da medula espinhal no nível C6 em casos de autópsia na MAH/PET (A) e na ATL (B) na coloração de hematoxilina e eosina. Erro! Indicador não definido.	
Figura 6	Esquema de vascularização da medula espinhal. Duas artérias espinhais posteriores e uma artéria espinhal anterior suprem o fluxo sanguíneo. A área sombreada é a área da bacia hidrográfica terminal entre as três artérias.....	27
Figura 7	Fases da marcha em pessoas com MAH/PET.....	30
Figura 8	Pontos anatômicos para avaliação dos ângulos cinemáticos em uma pessoa com MAH/PET.....	31
Figura 9	Pacientes com MAH/PET utilizando o Nintendo Wii® Balance Board como recurso terapêutico para treino do equilíbrio	34
Figura 10	Fluxograma de recrutamento dos participantes baseado no CONSORT.....	54
Figura 11	Fluxograma de recrutamento dos participantes baseado no CONSORT.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos com MAH/PET (n=36).	56
Tabela 2	Comparação dos desfechos basais dos indivíduos com MAH/PET (n = 40) ..	57
Tabela 3	Comparação intra e intergrupo dos participantes com MAH/PET (n = 36). ...	58
Tabela 4	Comparação das frequências de efeitos adversos entre os grupos dos participantes com MAH/PET (n = 36).	59
Tabela 5	Análise de subgrupo dos participantes com EMA ≥ 2 (n = 22).....	60
Tabela 6	Características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos com MAH/PET (n = 27).....	73
Tabela 7	<i>Baseline</i> dos indivíduos com MAH/PET (n = 27).....	74
Tabela 8	Comparação intra e intergrupo da escala modificada de Ashworth dos participantes com MAH/PET (n = 36).	75
Tabela 9	Comparação intra e intergrupo das variáveis de marcha, mobilidade e sentar e levantar dos participantes com MAH/PET (n = 36).....	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios classificatórios do diagnóstico da MAH/PET	23
Quadro 2	Critérios classificatórios de atividade da MAH/PET	28
Quadro 3	Sumário adaptado do <i>round 2</i> do painel de recomendações	3737

LISTA DE SIGLAS

APFMN	Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto
AVC	Acidente vascular cerebral
AVD	Atividades de vida diária
COM-HUPES	Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
DP	Desvio padrão
EDMO	Escala de disfunção motora de Osame
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EMA	Escala modificada de Ashworth
EMG	Eletromiografia
ERR	Excesso de risco relativo
EVA	Escala visual analógica
GCP	Grupo controle-placebo
GM	Grupo muscular
GTBA	Grupo toxina botulínica tipo A
HTLV-I	Vírus linfotrópico de células T humanas de tipo I
IFN	Interferon
IQ	Intervalo interquartilico
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LCR-CVCL	Quimiocina CXCL10 (LCR-CXCL10 no líquido cefalorraquidiano)
LCR-N	Concentração de neopterinina no líquido cefalorraquidiano
LTA	Linfoma, leucemia da célula T adulta

MAH	Mielopatia associada ao HTLV-I
MAH/PET	Mielopatia associada ao HTLV-I, paraparesia espástica tropical
MCM	Mapa corporal de Michigan
MIF	Medida de independência funcional motora
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PET	Paraparesia espástica tropical
QLD	Quantidade de locais dolorosos
QV	Qualidade de vida
RR	Risco relativo
SF-36	<i>Short Form Health Survery</i>
SNC	Sistema nervoso central
TBA	Toxina botulínica tipo A
TC10m	Teste de caminhada de 10 metros
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TUG	<i>Timed up and go test</i>
TVP	Trombose venosa profunda
UFBA	Universidade Federal da Bahia
WB	<i>Western blotting</i>
WHODAS	<i>World Health Organization Disability Assessment</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS DE TIPO I	17
3.2 MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I/PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL	20
3.2.1 Manifestações clínicas	21
3.2.2 Critérios diagnósticos da doença	23
3.2.3 Mecanismo fisiopatológico	24
3.2.4 Critérios prognósticos e de progressão da doença	28
3.2.5 Incapacidades funcionais	29
3.2.6 Abordagens terapêuticas	32
3.3 TOXINA BOTULÍNICA	35
3.3.1 Prescrição terapêutica	36
3.3.2 Precauções e contraindicações	39
3.3.3 Eficácia da TBA em lesões medulares, mielopatias	40
3.3.4 Uso da TBA em pessoas com MAH/PET	41
4 MATERIAIS E MÉTODOS	42
4.1 DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO	42
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	42
4.3 PROCEDIMENTOS DE COLETA	43
4.4 PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO	43
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	44
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	45
4.7 FINANCIAMENTO	46
5 RESULTADOS	47
5.1 ARTIGO 1- Eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A em pessoas com paraparesia espástica tropical: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controle-placebo	47

5.1.1 Introdução.....	488
5.1.2 Materiais e métodos	49
5.1.3 Resultados	53
5.1.4 Discussão	61
5.1.5 Conclusão	65
5.2 ARTIGO 2- Eficácia da toxina botulínica em pessoas deambulantes com paraparesia espástica tropical: um estudo-piloto	66
5.2.1 Introdução.....	67
5.2.2 Materiais e métodos	68
5.2.3 Resultados	71
5.2.4 Discussão	76
5.2.5 Conclusão	78
6 DISCUSSÃO GERAL	80
7 CONCLUSÃO GERAL	84
REFERÊNCIAS	85
APÊNDICES	101
APÊNDICE I – Ficha de avaliação	101
APÊNDICE II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	102
APÊNDICE III – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	107
ANEXOS	118
ANEXO A – Escala Modificada de Ashworth.....	118
ANEXO B – Medida de Independência Funcional	119
ANEXO C – Mapa Corporal de Michigan.....	120
ANEXO D – Escala Visual Analógica.....	121
ANEXO E – World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0	122
ANEXO F – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36.....	133
ANEXO G – Outras produções.....	137

1 INTRODUÇÃO

No mundo, aproximadamente 5 a 10 milhões de pessoas são infectadas pelo vírus linfotrófico de células T humanas de tipo I (HTLV-I)¹. Apesar de ser uma infecção majoritariamente assintomática, após alguns anos ou décadas, o indivíduo pode desenvolver doenças graves². A mielopatia associada ao HTLV-I, paraparesia espástica tropical (MAH/PET), é sua principal manifestação neurológica³, presente em 2% dos indivíduos infectados pelo HTLV-I em áreas endêmicas⁴. Além de estar entre as principais causas de mielopatia não traumáticas⁵, a MAH/PET é uma doença incapacitante de lenta progressão⁶. Dentre suas manifestações clínicas, a presença de lombalgia, incontinência urinária e fraqueza muscular são comuns⁷, sendo a espasticidade em membros inferiores um dos principais sintomas decorrentes da doença⁸.

A espasticidade é caracterizada pela presença de hipertonia velocidade dependente na forma de uma resistência ao movimento externo rápido, como resultante de uma lesão no neurônio motor superior⁹. A depender do local e da gravidade, ela pode limitar a mobilidade e reduzir a qualidade de vida das pessoas^{10,11}. Na MAH/PET, a espasticidade se apresenta mais frequentemente de forma simétrica entre os membros inferiores, principalmente nos músculos plantiflexores, extensores e flexores de joelho e adutores de quadril¹². Dentre o arsenal terapêutico contra a espasticidade, o baclofeno constitui um potente antiespástico¹³. Porém, como o baclofeno, não possui ação seletiva para o miótomo desejado, sendo de administração sistêmica, geralmente associado a efeitos adversos, como sonolência e náuseas¹⁴, uma alternativa para o tratamento da espasticidade causada pelo HTLV-1 seria o uso da toxina botulínica do tipo A (TBA).

A TBA é uma endotoxina bacteriana produzida por *Clostridium botulinum*. Sua ação se dá na junção neuromuscular, ao inibir a liberação pré-sináptica de acetilcolina, bloqueando a contração muscular. Trata-se de uma injeção no músculo espástico, em que a seleção do músculo-alvo e a dose da TBA são determinadas pelo grau de espasticidade e de alteração da função do indivíduo, com duração de efeito de dois a quatro meses. A TBA é fortemente consolidada no tratamento da espasticidade¹⁵, com indicações para seu uso em pessoas com lesão medular¹⁶⁻¹⁸.

O tratamento específico para o combate à carga viral de HTLV-1 não se mostra eficiente na redução da progressão da doença e dos sintomas dos pacientes com MAH/PET

^{4,19}. O manejo clínico é sintomático para esses indivíduos e se concentra nas drogas antiespásticas, em medicamentos para bexiga neurogênica, laxantes e programas de reabilitação em fisioterapia²⁰. A TBA também é recomendada quando há espasticidade difusa e quando a fisioterapia e o uso de drogas orais não são suficientes¹⁸, respostas comuns em pessoas com MAH/PET. Além disso, uma revisão sistemática mostrou que a TBA é segura e eficaz no tratamento de pessoas com paraparesia espástica²¹, embora não fossem encontrados estudos com o uso da TBA na MAH/PET. Considerando o caráter difuso da espasticidade em pessoas com MAH/PET, associado aos potenciais efeitos da TBA e à escassez de estudos específicos nessa população, o objetivo do presente estudo é investigar a eficácia e a segurança da TBA no tratamento de pessoas com MAH/PET.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a eficácia e a segurança da TBA no tratamento de pessoas com MAH/PET.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o risco de efeitos adversos após o uso da TBA em pessoas com MAH/PET.
- Verificar se a TBA é eficaz na melhora de espasticidade, dor, independência funcional motora, funcionalidade e qualidade de vida de pessoas com MAH/PET.
- Verificar se a TBA é eficaz na melhora das variáveis espaço-temporais da marcha, da mobilidade funcional bem como de sentar e levantar de pessoas deambulantes com MAH/PET.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS DE TIPO I

O HTLV-I foi o primeiro retrovírus identificado em humanos²², visto nas células sanguíneas de indivíduos afro-americanos que sofriam de um linfoma cutâneo. Porém foi constatado que o linfoma cutâneo era, na verdade, linfoma ou leucemia da célula T adulta (LTA), descrita em 1977 no Japão. Japoneses e americanos, então, reconheceram que ambos os vírus eram o mesmo, sendo chamado de HTLV-I²³. Em seguida, o HTLV do tipo 2 foi descoberto, associado à leucemia de células pilosas, sem associação com outras manifestações clínicas²⁴. Posteriormente, foi descrita a existência do HTLV do tipo 3 e 4, em algumas regiões específicas da África central^{25,26}.

O HTLV-I faz parte da família *Retroviridae*, da subfamília *Orthoretrovirinae*, dos genes *Deltaretrovirus*. Até o momento, são conhecidos seis subtipos moleculares do HTLV-I (a, b, c, d, e, f), e sua distribuição no mundo está relacionada com a movimentação migratória entre os continentes ao longo dos anos^{27,28}. O HTLV, preferencialmente, infecta linfócitos T CD4+, embora possa ter como reservatórios linfócitos T CD8+, células B, macrófagos e células dendríticas^{20,29}. O mecanismo patogênico pelo qual ocorre a infecção da célula T pelo HTLV-I ainda não está muito claro, porém se sabe que o perfil genético do hospedeiro pode determinar a resposta imunológica ao vírus^{30,31}. Foi visto que STAT1, TAP1 e PSMB8, envolvidos na resposta imune, são genes importantes na patogênese da MAH/PET³². Além disso, alguns biomarcadores estão envolvidos no desenvolvimento de doenças associadas, como a carga proviral do HTLV-I, a *HTLV-1 basic leucine zipper factor* e algumas citotoxinas inflamatórias³¹.

Sua transmissão pode ocorrer por via da relação sexual, por materiais com sangue contaminado com linfócitos infectados ou de mãe para filho, através da amamentação prolongada por mais de seis meses²³. No entanto, é necessária uma exposição contínua do vírus ao hospedeiro para a transmissão ocorrer, independentemente de a transmissão ter sido vertical ou horizontal. Portanto, a transmissão familiar é mais comum, visto que o hospedeiro é exposto ao vírus com mais frequência³³. No entanto, existem grupos de pessoas com maior vulnerabilidade de contaminação do HTLV-I. São eles³⁴:

- Usuários de drogas endovenosas.
- Profissionais do sexo.
- Homens que fazem sexo com homens.
- Receptores de transfusão sanguínea antes de 1993.
- Parceiros sexuais de portadores de HTLV-1.
- Povos indígenas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ainda há lacunas importantes na epidemiologia da infecção pelo HTLV-I, tornando difícil a compreensão de suas implicações públicas. A escassez de dados epidemiológicos em países populosos e a concentração de informações provenientes de países conhecidamente endêmicos tornam as estimativas subestimadas⁴. O último levantamento epidemiológico mostrou que, no mundo, aproximadamente 5 a 10 milhões de pessoas são infectadas pelo HTLV-I¹, com prevalência concentrada geograficamente em algumas regiões⁴ (Figura 1). As principais áreas endêmicas se localizam no sudoeste do Japão, no Caribe, na África intertropical, na Austrália central e em focos da América do Sul, incluindo o Brasil. Nessas áreas, a soroprevalência total é estimada em 1 a 2%, podendo chegar de 20 a 40% em pessoas com mais de 50 anos ou em grupos específicos^{20,35}.

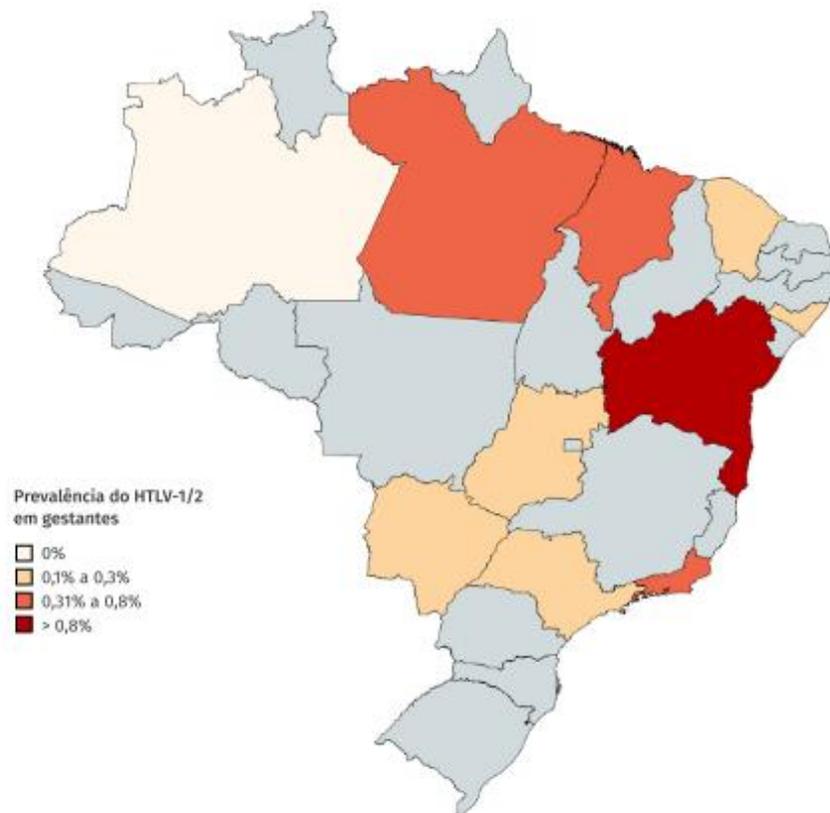
Figura 1 – Distribuição da soroprevalência do HTLV-I no mundo.



Fonte: WHO⁴ (2021)

Acredita-se que o Brasil seja um dos países com maior número de casos de pessoas infectadas pelo HTLV-I no mundo. Estima-se que 800 mil brasileiros são soropositivos, com prevalência total acima de 1%, sendo mais comum em mulheres negras ou pardas, com menor escolaridade, aumentando com a idade^{34,36}. Em estudos com banco de doadores de sangue, a prevalência de HTLV-I variou de 0,03% a 0,48%, com taxas maiores na região Nordeste e Norte^{34,37}. Em gestantes, a prevalência é maior do que em doadores de sangue, também com uma frequência expressiva na Bahia (Figura 2)^{34,38}. Salvador é a cidade considerada o epicentro da infecção do HTLV-I, com a maior soroprevalência do país^{36,37}. A transmissão do HTLV-I em Salvador ocorre, predominantemente, de forma horizontal, via contato sexual, devido à alta associação com a infecção da sífilis e a prevalência maior em adultos do que em crianças e adolescentes³⁹.

Figura 2 – Representação gráfica da prevalência da infecção por HTLV-1/2 em gestantes em diferentes estados do Brasil.



Fonte: Boletim epidemiológico, Ministério da Saúde³⁴ (2020).

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-I é feito principalmente por meio de testes sorológicos para a detecção de anticorpos direcionados especificamente contra diferentes antígenos do HTLV- I. O *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) é utilizado como teste de triagem, sendo posteriormente confirmado por meio do teste *western blotting* (WB), ou pelo teste *polymerase chain reaction* (PCR). Outros métodos avançados de diagnóstico mais fáceis e acessíveis estão sendo desenvolvidos, tais como sistemas de microfluidos, biossensores, e serão recomendados no futuro⁴⁰.

Apesar de a infecção pelo HTLV-I ser majoritariamente assintomática, após alguns anos ou décadas, o indivíduo pode desenvolver doenças inflamatórias e malignas, como a mielopatia associada ao HTLV-I, paraparesia espástica tropical (MAH/PET) e a LTA². Outras doenças estão sendo correlacionadas com a infecção do HTLV-I nos últimos anos, tais como dermatites infecciosas, infecções renais e de bexiga, polimiosites, artropatias, polineuropatias, fibromialgia, escabiose, alveolite linfocitária, tuberculose, pneumonias, asma, hanseníase, tireoidite, estrogiloidíase, síndrome de Sjögren e uveítes^{41,42}. A incidência de manifestações clínicas aumenta com a idade, sendo a carga proviral um preditor do desenvolvimento de doenças. Mais de 4% das células mononucleares sanguíneas periféricas infectadas aumentam o risco de exibir tais doenças⁴³.

Drogas específicas anti-HTLV-I não foram desenvolvidas ainda. O tratamento é feito apenas em pacientes sintomáticos, mesmo que indivíduos assintomáticos possuam alto risco de desenvolver alguma doença associada⁴⁴. Vacinas profiláticas antirretrovirais desenvolvidas contra o vírus da imunodeficiência humana foram testadas para o HTLV-I, sem sucesso. Portanto, estratégias terapêuticas para o controle do HTLV-I em áreas endêmicas ainda são limitadas⁴³. A recomendação atual para o manejo de pessoas infectadas pelo HTLV-I assintomáticas é o acompanhamento longitudinal de possíveis manifestações das doenças associadas⁴.

3.2 MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I/ PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL

Por volta dos anos 1960, uma “neuropatia jamaicana” foi descrita, em um grupo de jamaicanos, como uma mielopatia torácica crônica de etiologia incerta, sendo, mais tarde, chamada de paraparesia espástica tropical (PET) pela sua restrição geográfica⁴⁵. No Japão, no mesmo período, uma mielopatia crônica semelhante foi descrita, associada à presença de anti-

HTLV-I no fluido cerebrospinal, chamada de mielopatia associada ao HTLV-I (MAH)⁴⁶. A *posteriori*, foram reconhecidas como a mesma doença, sendo determinada por um consenso do grupo científico de infecções pelo HTLV-I da OMS como mielopatia associada ao HTLV-I, paraparesia espástica tropical (MAH/PET)⁴⁷.

A MAH/PET é a principal manifestação neurológica da infecção pelo HTLV-I^{3,48}. O risco de desenvolver MAH/PET dentre os portadores de HTLV-I varia de 0,25% a 3% em áreas endêmicas^{20,49,50}, e depende de determinantes genéticos da resposta imune do hospedeiro, diferindo entre os grupos étnicos e subgrupos de HTLV-I⁵¹.

No Brasil, a incidência é de 5,3 casos de MAH/PET a cada mil casos de HTLV-I soropositivo por ano, sendo mais prevalente em mulheres entre 40 e 50 anos⁵². Trata-se de uma importante causa de mielopatia, a quarta causa mais frequente de mielopatias não traumáticas⁵. A prevalência do MAH/PET é subestimada, pois seus sinais e sintomas podem se assemelhar aos de outras etiologias e, em muitas localidades, há dificuldade de acesso a testes laboratoriais de confirmação do HTLV-I²⁰.

3.2.1 Manifestações clínicas

Dentre as manifestações clínicas da MAH/PET, as principais, inicialmente, são a presença de lombalgia, disfunções de bexiga e intestino, fraqueza muscular e espasticidade nos membros inferiores, acompanhadas de disfunção sexual, limitações na marcha e quedas recorrentes. Distúrbios sensoriais também podem surgir, como parestesia geralmente leve nos pés e nas mãos. Outros sintomas menos comuns são disfunções óticas, como neurite e atrofia ótica, e sinais cerebelares^{7,53-55}.

A presença de fraqueza muscular associada à espasticidade nos membros inferiores se apresenta como um dos principais sintomas decorrentes da MAH/PET⁸, sendo um importante critério diagnóstico. A fraqueza muscular se manifesta mais intensamente nos músculos proximais dos membros inferiores, de forma simétrica na maioria dos casos^{56,57}. Já a espasticidade se apresenta mais frequentemente com intensidade leve, também de forma simétrica entre os membros inferiores, sendo mais frequente nos músculos plantiflexores, extensores e flexores de joelho e adutores de quadril^{12,56}.

Há uma alta prevalência de dor crônica nas pessoas com MAH/PET^{58,59}. O local de dor mais frequente é na região lombar, seguido dos membros inferiores⁵⁹. A dor do tipo

neuropática é a mais comum^{58,59}, com intensidade variando de leve a moderada⁵⁹, causando mais incapacidades funcionais do que naqueles com dor nociceptiva ou sem dor⁵⁹. Além disso, pessoas com MAH/PET com maior tempo de doença apresentam dor crônica com mais frequência⁵⁹, associada a maiores graus de interferência da dor no humor (ansiedade e depressão), na mobilidade e no trabalho⁶⁰. Há também um impacto da dor na qualidade de vida dessas pessoas⁵⁹, principalmente com redução nos aspectos gerais de saúde, aspectos emocionais e de vitalidade proporcionais à intensidade da dor⁶⁰.

Nas pessoas com MAH/PET, disfunções urinárias constituem um dos principais sintomas iniciais da doença, surgindo, em muitos casos, antes das manifestações motoras. A idade de início dos sintomas da MAH/PET está associada com a manifestação das disfunções urinárias, pois aquelas pessoas que apresentam o início dos sintomas da doença mais precocemente desenvolverão disfunções miccionais mais tardiamente⁶¹. Os sintomas urinários mais comuns são noctúria, perda de urina involuntária, urgência, disúria e aumento da frequência urinária⁶². A urgência, a perda urinária e a noctúria geralmente ocorrem nas fases iniciais, seguidas de disúria, e disfunção de esvaziamento nas fases mais tardias da doença, sendo necessária a realização de cateterismo vesical intermitente^{62,63}. A incontinência urinária é o sintoma vesical mais incapacitante⁶⁴. Ocorre como consequência da hiperatividade do detrusor, hipermobilidade do colo vesical ou por insuficiência esfinteriana⁶², impactando principalmente a sexualidade e a qualidade de vida, sobretudo nas AVD, na vida social e nos fatores emocionais⁶⁴.

As disfunções sexuais são comuns nesses perfis de pacientes; os homens apresentam disfunção erétil e mulheres relatam insatisfação, anorgasmia e ausência de lubrificação no ato sexual^{65,66}. Nas mulheres, a incontinência urinária é o fator mais impactante na função sexual. Elas relatam que a ocorrência da perda de urina durante a relação sexual gera, conseqüentemente, experiências ruins, o que as leva a evitar o ato sexual⁶⁴. Nos homens com MAH/PET, a disfunção erétil é comum, e sua prevalência está associada ao grau de incapacidade neurológica e à presença de bexiga hiperativa^{66,67}. A fisiopatologia da disfunção erétil na MAH/PET não está esclarecida, porém há uma hipótese de que essa manifestação clínica faz parte da síndrome autonômica decorrente da infecção viral, pois foi vista uma associação entre a carga viral e a presença da disfunção erétil⁶⁸.

3.2.2 Critérios diagnósticos da doença

O diagnóstico de MAH/PET é definido de acordo com os sintomas de mielopatia, achados sorológicos e (ou) detecção de DNA do HTLV-1, além de exclusão de outras doenças. Os principais critérios clínicos para o diagnóstico são ^{47,57}:

- Paraparesia espástica crônica de lenta progressão, com fraqueza muscular mais proximal em membros inferiores.
- Distúrbios urinários.
- Sintomas sensitivos, como formigamento, queimação e agulhada, lombalgia.
- Hiperreflexia em membros inferiores e superiores, clônus aquileu e respostas plantares extensoras.
- Outros sintomas neurológicos e não neurológicos que podem estar associados, como atrofia muscular, neuropatia periférica, uveítes, artropatias, síndrome de Sjögren, etc.

A MAH/PET pode ser diagnosticada de três formas, descritas no **Quadro 1** ⁵⁷.

Quadro 1 – Critérios classificatórios do diagnóstico da MAH/PET

Classificação	Critérios
Possível	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação clínica completa ou incompleta. • Presença de anticorpos HTLV-I no soro e (ou) líquido cefalorraquidiano (LCR), confirmados por WB e (ou) PCR positivo para HTLV-I no sangue e (ou) LCR. • Distúrbios que podem se assemelhar à MAH/PET não foram excluídos.
Provável	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia nos membros inferiores ou sinal de Babinski isolado, com ou sem sinais ou sintomas sensitivos sutis, ou bexiga neurogênica confirmada apenas por exames urodinâmicos. • Presença de anticorpos HTLV-I no soro e (ou) LCR confirmados

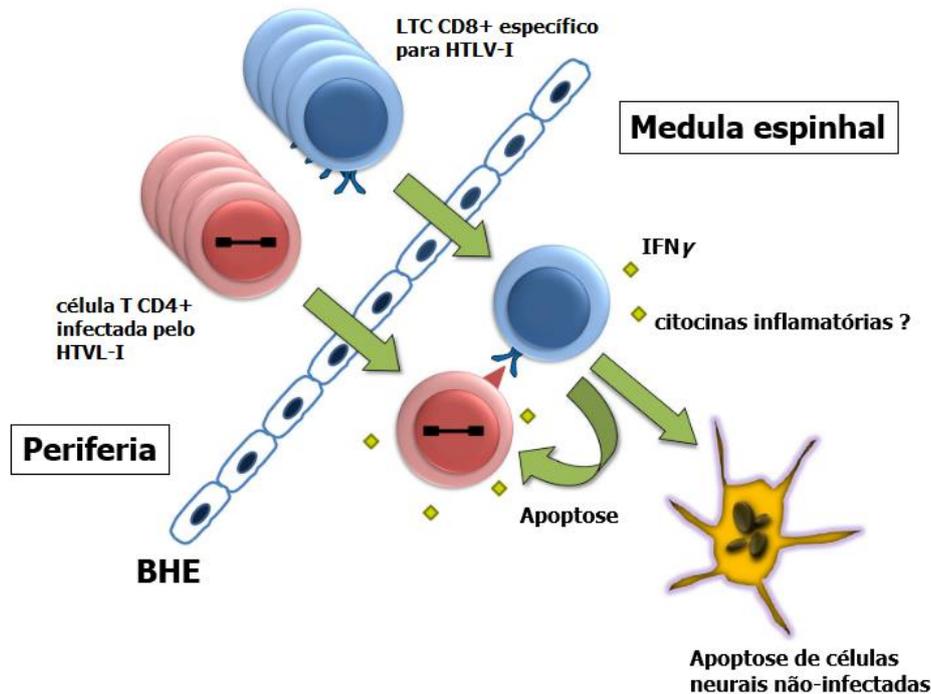
	<p>por Western blot e (ou) PCR positivo para HTLV-I no sangue e (ou) LCR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exclusão de outros distúrbios que podem se assemelhar a MAH/PET.
Definitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de paraparesia espástica progressiva e não remitente, com comprometimento da marcha percebida pelo indivíduo, podendo apresentar ou não sinais e sintomas sensitivos e esfinterianos urinários e anais. • Presença de anticorpos anti-HTLV-I confirmados pelo WB ou PCR. • Exclusão de outras desordens semelhantes.

Fonte: Adaptado de Castro-Costa et al. ⁵⁷ (2006)

3.2.3 Mecanismo fisiopatológico

Estudos histopatológicos mostram que processos inflamatórios crônicos, mediados por células T, que têm como alvo linfócitos infectados pelo HTLV-I, são os mecanismos patogênicos primários da MAH/PET. A progressão patológica segue duas fases: fase inicial inflamatória, composta por infiltração linfocítica perivascular na medula espinhal; e fase degenerativa, caracterizada pela atrofia anteroposterior da medula espinhal ².

Figura 3 – Modelo proposto da imunopatologia no MAH/PET.



Dano circundante. As células T CD4+ infectadas pelo HTLV-I proliferam na periferia e circulam em indivíduos infectados pelo HTLV-I. As células infectadas invadem o sistema nervoso central (SNC) através da barreira hematoencefálica (BTE) e expressam antígenos virais. Os linfócitos T citotóxicos (LTC) específicos do HTLV-I são ativados e expandidos na estimulação pelos antígenos do HTLV-I e se acumulam na medula espinhal. Os LTC reconhecem antígenos virais apresentados por moléculas de antígeno leucocitário humano classe I nas células T CD4+ infiltradas infectadas pelo HTLV-I, levando à secreção de citocinas pró-inflamatórias, como interferon- γ (IFN γ) e fator de necrose tumoral- α . A inflamação específica do HTLV-I mediada pela interação das células T CD4+ infectadas pelo HTLV-I com os LTC específicos do HTLV-I causa apoptose nas células neurais adjacentes (dano circundante) no SNC, resultando em destruição e degeneração do tecido.

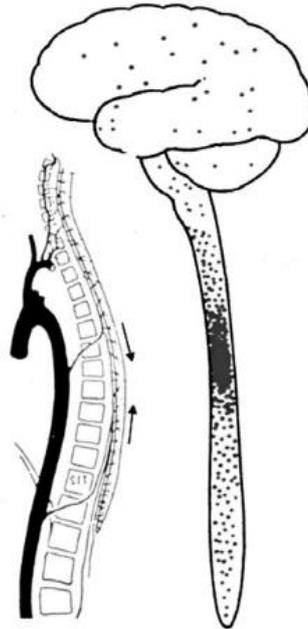
Fonte: Adaptado de Nozuma et al.⁶⁹ (2020).

Existem três teorias para explicar a fisiopatologia da MAH/PET, descritas por Höllsberg⁷⁰:

- Toxicidade direta: células T CD8+ citotóxicas específicas atravessam a barreira hematoencefálica para destruir células gliais infectadas pelo HTLV-I, liberando citotoxinas ou através de atividade citotóxica direta³¹.
- Autoimunidade: há uma reação autoimune cruzada entre antígenos virais e antígenos do sistema nervoso central (SNC), desencadeando uma resposta inflamatória autoimune e, conseqüentemente, lesão neural⁷⁰.

- Dano circundante (Figura 3): não há um dano direto ao SNC. As células T infectadas pelo HTLV-I infiltradas no tecido neural induzem a liberação de citocinas que são tóxicas às células gliais, causando danos neurais indiretos^{69,70}.

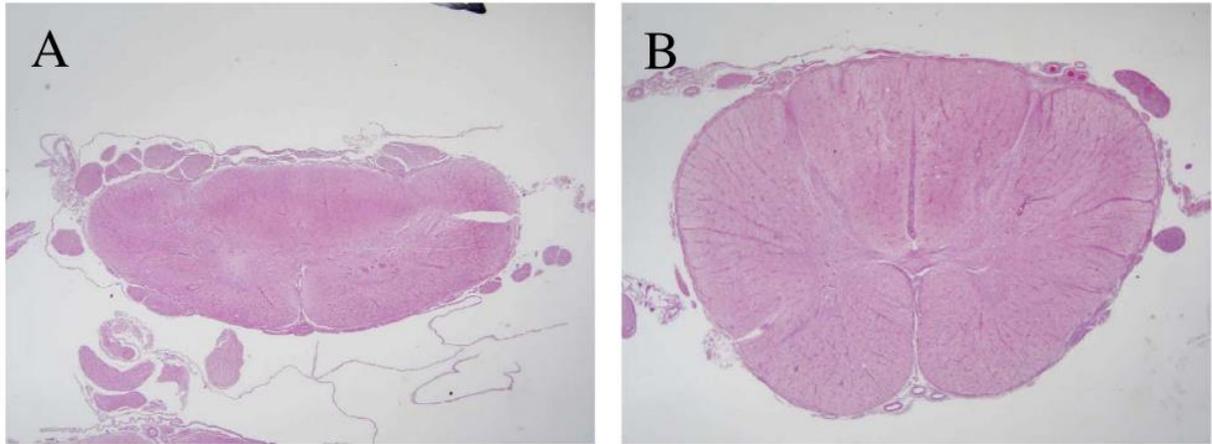
Figura 4 – Distribuição longitudinal das lesões inflamatórias na MAH/PET.



Fonte: Adaptado de Izumo⁷² (2010).

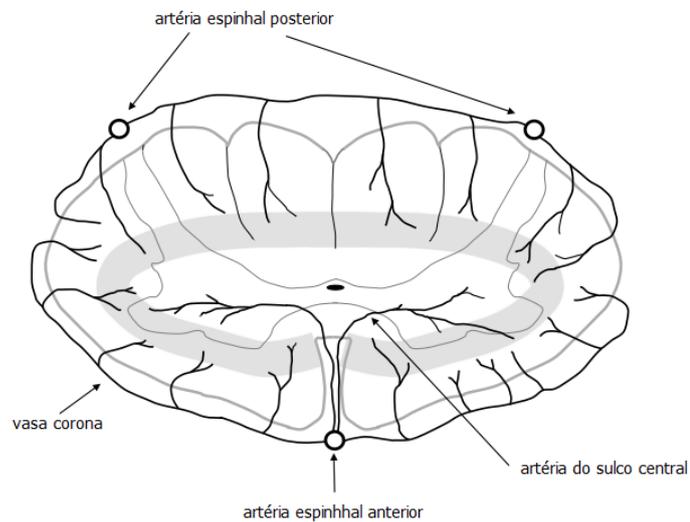
O processo inflamatório crônico decorrente da doença afeta, predominantemente, a medula torácica média até a inferior (Figura 4), com degeneração simétrica e difusa de mielina e axônios do trato corticoespinal lateral, espinocerebelar ou espinotalâmico da coluna lateral da medula^{71,72}. Como consequência, ocorre uma atrofia anteroposterior da medula espinhal (Figura 5), predominantemente na substância branca⁷³ e proeminente em áreas da medula espinhal, com fluxo sanguíneo lento⁷⁴. As colunas laterais da medula recebem o fluxo sanguíneo terminal das artérias espinais anteriores e posteriores (Figura 6), favorecendo as alterações patológicas da MAH/PET nessas áreas, o que é confirmado em exames de autópsia. Acredita-se que esse fluxo sanguíneo reduzido é uma das principais causa da atrofia anteroposterior da medula espinhal nos casos de MAH/PET⁷⁴.

Figura 5 – Amostras da medula espinhal no nível C6 em casos de autópsia na MAH/PET (A) e na ATL (B) na coloração de hematoxilina e eosina.



Fonte: Adaptado de Taniguchi et al. ⁷⁴ (2017)

Figura 6 – Esquema de vascularização da medula espinhal. Duas artérias espinhais posteriores e uma artéria espinhal anterior suprem o fluxo sanguíneo. A área sombreada é a área da bacia hidrográfica terminal entre as três artérias.



Fonte: Adaptado de Taniguchi et al. ⁷⁴ (2017).

3.2.4 Critérios prognósticos e de progressão da doença

Trata-se de uma doença incapacitante, de lenta progressão, que causa a morte de uma alta proporção de pacientes, em decorrência de suas complicações. Sato et al.⁷⁵ (2018) propuseram critérios de classificação de atividade da doença (Quadro 2), de acordo com a taxa de progressão das disfunções motoras após o início dos sintomas motores, medida por meio da escala de disfunção motora de Osame (EDMO) e pela concentração de neopterina (LCR-N) e quimiocina CXCL10 (LCR-CXCL10) no LCR, ambos biomarcadores fortemente correlacionados com a taxa de progressão da doença. Prates et al.⁷⁶ (2021) mostraram que o IFN- γ é um importante biomarcador de progressão da MAH/PET.

Quadro 2 – Critérios classificatórios de atividade da MAH/PET

Atividade da doença	Critérios
Alta	<ul style="list-style-type: none"> • Progressão rápida: EDMO ≥ 5 dentro de dois anos após o início dos sintomas motores. • LCR-N ≥ 44 pmol/mL. • LCR-CXCL10 ≥ 4400 pg/mL.
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Progressão lenta: não atende à definição de progressão rápida ou muito lenta. • LCR-N 6-43 pmol/mL. • LCR-CXCL10 320-4399 pg/mL.
Baixa	<ul style="list-style-type: none"> • Progressão muito lenta: EDMO ≤ 3 pelo menos de dez anos após o início dos sintomas motores. • LCR-N ≤ 5 pmol/mL. • LCR-CXCL10 < 320 pg/mL.

EDMO: escala de disfunção motora de Osame; LCR-CXCL10: concentração de quimiocina CXCL10 no líquido cefalorraquidiano; LCR-N: concentração de neopterina no líquido cefalorraquidiano.

Fonte: adaptado de Sato et al.⁷⁵ (2018)

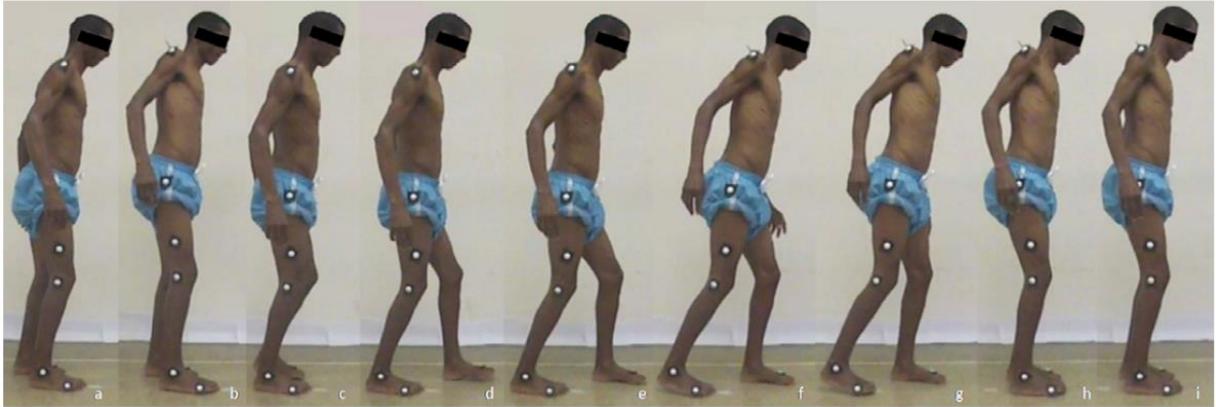
Sua progressão apresenta prognóstico ruim naqueles com idade de início da doença a partir de 50 anos, taxa de progressão precoce e nos que apresentam alta carga viral⁶. Há evidências iniciais mostrando que a carga viral está proporcionalmente associada com a intensidade da espasticidade nas pessoas com MAH/PET⁷⁷. Os indivíduos com rápida progressão na fase inicial da doença possuem um prognóstico ruim, provavelmente devido a diagnóstico tardio, tratamento inadequado e alta atividade da doença⁷⁵. É possível observar diferenças perceptíveis dentro de um período de 11 meses⁷⁸, com mudança no EDMO de + 0.2 cada ano e + 0.57 cada 4 anos⁷⁹. Apesar disso, existe uma variação individual de progressão da doença⁷⁸. Quando corretamente diagnosticados, em média, os indivíduos com MAH/PET morrem 15 anos mais cedo do que a expectativa de vida⁶.

3.2.5 Incapacidades funcionais

A maioria dos indivíduos com MAH/PET apresentam limitações nas atividades diárias⁶⁰. Demonstram uma dependência mínima na funcionalidade em geral, porém a mobilidade e o manejo de sintomas urinários estão entre os aspectos mais comprometidos de suas atividades de vida diária (AVD)^{80,81}. Nas tarefas que envolvem o autocuidado, a maioria das pessoas com MAH/PET são independentes, devido à preservação do membro superior⁸⁰. No entanto, atividades de transferências mais complexas, como se mover na cama, sentar e levantar, bem como subir e descer escadas estão limitadas, em muitos casos⁸¹.

A capacidade de deambular é uma das principais alterações características da MAH/PET, requisitando o uso de dispositivos auxiliares da marcha na maioria dos casos, tornando os indivíduos deambuladores apenas domiciliares⁷⁸, ou podendo progredir para o uso de cadeira de rodas⁵⁶. Há alterações importantes na biomecânica da marcha dessas pessoas^{82,83}, marcadas por uma redução nas características espaço-temporais da marcha, como velocidade, cadência e tamanho do passo, aumento no tempo da fase de apoio, redução das amplitudes de movimentos de flexão e extensão do quadril, joelho e tornozelo, e aumento da inclinação anterior do tronco e da base de suporte durante o ciclo da marcha^{82,83} (Figura 7). Essas alterações espaço-temporais estão associadas à presença de fraqueza muscular intensa nos membros inferiores⁸, principalmente na musculatura do joelho e dos dorsiflexores^{84,85}. A partir da velocidade de marcha de pessoas com MAH/PET, é possível prever prováveis limitações na capacidade funcional da marcha, de independência nas AVD e risco de queda⁷⁸.

Figura 7 – Fases da marcha em pessoas com MAH/PET.

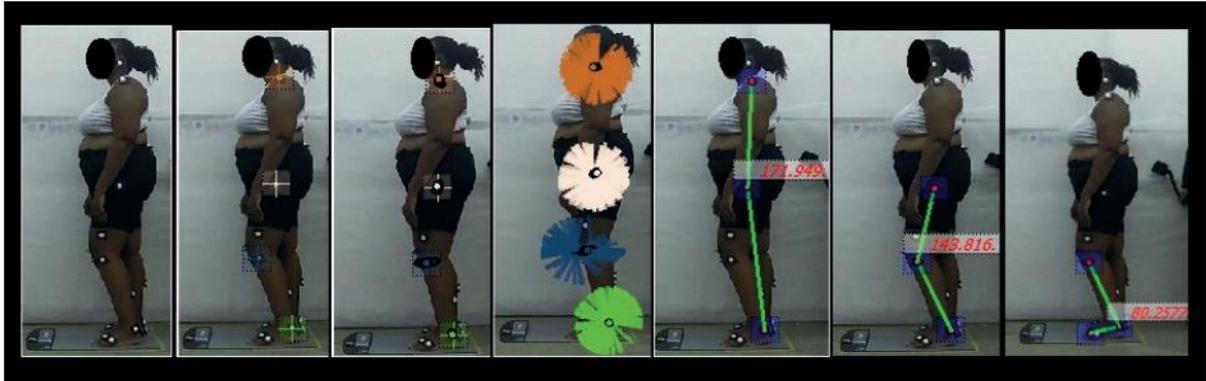


Visão sagital. (a) Contato inicial. (b) Resposta a carga. (c) apoio médio. (d) Duplo apoio inicial. (e) Dupla apoio médio. (f) Duplo apoio final. (g) Balanço inicial. (h) Balanço médio. (i) Balanço terminal.

Fonte: Imagem retirada de Corradini et al. ⁸³ (2019).

Quedas são comuns em pessoas com MAH/PET deambulantes, e cerca de 2/3 delas sofrem pelo menos uma queda por ano, o que pode estar associado a alguma lesão na metade dos casos⁸⁶. Comparadas com pessoas sem MAH/PET, elas apresentam maior ocorrência de quedas, déficits de equilíbrio postural⁸⁷, redução na mobilidade funcional e alto risco de queda⁸⁸. O déficit de equilíbrio nessa população está relacionado a maior oscilação do centro de gravidade e aumento dos ângulos cinemáticos corporais (Figura 8), demonstrando uma área total de oscilação do equilíbrio seis vezes maior do que em pessoas não infectadas pelo HTVL-I ⁸⁸. Elas também manifestam alterações posturais, com uma postura anteriorizada em relação ao alinhamento vertical, associadas ao flexo nos joelhos, bilateralmente, e redução do ângulo do tornozelo ⁸⁹. Aquelas pessoas que desempenham um teste *timed up and go* $\geq 12,28$ segundos e uma pontuação ≤ 50 pontos na escala de equilíbrio de Berg – notas de corte específicas para a população com MAH/PET – apresentam um maior risco de queda⁹⁰. No entanto, os fatores de risco associados à ocorrência e ao risco de quedas, nesses indivíduos, precisam ser melhor investigados.

Figura 8 – Pontos anatômicos para avaliação dos ângulos cinemáticos em uma pessoa com MAH/PET.



Fonte: Patrício et al. ⁸⁸ (2020).

A saúde mental de pessoas com MAH/PET também se apresenta afetada. Uma revisão sistemática mostrou uma alta prevalência de depressão (35%) e ansiedade (33%) em pessoas infectadas pelo HTVL-I. Aquelas com MAH/PET apresentam risco significativamente maior de desenvolver ansiedade e depressão. Quanto aos fatores associados, há uma heterogeneidade de fatores investigados e outros que ainda não foram estudados. Em pessoas com MAH/PET, foi visto que ter ansiedade também está associado a desenvolvimento de depressão, e que ter parentes e crianças com HTLV-I pode gerar mais sintomas de ansiedade. Além disso, a presença de dor crônica representa um potencial fator determinante para o desenvolvimento da depressão nessas pessoas ⁹¹.

Déficits cognitivos também podem ser encontrados em pessoas infectadas pelo HTLV-I, sendo mais grave em pessoas com MAH/PET, independentemente do nível educacional e da idade. As funções cognitivas mais comumente afetadas são: atenção, memória, velocidade no processamento de informação e planejamento motor⁹²⁻⁹⁵. Apesar de a depressão ser comum nessas pessoas, parece não ser a origem de tais déficits cognitivos⁹². No entanto, lesões na substância branca cerebral podem ser vistas em pessoas com MAH/PET^{94,96} e estão associadas com a presença de déficits cognitivos. Há uma hipótese de que processos inflamatórios crônicos em áreas corticais e subcorticais estão envolvidos com os sintomas cognitivos ⁹⁴. Além disso, pessoas com MAH/PET tendem a se isolar física e socialmente, o que pode afetar a função cognitiva⁹². Paula et al.⁹⁵ (2021) demonstraram que alterações na coordenação motora fina, função executiva, memória e sintomas depressivos podem estar

associados à capacidade de realizar AVD, o que reforça a premissa de que uma combinação de fatores motores, cognitivos e comportamentais é capaz de afetar as AVD dessas pessoas⁹⁵.

Aspectos relacionados à qualidade de vida (QV) podem estar comprometidos em indivíduos com MAH/PET^{58,97-101}, nos quais os déficits físicos decorrentes da doença impactam diretamente nos aspectos emocionais e sociais⁹⁸. Aqueles restritos a cadeira de rodas apresentam menor QV do que aqueles que andam com ou sem algum dispositivo auxiliar de marcha¹⁰⁰. Quando comparados com indivíduos assintomáticos, aqueles com MAH/PET demonstram maior impacto na QV^{60,99} e mais insatisfação com a saúde e com o ambiente físico, associados, com maior frequência, ao nível de escolaridade, educação, renda familiar e classe social⁹⁹. A presença de dor crônica^{58,59,97,101} e a incontinência urinária⁶⁴ parecem ser os sintomas mais comumente associados à redução da QV. Rosadas et al.¹⁰⁰ (2020) mostraram que, comparadas com escores de QV de outras doenças, pessoas com MAH/PET apresentaram menor QV do que 130 outras doenças. Portanto, a MAH/PET proporciona um impacto importante na QV dessas pessoas, principalmente relacionado a aspectos físicos, emocionais, sociais e ambientais.

Apenas dois estudos apresentam dados sobre o impacto da MAH/PET na participação social, mostrando restrições sociais significativas^{60,102}. Dentre os aspectos relacionados à participação social, há relatos de redução na integração no ambiente doméstico, no convívio social, na escola ou no trabalho¹⁰². Além disso, uma parcela importante das pessoas com MAH/PET exibe maiores restrições de participação social, em comparação com indivíduos assintomáticos, sendo a presença de dor um dos fatores mais impactantes na vida social ativa⁶⁰. No entanto, ainda há estudos insuficientes sobre como se apresenta a participação social dessas pessoas e sobre os fatores que estão mais relacionados às restrições existentes.

3.2.6 Abordagens terapêuticas

O tratamento clínico da MAH/PET ainda é um desafio para os profissionais da saúde². O manejo clínico é sintomático e se concentra nas drogas antispásticas, em medicamentos para bexiga neurogênica, laxantes, educação de pacientes e familiares, e programas de reabilitação^{2,20}. Além disso, o tratamento sintomático da MAH/PET requer uma equipe multidisciplinar, envolvendo fisioterapeutas, psicólogos e outras especialidades¹⁰³. Muitas

abordagens terapêuticas para o tratamento da MAH/PET foram realizadas, porém a maioria desses estudos não foi bem conduzida, apresentando evidências fracas¹⁰⁴.

Muitas drogas foram testadas, principalmente com foco na supressão da resposta imune ou na redução da carga proviral². Acredita-se que a janela ideal para o tratamento compreende os primeiros anos de sintomas, podendo interferir na progressão da doença. Corticosteroides orais e intravenosos ainda são a base do tratamento para a MAH/PET, principalmente na fase inicial. O diagnóstico precoce e as intervenções terapêuticas adequadas são importantes para favorecer melhoras clínicas^{2,76}. No entanto, as recomendações de uso dessas drogas utilizaram como base estudos com baixo nível de evidência, sendo necessários ensaios clínicos mais robustos sobre o tema^{19,104}.

Exercícios físicos produzem resultados positivos para os indivíduos com MAH/PET¹⁰⁵. Aqueles que praticam exercício físico apresentam melhor percepção da QV, demonstrando melhor saúde mental, função social, mais energia e menos dor⁹⁷. Intervenções fisioterapêuticas envolvendo exercícios resistidos¹⁰⁶, terapia manual¹⁰⁷, método Pilates^{105,108,109}, realidade virtual^{110,111} e a facilitação neuromuscular proprioceptiva¹¹², como ferramentas terapêuticas, mostraram efeitos promissores na reabilitação dessas pessoas¹⁰⁵.

Exercícios do método Pilates têm mostrado resultados promissores como recurso terapêutico no tratamento de pessoas com MAH/PET^{105,108,109}. Um ensaio clínico mostrou que técnicas do método Pilates, envolvendo exercícios de estabilização e mobilidade da pelve, coluna e membros inferiores e superiores, realizados com uma hora por atendimento, duas vezes na semana, por 30 sessões, melhoraram a dor e a qualidade de vida das pessoas¹⁰⁹. Outro estudo-piloto mostrou resultados iniciais dos exercícios de Pilates na melhora da mobilidade e do controle de tronco, bem como do equilíbrio, reduzindo também os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IFN-g e IL-10) no sangue desses indivíduos, o que precisa ser investigado melhor em estudos mais robustos¹⁰⁸. Ainda assim, o uso de exercícios do método Pilates parece ser um recurso útil no tratamento não farmacológico de pessoas com MAH/PET.

Estudos iniciais investigaram o uso da realidade virtual como ferramenta terapêutica no tratamento de pessoas com MAH/PET^{110,111}. Patricio et al.¹¹⁰ (2020) e Fonseca et al.¹¹¹ (2021) demonstraram que o uso do console Nintendo Wii com a plataforma *Balance Board* (Figura 9), 20 minutos por sessão, duas vezes na semana, durante dez semanas foi capaz de aperfeiçoar a mobilidade funcional, reduzir a ocorrência de quedas a curto prazo e melhorar a qualidade de vida a médio prazo. No entanto, ambos os estudos mostraram resultados

pequenos, utilizando apenas um jogo como terapia, o que limita a prescrição terapêutica da realidade virtual nessa população. Portanto, ainda são necessários mais estudos para consolidar a realidade virtual como recurso terapêutico na MAH/PET.

Figura 9 – Pacientes com MAH/PET utilizando o Nintendo Wii® Balance Board como recurso terapêutico para treino do equilíbrio.



Fonte: Patricio et al.¹¹⁰ (2020)

Outros recursos terapêuticos complementares também vêm sendo estudados em pessoas com MAH/PET. Shoeibi et al.¹¹³ (2020) investigaram os possíveis efeitos da acupuntura em 20 pessoas com MAH/PET. Sessões de 30 minutos, três sessões por semana, durante quatro semanas, utilizando uma média de 52 agulhas em pontos gerais do corpo melhoraram os sintomas urinários e a dor, um mês após a intervenção, com ganhos permanentes após três meses. Por sua vez, Amiri et al.¹¹⁴ (2014) estudaram os efeitos da estimulação magnética transcraniana em nove pessoas com MAH/PET. Foi visto que um protocolo de estimulação magnética transcraniana repetitiva de alta frequência, realizado por 20 minutos, durante cinco dias consecutivos, na área motora da perna, melhorou a espasticidade e a dor nos membros inferiores após cinco dias de intervenção, permanecendo após sete e trinta dias. Ambos os recursos demonstraram efeitos positivos potenciais para o tratamento dos sintomas da MAH/PET, necessitando de estudos mais robustos sobre sua eficácia.

Além disso, a prescrição de exercícios domiciliares para essas pessoas tem demonstrado ser viável e efetiva. Exercícios resistidos e de alongamento dos membros inferiores e tronco realizados por, no mínimo, duas vezes por semana, foram capazes de melhorar a força muscular dos membros inferiores, a postura, a mobilidade funcional e alguns aspectos

relacionados à qualidade de vida. Vale ressaltar que tais programas de exercícios domiciliares precisam ser devidamente ensinados e acompanhados por fisioterapeutas, apresentando uma boa aderência¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Para além das condutas terapêuticas, pessoas com MAH/PET têm utilizado a espiritualidade no processo de enfrentamento da doença. A crença em Deus e a espiritualidade, independentemente da religião, são relatadas como ferramentas para encarar as dores e as incapacidades geradas pela MAH/PET. No entanto, profissionais de saúde precisam estar atentos às possíveis práticas religiosas deletérias, orientando as pessoas com MAH/PET ao correto uso das práticas religiosas, a fim de evitar ilusões e sofrimentos¹¹⁸.

3.3 TOXINA BOTULÍNICA

A TB é uma endotoxina bacteriana produzida pela *Clostridium botulinum*, durante seu crescimento e reprodução. De acordo com os perfis antigênicos da toxina, ela é classificada em sete sorotipos, A, B, C, D, E, F e G. Os tipos A, B, E e F são tipos tóxicos para o homem, enquanto os tipos C e D são tóxicos para os animais. Atualmente, as preparações do tipo A mais comuns para o tratamento de pacientes com desordens neurológicas são Botox®, Dysport®, Xeomin® e Prosigne®¹⁵. As doses, entre os diferentes tipos de preparações, não são permutáveis. Soro fisiológico (cloreto de sódio a 0,9%) é usado para diluição da TBA. 100U de toxina em 2,5 ml de soro fisiológico constitui uma concentração adequada para aplicação. Em cada sitio de aplicação no músculo, um volume de 0.5 ml de TBA diluído é suficiente para serem obtidos efeitos clínicos¹¹⁹.

Sua ação se dá na junção neuromuscular, ao inibir a liberação pré-sináptica de acetilcolina. A TB se liga, de maneira rápida específica e irreversível, a receptores na superfície axonal pré-sináptica, de modo que, então, seja absorvida empacotada em vesículas celulares. Ao ser transportada para o citosol da célula nervosa, ativa a proteólise, que, por sua vez, bloqueia a liberação da acetilcolina, impedindo a cascata da contração muscular¹⁵.

A TBA possui efeito temporário, variável por indivíduo. Apresenta, geralmente, início da resposta terapêutica variando de poucos dias a poucas semanas após a aplicação, com pico de efeito após quatro a cinco semanas. A duração do efeito ocorre entre dois e quatro meses, porém é diretamente proporcional à quantidade de TBA aplicada, ou seja, depende da dose terapêutica^{15,120,121}. Há uma hipótese de que o efeito temporário se deve ao restabelecimento

da sinapse com o músculo desnervado, devido a um mecanismo de brotamento neuronal^{15,122,123}. As produtoras dos subtipos de TBA recomendam que as reaplicações não ocorram em menos de 12 semanas¹²⁴⁻¹²⁶. Em pessoas com lesão medular, respostas funcionais positivas já podem ser vistas após três meses de aplicação, podendo ser indicadas reaplicações consecutivas¹⁸.

3.3.1 Prescrição terapêutica

Além da diferença entre os preparados, as doses variam de acordo com os músculos selecionados, sendo os principais modificadores da posologia o grau de espasticidade e a massa muscular. O número de pontos de aplicação é dependente do volume dos grupos musculares¹⁵. Os músculos dos membros inferiores com maior frequência de aplicação da TB são os adutores de quadril, posteriores de coxa, gastrocnêmios, sóleo e tibial posterior¹¹⁹.

Selecionar o músculo-alvo e a dose adequada são determinantes na efetividade da terapia com TB. A seleção do músculo-alvo é decidida pelo posicionamento em repouso patológico e pela sua função fisiológica alterada, sendo também levadas em consideração as posturas protetoras e os movimentos compensatórios. Por exemplo, a aplicação de TB no quadríceps deve ser feita com cautela, visto que sua hipertonia pode estar garantindo a ortostase do indivíduo¹¹⁹.

A dose terapêutica da TBA precisa ser equilibrada, pois se deve fornecer apenas a quantidade mínima necessária para promover efeitos terapêuticos robustos e duradouros, reduzindo as limitações funcionais. Doses excessivas de TBA podem se espalhar para músculos adjacentes, além de trazer custos desnecessários. Portanto, a dose ideal depende da massa muscular do músculo-alvo, do risco de fraqueza muscular adjacente e da janela terapêutica. Além disso, naqueles músculos espásticos, que possuem atividades funcionais preservadas, doses mais baixas devem ser empregadas¹¹⁹.

Diversos *guidelines*, produzidos por consenso em diferentes regiões do mundo, fazem recomendações sobre as doses terapêuticas de TBA de acordo com a região do corpo (membros superiores e inferiores, focal ou bilateral, etc.), tipo de TBA (Botox, Xeomin, Dysport, etc.) e pela etiologia da espasticidade (AVC, esclerose múltipla, paralisia cerebral, etc.)^{17,119,127-130}. Esquenazi et al.¹⁷ (2017) realizaram um consenso para fornecer recomendações de doses de Botox nos membros inferiores espásticos de acordo com a postura

adotada. Foram descritas as doses terapêuticas médias, as variações de dose e o número de sítios de aplicação por músculo de sete posturas comuns em membros inferiores espásticos (Quadro 3). No entanto, os autores ressaltam que as recomendações do consenso não substituem as diretrizes de tratamento e a tomada de decisão clínica no processo de indicação terapêutica da TBA.

Quadro 3 – Sumário adaptado do *round 2* do painel de recomendações

Postura	Dose média	Variação da dose	Número de sítios de injeção por músculo	Dose total máxima
Coxa aduzida		150-200		200
Adutor magno	100	75-150	2	
Adutor longo	75	75-80	2	
Adutor curto	25	20-25	2	
Flexo de joelho		100-200		200
Posterior de coxa medial	125	125	4	
Posterior de coxa lateral	75	75	4	
Joelho estendido		125-200		200
Reto femoral	100	80-125	4	
Vasto lateral	50	50-70	2	
Vasto medial	50	50	2	
Pé equinovaro		250-300		300
Tibial posterior	100	100	2	
Gastrocnêmio	125	125	4	
Sóleo	75	75-100	4	
Pé, tornozelo plantifletido		200		200
Gastrocnêmio	125	125	4	
Sóleo	75	75	4	
Dedo do pé estriado		50		50
Extensor longo do hálux	50	50	2	
Dedo fletido		100-125		125

Flexor longo dos dedos	50	50-80	2
Flexor curto dos dedos	25	25	1
Flexor longo do hálux	50	40-50	2

Fonte: Adaptado de Esquenazi et al.¹⁷ (2017)

A dose máxima recomendada pela literatura é variável. Documentos recomendam um máximo de 300 a 400U de TB por região. Porém essas doses-limite podem ser diferentes de acordo com o tipo de TB. Estudos mostraram que uma dose máxima de Xeomin® de 1250U foi segura, sendo considerada uma “terapia de alta dose de TB”. Vale ressaltar que essa dose máxima é por pessoa, e não por músculo. Portanto, a dose máxima deve ser distribuída entre os músculos espásticos disfuncionais^{119,131,132}. O intervalo entre as aplicações deve ser de, no mínimo, 12 semanas, evitando-se complicações imunológicas. No entanto, quando utilizado o Xeomin, um intervalo de seis semanas se mostrou seguro, o que precisa ser testado com os outros tipos de TBA¹³³.

A técnica de aplicação da TBA mais usualmente utilizada é a realizada através da anatomia palpatória. A palpação dos ventres musculares, assim como dos tendões, inserções e pontos de referências anatômicas guiam a seleção do ponto de aplicação da TBA. A presença e a localização da dor podem fornecer mais informações dos pontos de aplicação, além da pressão manual para identificar músculos hipertônicos mais profundos¹¹⁹. O domínio de anatomia e habilidades manuais são imprescindíveis para uma aplicação precisa de TBA¹³⁴. Técnicas de anatomia palpatória específicas por grupos musculares são frequentemente definidas e atualizadas, principalmente na localização das placas motoras terminais, zonas de maior efeito da TBA¹³⁵. Atualmente, o uso de dispositivos-guia está sendo realizado para facilitar a acurácia da aplicação terapêutica da TBA, tais como eletromiografia (EMG), eletroestimulação e ultrassom, mostrando resultados satisfatórios^{119,134}.

Uma revisão da Cochrane estabeleceu que o manejo da espasticidade deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, centrada no paciente e direcionada a metas específicas. A TBA é um componente do manejo integrado da espasticidade, parte da abordagem multidisciplinar, envolvendo intervenções sinérgicas, como a fisioterapia ou terapia ocupacional, realizadas por uma equipe de especialistas em medicina física e reabilitação^{123,136}.

A ausência da realização de programas de reabilitação ou tratamentos inapropriados após a TBA são considerados fatores que limitam os benefícios da TBA¹⁵. Revisões

sistemáticas mostram que a combinação de terapias de reabilitação e TBA são mais efetivas e com maior custo-benefício do que a TBA sozinha na melhora da espasticidade¹³⁷⁻¹³⁹. Clínicos de todo o mundo geralmente recomendam a prática de exercícios ativos domiciliares, alongamentos e o uso de órteses associadas à TBA¹⁴⁰.

3.3.2 Precauções e contraindicações

Entre as contraindicações para o uso da TBA, estão a alergia conhecida ao medicamento, inflamações ou infecções no local do bloqueio químico e miastenia ou coagulopatias¹⁴¹. A aplicação também não é indicada em músculos com sinais de desnervação e em pacientes em uso de aminoglicosídeos ou outras drogas que podem interferir na transmissão neuromuscular¹⁴². Entre os efeitos colaterais estão: dor, astenia, hematomas nos locais de aplicação, fraqueza muscular transitória nos músculos adjacentes^{124-126,141,143}. No entanto, uma revisão sistemática sobre efeitos adversos composta por diversos estudos mostrou que a TBA é bem tolerável e segura, sem efeitos adversos graves¹⁴⁴.

O músculo mostra resposta ao tratamento com TBA durante um longo período de tempo. Porém algumas pessoas podem não responder ao tratamento. Existem dois tipos de não respondedores: primário e secundário. Os não respondedores primários são aqueles que apresentam resultados menores de 25% do esperado na primeira injeção de TBA. Pode ocorrer por erro na seleção do músculo, da dose adequada e da forma de aplicação da TBA, assim como pela presença de contraturas e vacinação prévia contra a TBA. Os respondedores secundários são aqueles que se beneficiam da TBA nas primeiras aplicações, com redução da resposta nas injeções subsequentes¹⁴⁵. Não há um consenso definindo critérios de não responsividade à TBA¹⁴⁶.

A imunogenicidade pode ser uma causa de falha terapêutica da TBA. Caracteriza-se por uma resposta imunológica rara, em que há a formação de anticorpos neutralizantes^{15,146}. Uma revisão sistemática com metanálise mostrou uma incidência de anticorpos neutralizantes de 1,8%, sendo mais frequente nas distonias (7,4%) e na espasticidade (6,7%). Apesar de a incidência ser relativamente baixa, recomenda-se, para os não respondedores secundários, que se investiguem os anticorpos neutralizantes, quando não forem identificadas possíveis causas mais comuns¹⁴⁷. Quando investigada sua prevalência na espasticidade dos membros, a

incidência de anticorpos neutralizantes foi de cerca de 1%, sem diferença entre as fórmulas de TBA. Porém se revelou mais frequente naqueles com uso prolongado, com altas doses e intervalos curtos¹⁴⁶.

3.3.3 Eficácia da TBA em lesões medulares, mielopatias

Apesar de a TBA ser fortemente recomendada para a redução da espasticidade focal, há poucas evidências sobre sua eficácia na espasticidade de pessoas com lesões medulares. Revisões sistemáticas mostram que há evidências de baixa qualidade de que a TBA seja eficaz na melhora da espasticidade e da função, baseadas em estudos observacionais^{148,149}. No entanto, um painel de *experts* em espasticidade secundária à lesão medular, realizado pela *International Spinal Injury Society*, recomenda a TBA como terapia complementar ao tratamento convencional, constituído por educação do paciente e uso de drogas orais¹⁵⁰. Além disso, Palazón-García, Benavente-Valdepeñas¹⁸ (2021) recomendam que, dependendo da quantidade de grupos musculares espásticos que estiverem interferindo nas AVD e na mobilidade, a TBA pode ser utilizada¹⁸. Dentre os estudos, dois ensaios clínicos randomizados foram citados, que envolvem a TBA sobre a espasticidade de pessoas com lesões medulares, mielopatias^{16,151}.

Yan, Lan, Liu, Miao¹⁶ (2018) conduziram um ensaio clínico randomizado robusto para comparar a eficácia e a segurança da TBA com o uso de baclofeno oral sobre a espasticidade de pessoas com lesão medular crônica. 336 participantes foram divididos em três grupos: toxina botulínica (n = 112), baclofeno oral (n = 112) e fisioterapia isolada (n = 112). Todos os participantes realizaram sessões de fisioterapia. Os autores indicam que a TBA, associada à fisioterapia, apresentou resultados melhores na espasticidade do que a fisioterapia sozinha¹⁶. No entanto, os resultados devem ser considerados com cautela, devido ao fato de às diferenças das médias entre os grupos não demonstrarem tais efeitos, e visto que o tamanho do efeito não foi calculado.

Lima et al.¹⁵¹ (2021) realizaram um ensaio clínico randomizado, *crossover*, controle-placebo e duplo-cego, com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança da TBA em pessoas com paraplegia espástica hereditária. 55 participantes foram divididos em dois grupos: toxina botulínica ou soro fisiológico. Concluíram que a TBA foi segura e eficaz na

redução da espasticidade em adutores, sem impacto na função. Os autores ressaltam que os resultados são dependentes da dose e dos protocolos de aplicação utilizados. Portanto, novos estudos com outros protocolos de intervenção com TBA devem ser estimulados, visto que se trata de uma intervenção segura¹⁵¹.

Portanto, as recomendações sobre o uso da TBA para a espasticidade de pessoas com diferentes lesões medulares ainda são baseadas em estudos observacionais e poucos ensaios clínicos randomizados. Evidências de alta qualidade, a partir de estudos robustos com diferentes etiologias, ainda são necessárias para confirmar a eficácia da TBA na espasticidade de pessoas com lesões medulares ou mielopatias.

3.3.4 Uso da TBA em pessoas com MAH/PET

O uso de TBA se encontra recomendado em guias de tratamento da MAH/PET¹⁴². De todo modo, há indícios de eficácia do uso da TBA como tratamento da bexiga hiperativa associada a MAH/PET. Carneiro Neto et al.¹⁵² (2018) demonstraram efeitos positivos iniciais da TBA no tratamento da incontinência urinária, secundária à bexiga hiperativa, em pessoas com MAH/PET. A aplicação da TBA é realizada na musculatura detrusora por meio de cistoscopia, associada a processo anestésico. Foram observadas melhoras nos sintomas urinários (frequência miccional, urgência e noctúria) e na QV das pessoas com MAH/PET.

Além disso, a TBA é recomendada também como parte do arsenal terapêutico no tratamento da espasticidade nos membros inferiores^{2,104}, embora exista uma lacuna de ensaios clínicos indexados investigando sua eficácia e segurança nessa população. Portanto, são necessários ensaios clínicos randomizados para consolidar a eficácia terapêutica da TBA na espasticidade em pessoas com MAH/PET.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento e local do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado (1:1), paralelo, controle-placebo e duplo-cego, que seguiu as recomendações dos *Consolidated Standards of Reporting Trials*¹⁵³. O estudo foi realizado no período entre junho de 2018 a junho de 2023, no setor de neurologia do Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto (AMN), do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador (BA), Brasil. O serviço de aplicação de TBA pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é realizado, há mais de 20 anos, pelo AMN. Pessoas acompanhadas pelo SUS provenientes do estado da Bahia, quando encaminhadas pela equipe multidisciplinar, recebem a TBA em média a cada seis meses, de forma contínua. O serviço ocorre de um a dois turnos por semana, sendo realizado por um neurologista, e, quando necessário, com encaminhamento para outros setores da reabilitação.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram recrutados 40 indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com MAH/PET definitiva, de acordo com os critérios de Castro-Costa et al.⁵⁷ (2006), que não tenham feito uso de TBA para tratamento de espasticidade, com espasticidade em pelo menos um grupo muscular dos membros inferiores (escala modificada de Ashworth ≥ 1) e com impacto funcional de acordo com as recomendações de Esquenazi et al.¹⁷ (2017). Não foram incluídas mulheres grávidas, pessoas com distúrbios hemorrágicos, com lesão infecciosa na pele no local da injeção, com história de alergia a baclofeno e com outras doenças neurológicas associadas. Foram excluídos do estudo os participantes que não compareceram à reavaliação em até duas semanas após o período agendado.

Considerando o nível de significância (*alpha*) de 5%, o poder (1-beta) de 80%, a razão entre os grupos de 1:1, com diferença mínima detectável da escala modificada de Ashworth de 1 ponto¹⁵⁴ e desvio padrão estimado de 0,88 ponto¹⁵¹, o número de participantes total foi

de 34 (17 em cada grupo), utilizando-se a fórmula de Gupta et al.¹⁵⁵ (2016). Estimando-se uma possível perda de 15%, foram arrolados 40 indivíduos (20 em cada grupo).

4.3 PROCEDIMENTOS DE COLETA

Foram coletados dados sociodemográficos e dados clínicos e funcionais por meio de escalas e testes específicos, por um avaliador treinado. Uma segunda avaliação foi realizada após três meses de intervenção pelo mesmo examinador. O avaliador não soube em que grupo os participantes foram alocados e não participou da fisioterapia. Os desfechos primários do estudo foram a espasticidade (escala modificada de Ashworth – Anexo A) e segurança (risco de efeitos adversos), e os desfechos secundários foram atividades de vida diária (medida de independência funcional motora – Anexo B), desempenho no sentar e levantar (teste de cinco repetições do sentar e levantar), velocidade da marcha (teste de caminhada de 10 metros), mobilidade funcional (*Timed Up and Go Test*), dor (escala visual analógica e mapa corporal de Michigan – Anexos C e D), funcionalidade (*World Health Organization Disability Schedule 2.0* – Anexo E) e qualidade de vida (*Short Form Health Survey* – Anexo F). Os dados foram coletados em uma sala silenciosa e restrita do AMN, com a presença de 1 a 3 pesquisadores e o participante, com ou sem acompanhante.

4.4 PROCEDIMENTOS DE INTERVENÇÃO

Os participantes foram informados de que existem dois tipos de tratamento, porém não souberam em que grupo foram alocados. A randomização foi realizada por um pesquisador que não participou das avaliações e das intervenções, através de um computador, usando um gerador básico de números aleatórios (random.org) o mais próximo possível do início da intervenção. Foi realizada uma randomização em blocos de dois, estratificada de acordo com a capacidade de andar do participante (deambulantes \times cadeirantes). Os números foram colocados em envelopes selados, utilizados para garantir a alocação oculta, indicando a que grupo o indivíduo foi alocado. Apenas o pesquisador que realizou a randomização teve acesso a essa informação até o final da coleta do estudo.

Todos os participantes da pesquisa fizeram tratamento com fisioterapia e receberam comprimidos de baclofeno (uso diário de três comprimidos de 10mg por três meses). Eles foram divididos em dois grupos: o grupo TBA (GTBA), que recebeu injeção de TBA, e o grupo controle-placebo (GCP), que recebeu placebo, sob a forma de injeção de soro fisiológico. As seringas foram preparadas por um profissional não envolvido no manejo dos indivíduos dos grupos (randomizador). O neurologista que fez a aplicação de TBA ou solução fisiológica, o avaliador, os fisioterapeutas e os sujeitos não souberam a que grupo pertenceu cada indivíduo.

Seringas de 10 ml de volume e agulha de calibre 30x7mm foram utilizadas para ambos os grupos. A TBA utilizada foi a Botox® 100U (Allergan, Inc., Irvine, CA). A seleção dos grupos musculares e as doses foram definidas por uma equipe multidisciplinar formada por fisioterapeuta e neurologista, com experiência prévia, seguindo as recomendações de Esquenazi et al.¹⁷ (2017): EMA \geq 1+ associado a alguma limitação funcional relatada pelo participante ou observada na avaliação (ex. déficit na fase de balanço da marcha, limitação na higiene íntima, etc.), com determinação da dose de cada grupo muscular conforme a postura espástica dos membros inferiores. Como rotina de tratamento de pacientes com MAH/PET, foi recomendado a todos os participantes realizar sessões de fisioterapia – entre duas a três sessões na semana, durante três meses até a reavaliação –, além do uso de comprimidos de baclofeno (uso diário de três comprimidos de 10mg por três meses).

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística foi dividida em descritiva e analítica. Na análise descritiva, as variáveis categóricas foram expressas na forma de frequência absoluta e relativa, enquanto as variáveis discretas e contínuas foram expressas na forma de medidas de tendência central e dispersão. Os dados foram inicialmente testados quanto à normalidade da distribuição por meio do teste Shapiro-Wilk. Nos casos de distribuição normal, na análise intragrupo, foi aplicado o teste *t* de Student pareado, e, na análise intergrupo, o teste *t* para amostras independentes. Nos casos de distribuição não normal, o teste de Wilcoxon foi utilizado na análise intragrupo e o teste U de Mann-Whitney na análise intergrupo. Para a análise da segurança, a relação de dependência entre a frequência dos sinais ou sintomas e os grupos foi determinada pelo teste qui-quadrado de Pearson, associado à análise do risco relativo (RR)

dos efeitos adversos, através da fórmula $RR = \text{Risco (GTBA)}/\text{Risco (GCP)}$, com respectivos intervalos de confiança a 95%. Adicionalmente, o excesso de RR (ERR) também foi calculado por meio da seguinte fórmula: $ERR = (RR-1) \times 100$. Os dados foram considerados estatisticamente significantes com $p < 0,05$ (5%), e foram analisados através do pacote estatístico SPSS versão 27.0.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi realizado de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do COM-HUPES da UFBA em 6 de setembro de 2017, conforme CAAE nº 72236217.3.0000.0049 e parecer consubstanciado nº 2.263.099. O protocolo do estudo foi devidamente registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, com código de registro RBR-67ynvt.

Foi feita uma explanação sobre o estudo, abrangendo abordagens quanto à natureza da pesquisa, possíveis benefícios e efeitos colaterais decorrentes da administração dos medicamentos e soluções para todos os voluntários. Os efeitos colaterais do baclofeno são raros, mas podem ocorrer sonolência, tontura, delírio, fadiga, cefaleia e confusão mental. Além disso, a administração de TBA foi via intramuscular, havendo, portanto, o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais, como atrofia muscular, fraqueza muscular e surgimento de hematomas. A injeção com soro fisiológico é bastante segura, apresentando, no entanto, risco mínimo de surgimento de hematomas. Nos casos de efeitos adversos graves, o participante era encaminhado para serviço médico do COM-HUPES, acompanhado pela equipe de pesquisadores até a resolução. Quanto à coleta dos dados sociodemográficos, houve riscos mínimos de quebra de sigilo e constrangimento na entrevista, minimizados pelo armazenamento dos dados coletados em ambiente restrito e pela realização da entrevista de forma individual, em sala com acesso restrito.

Os indivíduos que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice I) e foram cadastrados como voluntários da pesquisa. Nos casos de recusa, os pacientes não receberam distinção no atendimento previsto do hospital, e continuaram com os atendimentos e tratamentos em curso.

Em qualquer etapa da pesquisa, o paciente teve a opção de desistir de participar sem nenhum prejuízo.

4.7 FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado pelos próprios pesquisadores envolvidos, associados à rotina do serviço de TBA do AMN e, portanto, também financiado pelo SUS. A coleta de dados foi realizada por pesquisadores e estudantes de graduação de forma voluntária, seguindo a rotina do AMN, não conferindo custos adicionais ao SUS. Portanto, declaro não haver conflito de interesse nem financiamento proveniente da produtora de TBA utilizada no estudo.

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1- Eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A em pessoas com paraparesia espástica tropical: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controle-placebo

Resumo

Introdução – A mielopatia associada ao HTLV-1, ou paraparesia espástica tropical (MAH/PET), é uma doença progressiva e incapacitante. A espasticidade é um dos principais sintomas, cujo tratamento se concentra em drogas antiespásticas e programas de reabilitação. A toxina botulínica tipo A (TBA) pode ser uma alternativa, embora haja escassez de estudos em pessoas com MAH/PET. **Objetivo** – Avaliar a eficácia e a segurança da TBA no tratamento de pessoas com MAH/PET. **Métodos** – Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e controle-placebo, realizado com indivíduos maiores de 18 anos, diagnosticados com MAH/PET, que não tinham feito uso de TBA para tratamento de espasticidade. Os desfechos primários foram espasticidade e segurança, e os desfechos secundários foram dor, independência funcional, funcionalidade e qualidade de vida, avaliados antes e três meses após a intervenção. Os participantes foram randomizados nos grupos: TBA e controle-placebo (soro fisiológico). **Resultados** – 36 participantes foram analisados, com idade média de 59 (DP 14) anos, e tempo de doença médio de 11 (DP 5) anos. No grupo TBA, houve diferença significativa nos aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e saúde mental relacionados à qualidade de vida, e na mobilidade, relacionada à funcionalidade. Na análise intergrupo, houve diferença significativa no estado geral de saúde relacionado à qualidade de vida. Não houve diferença significativa na frequência e no risco de efeitos adversos. **Conclusão** – A TBA é segura para pessoas com MAH/PET. Entretanto, a primeira dose de TBA não foi capaz de melhorar espasticidade, dor, funcionalidade e qualidade de vida de pessoas com MAH/PET após três meses de intervenção.

Palavras-chave: Vírus linfotrófico de células T humanas Tipo 1. Paraparesia espástica tropical. Toxina botulínica. Segurança. Eficácia

5.1.1 Introdução

A mielopatia associada ao vírus linfotrófico da célula T humana tipo I (HTLV-I), ou paraparesia espástica tropical (MAH/PET), é a principal manifestação neurológica secundária à infecção do HTLV-I³. Trata-se de uma doença incapacitante, de lenta progressão⁶, decorrente de um processo inflamatório crônico que afeta predominantemente a medula torácica média até a inferior⁷². Lombalgia, incontinência urinária e fraqueza muscular são as manifestações clínicas mais comuns⁷, e a espasticidade em membros inferiores é um dos principais sintomas decorrentes da doença⁸.

A depender do local e da gravidade, a espasticidade pode limitar a mobilidade e reduzir a qualidade de vida das pessoas^{10,11}. Na MAH/PET, a espasticidade se apresenta mais frequentemente de forma simétrica entre os membros inferiores, principalmente nos músculos plantiflexores, extensores e flexores de joelho e adutores de quadril¹². Uma parcela importante dos indivíduos com MAH/PET apresentam limitações nas atividades diárias⁶⁰, com alta prevalência de dor crônica⁵⁸, restrições de participação social^{60,102} e redução na qualidade de vida^{58,97,100}.

O tratamento específico para o combate à carga viral de HTLV-1 não se mostra eficiente na redução da progressão da doença e dos sintomas dos pacientes com MAH/PET⁴. O manejo clínico é sintomático para esses indivíduos e se concentra nas drogas antiespásticas, em medicamentos para bexiga neurogênica, laxantes e programas de reabilitação²⁰. A TBA é fortemente consolidada no tratamento da espasticidade¹⁵, com indicações para seu uso em pessoas com lesão medular¹⁶⁻¹⁸. Uma revisão sistemática mostrou que a TBA é segura e eficaz no tratamento de pessoas com paraparesia espástica²¹, porém não foram encontrados estudos com o uso da TBA na MAH/PET. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a eficácia e a segurança da TBA no tratamento de pessoas com MAH/PET. A partir da determinação dos potenciais efeitos benéficos e adversos da TBA para pessoas com MAH/PET, ela pode ser adicionada ao arsenal terapêutico no cuidado dessas pessoas, assim como novas políticas públicas podem ser facilitadas com o objetivo de garantir o seu uso terapêutico nessa população, que necessita de mais investimentos para o tratamento adequado.

5.1.2 Materiais e métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado (1:1), de fase III, paralelo, controle-placebo e duplo-cego, com alocação oculta. O protocolo foi registrado no *Brazilian Registry of Clinical Trials* (RBR-67ynvt) e seguiu as recomendações dos *Consolidated Standards of Reporting Trials*¹⁵³. O estudo foi realizado no período de junho de 2018 a junho de 2023, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, Bahia, Brasil, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do hospital (nº 2.263.099), em consonância com os aspectos éticos previstos na declaração de Helsinque. Todos os indivíduos inclusos consentiram sua participação no estudo.

População e amostra

Foram recrutados indivíduos acompanhados por um centro de referência em HTLV no Brasil, sendo incluídos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com MAH/PET definitiva, de acordo com os critérios de Castro-Costa⁵⁷ (2006), que não utilizavam TBA para tratamento de espasticidade previamente, e que tenham espasticidade em pelo menos um grupo muscular dos membros inferiores (escala modificada de Ashworth ≥ 1), com impacto funcional, de acordo com as recomendações de Esquenazi et al.¹⁷ (2017). Foram excluídas mulheres em gestação, pessoas com distúrbios hemorrágicos, com lesão infecciosa na pele no local da injeção, com outras doenças neurológicas associadas e aqueles participantes que não compareceram à reavaliação em até duas semanas após o período agendado.

Considerando o nível de significância (alpha) de 5%, o poder (1-beta) de 80%, a razão entre os grupos de 1:1, com diferença mínima detectável da escala modificada de Ashworth de 1 ponto¹⁵⁴ e desvio padrão estimado de 0,88 ponto¹⁵¹, o número de participantes total foi de 34 (17 em cada grupo), utilizando-se a fórmula de Gupta et al.¹⁵⁵ (2016). Estimando-se uma possível perda de 15%, foram arrolados 40 indivíduos (20 em cada grupo).

Procedimentos de coleta

Os desfechos foram avaliados antes da intervenção e após três meses pelo mesmo examinador treinado, que não sabia em que grupo os participantes foram alocados. Testes e escalas funcionais foram aplicados para coleta dos desfechos primários (espasticidade e segurança), seguido dos desfechos secundários (independência funcional motora, dor, funcionalidade e qualidade de vida).

Para a avaliação da espasticidade, foi utilizada a escala modificada de Ashworth (EMA), com uma movimentação passiva do músculo avaliado, verificando-se o grau de resistência ao movimento. Devido à presença do item 1+, a pontuação foi transformada, variando de 0 (zero), que significa sem aumento do tônus muscular, a 5 (cinco), em que a parte afetada se mostra rígida à flexão ou à extensão¹⁶. A EMA apresenta boa confiabilidade^{156,157}, principalmente para avaliação da espasticidade em membros inferiores¹⁵⁸. Foram avaliados os seguintes grupos musculares de cada membro inferior: adutores do quadril, posteriores de coxa, tríceps sural e tibial posterior. O valor mais alto das pontuações da EMA entre os dois membros inferiores de cada participante foi considerado como grau de espasticidade do indivíduo em cada grupo muscular avaliado, podendo variar entre 0 e 5. A EMA foi aplicada por um único fisioterapeuta previamente treinado.

Para avaliação da segurança, uma análise de efeitos adversos foi realizada, em que todo e qualquer sinal ou sintoma identificado ou referido pelo paciente, após a aplicação da TBA ou do soro fisiológico até a reavaliação, foi registrado como efeito adverso. Os participantes foram contatados via telefone para a consulta de possíveis sinais e sintomas uma vez por mês e presencialmente no momento da reavaliação. Nos casos de efeitos adversos graves, o participante era encaminhado para o serviço médico de emergência, acompanhado pela equipe de pesquisadores até a resolução.

A independência funcional motora foi coletada por meio da medida de independência funcional, parte motora (MIFm), escala que avalia o grau de dependência funcional em um conjunto de 13 tarefas motoras básicas de vida diária. Cada item pode ser classificado em uma escala de graus de dependência com sete níveis, variando entre dependência total (1) e independência total (7) para realização das atividades, podendo o total variar entre 13 e 91. A

escala foi traduzida e validada, possuindo boa equivalência cultural e reprodutibilidade¹⁵⁹, além de ser indicada para avaliação de pacientes com MAH/PET¹⁶⁰.

A dor foi avaliada por dois instrumentos em conjunto: o mapa corporal de Michigan (MCM) e a escala visual analógica (EVA). O MCM consiste em dois desenhos do corpo humano no plano frontal, vista anterior e posterior, dividido em 45 partes. O participante é solicitado a marcar, no desenho, os locais em que sentiu dor persistente ou recorrente nos últimos três meses¹⁶¹. A intensidade da dor referida pelo paciente foi quantificada pela EVA, que consiste em uma linha reta, com aspecto de régua, que possui, em uma extremidade, o número 0 (nenhuma dor) e, na outra, o número 10 (pior dor sentida). O participante marca um ponto na linha entre 0 e 10 que represente a intensidade de sua dor^{162,163}, e lhe foi solicitado marcar, no MCM os locais do corpo em que sentiu dor. Em seguida, foi coletada a EVA de cada local de dor marcado pelo participante. A dor, então, foi avaliada pela quantidade de locais dolorosos (QLD), nos casos de EVA > 0, variando de 0 a 45, e pela média das pontuações da EVA de todos os locais marcados pelo participante, podendo variar de 0 a 10 pontos.

O nível de funcionalidade foi avaliado pelo *World Health Organization Disability Assessment Schedule* (WHODAS) 2.0, um questionário que avalia o grau de dificuldade dos indivíduos no nível de atividade e de participação social. É composto por 36 itens, divididos em seis domínios: cognição, mobilidade, autocuidado, relações interpessoais, atividades de vida e participação. As respostas variam de 1 (nenhuma dificuldade) a 5 (extrema dificuldade ou não consegue fazer), com pontuação por domínio e total variando de 0 a 100%; quanto maior a pontuação, maior a incapacidade. O cálculo dos domínios seguiu o método complexo de pontuação¹⁶⁴. O WHODAS 2.0 é um instrumento confiável, aplicável transculturalmente e validado para doenças crônicas^{165,166}. O questionário foi aplicado no formato de entrevista por um avaliador previamente treinado.

Para a avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o *Short Form Health Survey* (SF-36), um questionário multidimensional formado por 36 itens, divididos em oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Apresenta um escore por domínio de 0 a 100, sendo 0 uma pior qualidade de vida e 100 uma melhor qualidade de vida¹⁶⁷. O SF-36 foi traduzido e apresenta validade e reprodutibilidade na população em geral¹⁶⁸.

Procedimentos de intervenção

Os participantes foram informados sobre a existência de dois tipos de tratamento, porém não souberam a qual grupo pertenciam até o final do estudo. Foi realizada uma randomização em blocos de dois, usando-se um gerador básico de números aleatórios (random.org) logo após a confirmação da elegibilidade do participante. A distribuição dos participantes nos grupos foi registrada em uma planilha *online*, com acesso restrito e exclusivo do pesquisador randomizador até o final da coleta do estudo. O pesquisador randomizador não participou das avaliações e das intervenções.

Os participantes foram randomizados em dois grupos: o grupo toxina botulínica (GTBA) recebeu injeções intramusculares de TBA (Botox® 100U, Allergan, Inc., Irvine, CA), e o grupo controle-placebo (GCP) recebeu injeções intramusculares de soro fisiológico (0.9mg NaCl por frasco). As seringas de 10 ml de volume e a agulha de calibre 30x7mm utilizadas em ambos os grupos foram preparadas por um profissional não envolvido no manejo dos indivíduos dos grupos (randomizador), em uma sala restrita. Para preparação da TBA, o frasco de 100U era diluído com 2ml de soro fisiológico. A TBA ou o soro fisiológico foram entregues ao neurologista com mais de 20 anos de experiência na aplicação de TBA, que realizou as injeções seguindo a técnica de anatomia palpatória.

A seleção dos grupos musculares e as doses foram definidas por uma equipe multidisciplinar formada por fisioterapeuta e neurologista, com experiência prévia, seguindo as recomendações de Esquenazi et al.¹⁷ (2017): EMA \geq 1+ associado a alguma limitação funcional relatada pelo participante ou observada na avaliação (ex. déficit na fase de balanço da marcha, limitação na higiene íntima, etc.), com determinação da dose de cada grupo muscular conforme a postura espástica dos membros inferiores. A equipe multidisciplinar não soube a que grupo os participantes pertenciam no momento da seleção dos grupos musculares e respectivas doses de TBA. Como rotina de tratamento de pacientes com MAH/PET, recomendou-se a todos os participantes realizarem sessões de fisioterapia, entre duas a três sessões na semana, durante três meses até a reavaliação, além de receberem comprimidos de baclofeno (uso diário de três comprimidos de 10mg por três meses).

Análise estatística

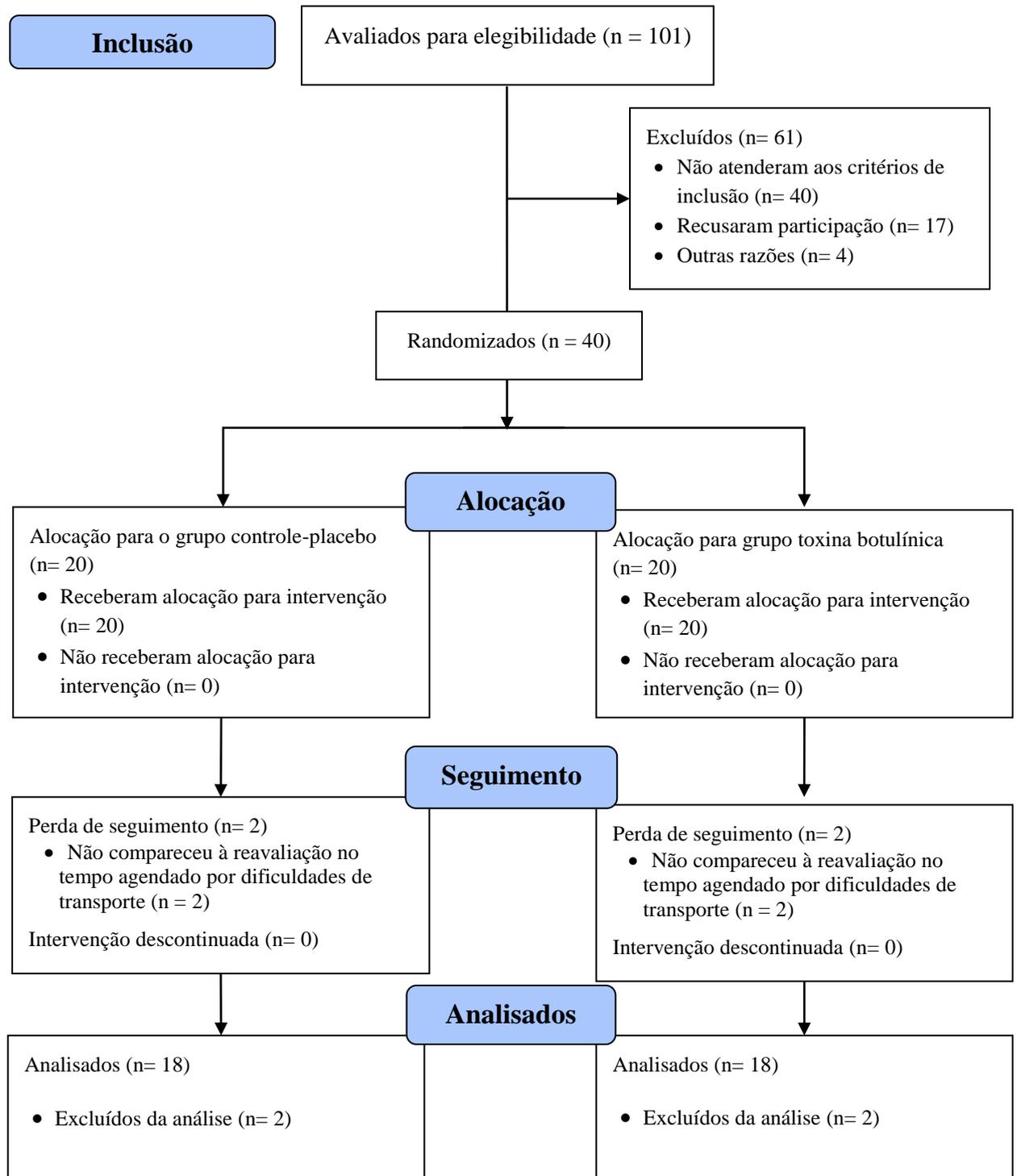
As variáveis categóricas foram expressas na forma de frequência absoluta e relativa, e as variáveis discretas e contínuas foram expressas na forma de medidas de tendência central e dispersão. Para análise dos desfechos contínuos, testes não paramétricos foram realizados após confirmação de distribuição não normal pelo teste Shapiro-Wilk. Os testes de Wilcoxon e Mann-Whitney foram utilizados para as análises intra e intergrupo, respectivamente. Uma análise de subgrupo da espasticidade foi realizada apenas com os participantes que apresentaram EMA ≥ 2 em, pelo menos, um grupo muscular. O tamanho do efeito (d) foi classificado de acordo com Sawilowsky (2009): 0.01 = muito pequeno, 0.2 = pequeno, 0.5 = médio, 0.8 = grande, 1.2 = muito grande e 2.0 = enorme ¹⁶⁹. Para a análise da segurança, a relação de dependência entre a frequência dos sinais ou sintomas e os grupos foi determinada pelo teste qui-quadrado de Pearson, associado à análise do risco relativo (RR) dos efeitos adversos, através da fórmula: $RR = \text{Risco (GTBA)}/\text{Risco (GCP)}$, com respectivos intervalos de confiança a 95%. Adicionalmente, o excesso de RR (ERR) também foi calculado, por meio da seguinte fórmula: $ERR = (RR-1) \times 100$. Os dados foram considerados estatisticamente significantes com $p < 0,05$. Os dados foram analisados através do pacote estatístico SPSS versão 27.0.

5.1.3 Resultados

Inicialmente, 101 indivíduos foram recrutados para participar do estudo entre o período de 14/06/2018 a 21/11/2022. O fluxograma de recrutamento dos participantes está exposto na Figura 10. 40 participantes foram randomizados, mas 4 deles não completaram os protocolos de intervenção (não compareceram à reavaliação no período agendado por dificuldades de transporte).

Os 36 participantes foram analisados, com idade média de 59 (DP 14) anos, variando de 27 a 82 anos e tempo de doença médio de 11 (DP 5) anos, entre 1 e 19 anos. Não houve diferença nos dados clínicos e sociodemográficos entre os grupos (Tabela 1). Na análise da espasticidade entre os membros inferiores direito e esquerdo dos participantes, não houve diferenças em ambos os grupos. Também não houve diferenças entre os grupos nos desfechos pré-intervenção, demonstrando homogeneidade da amostra (Tabela 2).

Figura 10 – Fluxograma de recrutamento dos participantes baseado no CONSORT.



Quanto às doses de TBA no GTBA, os adutores de quadril de 11 (61,1%) participantes receberam a TBA, com dose média de 229U (DP 115U). Os posteriores de coxa de 9 (50%) participantes também receberam a TBA, com dose média de 171U (DP 62U). Tríceps sural de

12 (66,7%) participantes receberam dose média de 129U (DP 45U), enquanto que o tibial posterior de 1 (5,5%) participante recebeu 100U de TBA. A dose de TBA por participante foi, em média, 312U (DP 183U), variando de 100 a 800U. No grupo GCP, 12 (66,7%) participantes receberam soro fisiológico nos adutores de quadril, com dose média de 233U (DP 124U); posteriores de coxa de 9 (50%) participantes, com dose média de 122U (DP 38U); tríceps sural de 10 (55,5%), com dose média de 110U (DP 60U); e o tibial posterior de 1 (5,5%) recebeu 100U. A dose de soro fisiológico por participante foi em média 303U (DP 151U), variando de 100 a 550U.

No GCP, houve diferença significativa no domínio mobilidade da WHODAS ($p = 0,020$), e no domínio dor da SF-36 ($p = 0,005$), ambos com tamanho de efeito moderado. Não houve diferença significativa nos demais desfechos. No GTBA, houve diferença significativa nos domínios aspectos físicos ($p = 0,048$) da SF-36, com tamanhos de efeito pequeno, e nos domínios dor ($p = 0,033$), estado geral de saúde ($p = 0,029$) e saúde mental ($p = 0,014$) da SF-36, com tamanhos de efeito médio. Houve também uma diferença intragrupo no domínio mobilidade da WHODAS ($p = 0,006$) com tamanho de efeito médio. Demais desfechos não apresentaram diferenças.

Na análise intergrupo, houve diferença significativa no domínio estado geral de saúde da SF-36 ($p = 0,037$), superior no GTBA, com tamanho de efeito pequeno. Demais desfechos na análise intergrupo não apresentaram diferença (Tabela 3).

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos com MAH/PET (n = 36).

	Grupo controle-placebo (n = 18)	Grupo toxina botulínica (n = 18)
Sexo – n (%) #		
Masculino	6 (33,3)	5 (27,8)
Feminino	12 (66,7)	13 (72,2)
Idade em anos – média (DP)*	60 (13)	57 (15)
Tempo de doença – média (DP)*	12 (5)	11 (5)
Raça – n (%) #		
Branco	1 (5,6)	1 (5,6)
Preto	11 (61,1)	12 (66,7)
Pardo	6 (33,3)	4 (22,2)
Indígena	-	-
Amarelo	-	1 (5,6)
Escolaridade – n (%) #		
Sem escolaridade formal	2 (11,1)	1 (5,6)
1 a 4 anos	1 (5,6)	2 (11,1)
5 a 8 anos	4 (22,2)	4 (22,2)
9 a 11 anos	8 (44,4)	7 (38,9)
12 anos ou mais	3 (16,7)	4 (22,2)
Estado civil – n (%)#		
Casado	9 (50)	9 (50)
Solteiro	6 (33,3)	4 (22,2)
Divorciado	2 (11,1)	3 (16,7)
Viúvo	1 (5,6)	2 (11,1)
Trabalham – n (%) #	2 (11,1)	4 (22,2)
Renda pessoal – n (%) #		
<1 salário mínimo	7 (38,9)	10 (55,6)
1,1 a 3 salário mínimos	10 (55,6)	7 (38,9)
3,1 a 5 salário mínimos	1 (5,6)	1 (5,6)
5,1 a 10 salário mínimos	-	-
>10 salário mínimos	-	-
Praticam atividade física – n(%) #	10 (55,6)	5 (27,8)
Uso de dispositivo auxiliar de marcha – n (%) #	14 (77,8)	14 (77,8)
Independente	4 (22,2)	4 (22,2)
Suporte unilateral	6 (33,3)	5 (27,8)
Suporte bilateral	4 (22,2)	4 (22,2)
Cadeirante	4 (22,2)	5 (27,8)
Comorbidade – n (%) #		
Hipertensão arterial sistêmica	7 (38,9)	6 (33,3)
Diabetes mellitus	6 (33,3)	3 (16,7)
Cardiopatia	-	1 (5,6)
Osteoartrose	3 (16,7)	2 (11,1)
Outros	2 (11,1)	2 (11,1)
Mini exame do estado mental – mediana (IQ) †	24,0 (3,3)	24,4 (4,1)

%; Porcentagem; DP: desvio-padrão; IQ: intervalo interquartil; n: amostra; *Teste t-student; #Qui-quadrado de Pearson; † Teste U de Mann-Whitney

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 2 – Comparação dos desfechos basais dos indivíduos com MAH/PET (n = 36)

Mediana (IQ)	Grupo controle- placebo (n = 18)	Grupo toxina botulínica (n = 18)	<i>p</i>
EMA			
Adutores de quadril	2,00 (3,00)	2,00 (2,00)	0,495
Posteriores de coxa	2,00 (1,00)	2,00 (3,00)	0,841
Tríceps sural	2,00 (1,00)	2,00 (1,00)	0,174
Tibial posterior	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,947
MIFm	81,0 (10)	80,5 (11)	0,883
Dor			
QLD	9,00 (13,50)	8,00 (18,8)	0,758
Intensidade média	4,11 (4,92)	4,49 (5,18)	0,947
WHODAS			
Cognição	25,00 (28,13)	29,17 (27,08)	0,904
Mobilidade	57,50 (36,25)	60,00 (22,50)	0,799
Autocuidado	21,87 (45,31)	18,75 (43,75)	0,718
Relações interpessoais	20,00 (22,50)	20,00 (36,25)	0,429
Atividades de vida	64,06 (67,97)	56,25 (35,93)	0,925
Participação	51,56 (38,28)	50,00 (28,90)	0,968
SF-36			
Capacidade funcional	22,50 (21,25)	30,00 (33,75)	0,096
Aspectos físicos	12,50 (75,00)	0,00 (25,00)	0,461
Dor	46,25 (35,60)	38,75 (43,10)	0,841
Estado geral da saúde	50,00 (22,50)	45,00 (18,75)	0,157
Vitalidade	45,00 (31,25)	37,50 (42,50)	0,341
Aspectos sociais	62,50 (62,50)	50,00 (53,10)	0,174
Aspectos emocionais	33,30 (75,03)	33,30 (90,63)	0,841
Saúde mental	54,00 (39,00)	54,00 (23,75)	0,620

%; porcentagem; EMA: escala modificada de Ashworth; IQ: intervalo interquartil; MIFm: medida de independência funcional motora; n: amostra. QLD: quantidade de locais dolorosos; SF-36: *Short Form Health Survey* 36 itens; WHODAS: *World Health Organization Disability Assessment Scale*.
Fonte: dados da pesquisa

Tabela 3 – Comparação intra e intergrupo dos participantes com MAH/PET (n = 36).

Mediana (IQ)	Grupo controle-placebo (n = 18)				Grupo toxina botulínica (n = 18)				Diferença intergrupo	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	<i>p</i>	Tamanho de efeito	Pré-intervenção	Pós-intervenção	<i>p</i>	Tamanho de efeito	<i>p</i>	Tamanho de efeito
EMA										
Adutores de quadril	2,00 (3,00)	2,5 (2,00)	0,336	0,23	2,00 (2,00)	2,00 (3,00)	0,206	0,30	0,126	0,25
Posteriores de coxa	2,00 (1,00)	2,00 (1,00)	0,916	0,02	2,00 (3,00)	2,00 (2,00)	0,791	0,06	0,743	0,06
Tríceps sural	2,00 (1,00)	2,00 (1,00)	0,107	0,38	2,00 (1,00)	2,00 (1,00)	0,054	0,45	0,839	0,03
Tibial posterior	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,180	0,32	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,109	0,38	0,767	0,05
MIFm	81,0 (10)	82,0 (12)	0,585	0,13	80,5 (11)	81,5 (9)	0,452	0,18	0,963	0,01
Dor										
QLD	9,00 (13,50)	10,25 (11,00)	0,650	0,11	8,00 (18,8)	7,00 (10,25)	0,214	0,29	0,265	0,19
Intensidade média	4,11 (4,92)	5,84 (3,6)	0,446	0,18	4,49 (5,18)	4,97 (2,8)	0,201	0,30	0,864	0,03
WHODAS	36,49 (39,35)	41,26 (24,17)	0,267	0,26	43,09 (18,58)	33,23 (17,67)	0,133	0,35	0,563	0,10
Cognição	25,00 (28,13)	27,08 (30,21)	0,533	0,15	29,17 (27,08)	25,00 (30,21)	0,434	0,18	0,963	0,01
Mobilidade	57,50 (36,25)	50,00 (33,75)	0,020*	0,55	60,00 (22,50)	47,50 (31,25)	0,006*	0,65	0,913	0,02
Autocuidado	21,87 (45,31)	25,00 (39,06)	0,455	0,18	18,75 (43,75)	9,37 (25,00)	0,094	0,39	0,481	0,12
Relações interpessoais	20,00 (22,50)	20,00 (31,25)	0,774	0,07	20,00 (36,25)	15,00 (22,50)	0,287	0,25	0,563	0,09
Atividades de vida	64,06 (67,97)	68,75 (46,88)	0,222	0,29	56,25 (35,93)	64,06 (28,13)	0,289	0,25	0,767	0,05
Participação	51,56 (38,28)	51,56 (28,12)	0,897	0,03	50,00 (28,90)	43,75 (17,18)	0,078	0,42	0,308	0,17
SF-36										
Capacidade funcional	22,50 (21,25)	25,00 (26,25)	0,115	0,37	30,00 (33,75)	35,00 (28,75)	0,423	0,19	0,815	0,04
Aspectos físicos	12,50 (75,00)	25,00 (50,00)	0,684	0,10	0,00 (25,00)	25,00 (50,00)	0,048*	0,47	0,181	0,23
Dor	46,25 (35,60)	52,50 (37,50)	0,005*	0,67	38,75 (43,10)	57,50 (32,50)	0,033*	0,50	0,815	0,04
Estado geral da saúde	50,00 (22,50)	47,50 (35,00)	0,274	0,26	45,00 (18,75)	52,50 (21,25)	0,029*	0,51	0,037 [#]	0,35
Vitalidade	45,00 (31,25)	52,50 (26,25)	0,179	0,32	37,50 (42,50)	37,50 (51,25)	0,393	0,20	0,888	0,02
Aspectos sociais	62,50 (62,50)	75,00 (50,00)	0,220	0,29	50,00 (53,10)	62,50 (40,63)	0,110	0,38	0,963	0,01
Aspectos emocionais	33,30 (75,03)	66,70 (75,03)	0,107	0,38	33,30 (90,63)	66,70 (75,00)	0,257	0,27	0,462	0,12
Saúde mental	54,00 (39,00)	70,00 (37,00)	0,146	0,34	54,00 (23,75)	68,00 (32,00)	0,014*	0,58	0,372	0,15

EMA: escala modificada de Ashworth; IQ: intervalo interquartil; MIFm: medida de independência funcional motora; QLD: quantidade de locais dolorosos; SF-36: *Short Form Health Survey* 36 itens; WHODAS: *World Health Organization Disability Assessment Scale*; *Teste de Wilcoxon $p < 0,05$; [#]Teste U de Mann-Whitney $p < 0,05$.

Tabela 4 – Comparação das frequências e os riscos de efeitos adversos entre os grupos dos participantes com MAH/PET (n = 40).

Sinal ou sintoma – n (%)	Grupo controle- placebo (n = 20)	Grupo toxina botulínica (n = 20)	RR (IC 95%)	ERR (%)	p*
Frequência de sinais e sintomas	11 (55)	12 (60)	1,09 (0,64 – 1,86)	9	0,749
Dor local	0 (0)	1 (5)	-	-	0,311
Dor muscular	4 (20)	2 (10)	0,50 (0,10 – 2,43)	- 50	0,376
Edema	1 (5)	2 (10)	2,00 (0,20 – 20,3)	100	0,548
Sonolência	0 (0)	2 (10)	-	-	0,147
Trombose venosa profunda	0 (0)	1 (5)	-	-	0,311
Fraqueza muscular	3 (15)	2 (10)	0,67 (0,12 – 3,57)	- 33	0,633
Sensação de peso	1 (5)	1 (5)	1,00 (0,07 – 14,9)	0	1,000
Queimação	1 (5)	0 (0)	-	-	0,311
Incontinência urinária	3 (15)	1 (5)	0,33 (0,38 – 2,94)	- 67	0,292
Insônia	1 (5)	0 (0)	-	-	0,311
Déficit de equilíbrio	1 (5)	0 (0)	-	-	0,311
Fadiga	1 (5)	1 (5)	1,00 (0,07 – 14,9)	0	1,000
Tremor	1 (5)	2 (10)	2,00 (0,20 – 20,3)	100	0,548
Espasmo	0 (0)	1 (5)	-	-	0,311

%: porcentagem; n: amostra. IC: intervalo de confiança; ERR: excesso de risco relativo; RR: risco relativo. *Teste Qui-quadrado de Pearson

Fonte: dados da pesquisa

Dentre os efeitos adversos, 14 sinais e sintomas foram referidos pelos participantes. A presença de dor muscular no local da aplicação foi o sintoma mais comum, relatado por seis (16,6%) participantes, seguido de fraqueza muscular, relatado por cinco (13,9%) participantes. Um episódio de trombose venosa profunda ocorreu em um participante do GTBA, com resolução positiva. Demais efeitos adversos ocorreram entre 1 (2,8%) e 3 (8,3%) participantes. Não houve diferença significativa na frequência ($p = 0,310$) e no sinais e sintomas específicos referidos pelos participantes, com RR variando entre 0,33 e 2,00 e ERR variando entre -33 a 100% (Tabela 4).

Na análise de subgrupo da espasticidade, com os participantes que apresentaram EMA ≥ 2 em pelo menos um grupo muscular, houve diferença significativa na EMA do tríceps sural ($p = 0,039$) no GTBA, com tamanho de efeito médio. Na análise intergrupo, não houve diferença significativa nos grupos musculares (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise de subgrupo dos participantes com EMA ≥ 2 (n = 22).

Mediana (IQ)	Grupo controle-placebo (n = 12)				Grupo toxina botulínica (n = 10)				Intergrupo	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	<i>p</i>	Tamanho de efeito	Pré-intervenção	Pós-intervenção	<i>p</i>	Tamanho de efeito	<i>p</i>	Tamanho de efeito
EMA										
Adutores de quadril	3,00 (1,00)	3,00 (1,00)	0,461	0,21	3,00 (2,00)	2,50 (2,00)	0,102	0,52	0,107	0,34
Posteriores de coxa	2,00 (1,00)	2,00 (2,00)	0,792	0,08	3,00 (1,00)	2,50 (1,00)	0,429	0,25	0,582	0,11
Tríceps sural	2,00 (2,00)	2,00 (1,00)	0,317	0,29	3,00 (2,00)	2,00 (2,00)	0,039*	0,65	0,283	0,23
Tibial anterior	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,180	0,39	0,00 (1,00)	0,00 (0,00)	0,109	0,51	0,582	0,11

EMA: escala modificada de Ashworth; IQ: intervalo interquartil; *Teste de Wilcoxon $p < 0,05$; #Teste U de Mann-Whitney $p < 0,05$.

Fonte: dados da pesquisa

5.1.4 Discussão

Os resultados mostraram uma mudança moderada dos domínios aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e saúde mental da SF-36, além do domínio mobilidade da WHODAS após a TBA. Porém a TBA demonstrou uma mudança superior pequena em relação à do placebo, apenas no domínio estado geral de saúde da SF-36. Na análise de subgrupo, considerando aqueles participantes com espasticidade mais intensa, a TBA mostrou uma mudança moderada da EMA do tríceps sural, porém não foi superior à do placebo. A TBA se revelou segura em pessoas com MAH/PET, com a ocorrência de apenas um efeito adverso importante (trombose venosa profunda), sem diferença entre os grupos e com resolução positiva.

O uso da TBA deve ser individualizado e de longo prazo. A variabilidade na seleção dos músculos espásticos, assim como a dose terapêutica e a realização de aplicações contínuas de TBA precisam ser adaptadas ao indivíduo para o sucesso terapêutico¹²³. No presente estudo, os participantes utilizaram a TBA pela primeira vez, sendo avaliados após três meses da injeção. No entanto, estudos prévios mostraram efeitos mais evidentes com injeções repetitivas de TBA nos membros inferiores de pessoas com AVC, esclerose múltipla e lesão medular¹⁷⁰⁻¹⁷³, trazendo mudanças significativas da espasticidade e da função motora entre o segundo e o quarto ciclo de TBA¹⁷¹ e quando feitas regularmente a cada três meses por, pelo menos, um ano¹⁷⁰. Logo, é possível que uma dose única de TBA em três meses não seja suficiente para demonstrar uma melhora significativa em pessoas com MAH/PET. Os próximos estudos precisam investigar os efeitos a longo prazo após aplicações contínuas de TBA em pessoas com MAH/PET.

A dose terapêutica otimizada também é um aspecto importante para a eficácia da TBA. Neste estudo, a dose de TBA por participante variou entre 100 a 800U, seguindo o recomendado por Esquenazi et al.¹⁷ (2017). No entanto, tais indicações foram determinadas para pessoas pós-AVC, com manifestação clínica unilateral¹⁷, perfil espástico diferente da MAH/PET. A associação de posturas espásticas, como pé equino, flexo de joelhos e coxas aduzidas, geralmente envolvendo músculos proximais e distais concomitantemente, são mais comuns em pessoas com MAH/PET¹², combinações não descritas¹⁷. Vale ressaltar que as recomendações de Esquenazi et al.¹⁷ (2017) foram escolhidas para este estudo por apresentarem as indicações terapêuticas de TBA de acordo as posturas espásticas mais próximas da MAH/PET e por serem específicas para o uso do Botox®. Não foram

encontradas recomendações de doses terapêuticas otimizadas para pessoas com lesões medulares ou mielopatias. Desse modo, não está clara a dose mínima eficaz e máxima confiável de TBA em pessoas com MAH/PET. Ainda assim, sugere-se, em casos de baixa eficácia da TBA, o aumento de músculos-alvo, assim como a repetição do padrão realizado, a redistribuição das doses e a modificação da diluição, que devem ser condutas implementadas¹⁷. Portanto, novos estudos devem explorar a relação da indicação terapêutica de TBA considerando a postura espástica apresentada pela pessoa com MAH/PET, além de determinar a dose mínima responsiva e a máxima segura, investigando novas estratégias eficazes para esse grupo de pessoas.

Neste estudo, os desfechos foram avaliados apenas antes e três meses após a aplicação da TBA ou do soro fisiológico. O início da resposta terapêutica da TBA varia de poucos dias a poucas semanas após a aplicação, com pico de efeito após quatro ou cinco semanas^{15,120,121}. A duração do efeito ocorre entre dois e quatro meses, porém é diretamente proporcional à quantidade de TBA aplicada¹²⁰. No entanto, devido ao caráter progressivo da MAH/PET⁶, é possível que, nos participantes deste estudo, os efeitos da TBA possam ter ocorrido antes dos três meses, seguidos de remissão. Ainda assim, vale evidenciar que, em pessoas com lesão medular, respostas funcionais positivas podem ser vistas mesmo antes e após três meses de aplicação¹⁸. Portanto, novos estudos precisam investigar os efeitos em intervalos menores que três meses, a fim de verificar a existência de efeito em menor prazo.

Pessoas com MAH/PET frequentemente experienciam dor crônica, principalmente na colunar lombar e nos membros inferiores. O tipo de dor crônica mais comum é a dor neuropática, com intensidade variando de leve a moderada e associada fortemente a sintomas de depressão e ansiedade⁵⁹. Neste estudo, investigamos o efeito indireto da TBA sobre a dor dos participantes, mostrando que não houve diferença na quantidade de locais dolorosos e na intensidade da dor entre os grupos. Há evidências fracas da eficácia da TBA na dor neuropática de pessoas com lesão medular¹⁷⁴. Além disso, os estudos que mostraram efeitos positivos da TBA na dor neuropática realizaram injeções subcutâneas nas regiões dolorosas^{175,176}. Neste estudo, a TBA foi aplicada nos grupos musculares mais espásticos dos membros inferiores que interferiam na função motora, independentemente do local da dor. Além disso, Shaikh et al.¹⁷⁷ (2016) demonstraram haver uma associação fraca entre intensidade da dor e gravidade da espasticidade. Logo, a aplicação de TBA nos músculos espásticos dos membros inferiores de pessoas com MAH/PET parece não ter efeito indireto sobre a dor em diferentes regiões do corpo.

Limitações nas AVDs são comuns em pessoas com MAH/PET, principalmente envolvendo a mobilidade e o manejo de sintomas urinários^{60,80,178}. Em nosso estudo, não houve mudança no grau de independência funcional dos participantes. Vale ressaltar que a média da MIFm pré-intervenção de ambos os grupos representa 88% do valor máximo da escala, ou seja, próximo do efeito teto. Isso demonstra que os participantes, em geral, já possuíam um nível de independência funcional alto, em consonância com outros estudos que mostraram uma dependência mínima nas AVDs de pessoas com MAH/PET^{60,80,178}. Devido ao fato de a condição clínica não afetar os membros superiores, a maioria das pessoas com MAH/PET são independentes nas tarefas que envolvem o autocuidado⁸⁰. Níveis elevados de independência funcional requerem intervenções mais complexas para que haja mudanças efetivas. Portanto, a TBA parece ter pouco ou nenhum efeito em pessoas com MAH/PET que já apresentem um nível importante de independência funcional.

Atividades de transferências mais complexas, como se mover na cama, sentar e levantar, bem como subir e descer escadas, estão limitadas em uma parcela importante de pessoas com MAH/PET^{80,178}. Em nosso estudo, a mobilidade relacionada à funcionalidade apresentou melhora em ambos os grupos, sem superioridade entre eles. Provavelmente, ambos os grupos melhoraram devido aos efeitos dos exercícios físicos realizados nas sessões de fisioterapia¹¹⁵. Além disso, outro estudo mostrou que doses repetidas de TBA melhoraram a mobilidade de pessoas com lesão medular, avaliada pela medida de independência da referida lesão¹⁷³. Parece que, mais uma vez, a dose única de TBA não é capaz de melhorar a percepção da mobilidade. Isso reforça a necessidade de se testarem diferentes estratégias do uso da TBA nessa população.

Além disso, a percepção da mobilidade é avaliada diferentemente entre os instrumentos existentes. Em nosso estudo, utilizamos a WHODAS para a mensuração da funcionalidade, em que um dos aspectos avaliados é a percepção de mobilidade. Nessa escala, o grau de dificuldade percebido, nos últimos 30 dias, é quantificado dentro de atividades como a capacidade de ficar em pé por longos períodos, levantar-se, movimentar-se dentro de casa, sair de casa e andar longas distâncias¹⁶⁴, aspectos diferentes dos utilizados em instrumentos convencionais de mobilidade, em especial na lesão medular. Há uma escassez de estudos que avaliem os efeitos de intervenções sobre a funcionalidade avaliada pela WHODAS em pessoas ainda com incapacidades motoras, o que precisa ser mais explorado. Este é o primeiro estudo que utiliza a WHODAS como instrumento de desfecho de funcionalidade em pessoas com MAH/PET.

A busca por intervenções terapêuticas capazes de impactar na qualidade de vida (QV) de pessoas com deficiência é um desafio para os profissionais de saúde. Diversos estudos investigaram a possibilidade de a TBA ser um recurso terapêutico eficaz na melhora da QV de pessoas com espasticidade de origem cerebral e medular, com resultados conflitantes e não conclusivos¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Nossos resultados mostraram uma melhora pequena no estado geral de saúde relacionado à QV após a TBA, sem mudanças em outros aspectos. Em pessoas com MAH/PET, a prática de exercícios físicos⁹⁷ e a presença de incontinência urinária⁶⁴ são fatores comumente associados à baixa QV, e terapias como o Pilates e o uso da TBA para a bexiga neurogênica demonstraram resultados positivos^{109,152}. Além disso, não há associação entre a espasticidade e a QV de pessoas com MAH/PET⁸. Logo, recursos como a TBA, que foquem na redução da espasticidade, podem não afetar a QV dessas pessoas. Parece que o uso da TBA para a espasticidade dos membros inferiores, portanto, não é suficiente para melhorar a QV das pessoas com MAH/PET. Intervenções terapêuticas concentradas nos aspectos que mais impactam na QV devem ser implementadas para essa população.

Quanto à segurança da TBA, não foi vista diferença na frequência de efeitos adversos entre os grupos. O efeito adverso mais grave foi a trombose venosa profunda (TVP), que ocorreu em um participante do GTBA. Encontramos apenas um caso registrado de TVP após TBA em membros inferiores, sem clareza na relação entre TBA e TVP¹⁸². No entanto, estudos mostram que a TBA pode exercer papel protetor, prevenindo a incidência de TVP em até 79%¹⁸³. Portanto, a TVP pode ter ocorrido por outros fatores, como a própria condição clínica. A TVP pode ocorrer em pessoas com lesões medulares crônicas, principalmente após seis meses de lesão¹⁸⁴, e naqueles com idade mais avançada e limitações na marcha¹⁸⁵, características presentes no participante-caso. Em relação aos demais efeitos adversos registrados, muitos deles são sinais e sintomas comuns da condição clínica, como a fraqueza, a dor muscular e a presença de incontinência urinária⁷. Além disso, os participantes estavam em uso de baclofeno, que possui efeitos adversos conhecidos, especialmente em pessoas com lesão medular, tais como a fadiga, fraqueza muscular, incontinência, entre outros¹⁸⁶. Dito isso, os efeitos adversos presentes nos participantes deste estudo parecem estar associados à condição clínica e ao uso do baclofeno, situações presentes em ambos os grupos, e não ao uso da TBA, reforçando a sua segurança em pessoas com MAH/PET.

Há algumas limitações no estudo. A espasticidade foi avaliada apenas pela EMA, escala que avalia exclusivamente o componente de hipertonia da espasticidade, amplamente utilizada em pesquisas clínicas. Outros aspectos da espasticidade, tais como espasmos e

clônus, não foram avaliados. Além disso, no Brasil, escalas de avaliação funcional da espasticidade traduzidas e validadas são escassas, principalmente para pessoas com MAH/PET. Outra limitação do estudo foi a ausência de avaliação da percepção de melhora dos participantes, desfecho importante na investigação de eficácia terapêutica. E, por fim, não foram controlados o uso do baclofeno e a frequência e intensidade das sessões de fisioterapia nos grupos.

5.1.5 Conclusão

A TBA mostrou ser um recurso terapêutico seguro para pessoas com MAH/PET. Porém a primeira dose de TBA não foi capaz de melhorar espasticidade, dor, funcionalidade e qualidade de vida de pessoas com MAH/PET após três meses de intervenção. Próximos estudos precisam investigar a eficácia da TBA em pessoas com MAH/PET com repetições de doses e com novas estratégias de aplicação, que utilizem instrumentos de avaliação da espasticidade considerando a influência direta nas tarefas funcionais e a percepção do indivíduo, além do controle das sessões de fisioterapia realizadas.

5.2 ARTIGO 2- Eficácia da toxina botulínica em pessoas deambulantes com paraparesia espástica tropical: um estudo-piloto

Resumo

Introdução – A espasticidade, um dos principais sintomas da mielopatia associada ao HTLV-1, ou paraparesia espástica tropical (MAH/PET), pode interferir na habilidade de andar, limitação relevante decorrente da doença. A toxina botulínica tipo A (TBA) é fortemente consolidada no tratamento da espasticidade, embora haja escassez de estudos em pessoas com MAH/PET. **Objetivo** – Verificar a eficácia da TBA na melhora das características espaço-temporais da marcha, da mobilidade funcional, bem como no sentar e levantar de pessoas com MAH/PET. **Métodos** – Ensaio clínico piloto, randomizado, controlado, duplo-cego e controle-placebo, realizado com indivíduos maiores de 18 anos, diagnosticados com MAH/PET, que nunca utilizaram a TBA para tratamento de espasticidade e capazes de deambular com ou sem dispositivo auxiliar de marcha. Um examinador cego avaliou os desfechos espasticidade, velocidade e cadência da marcha, tamanho do passo, mobilidade funcional e desempenho no sentar e levantar, antes e três meses após a intervenção. Os participantes foram randomizados nos grupos: TBA e controle-placebo (soro fisiológico). **Resultados** – 27 participantes foram analisados, com idade média de 57 (DP 13), e tempo de doença médio de 10 (DP 5) anos. Não houve diferença intra e intergrupo significativa em espasticidade, velocidade e cadência da marcha, tamanho do passo, mobilidade funcional e desempenho no sentar e levantar, com tamanho de efeito variando entre muito pequeno e médio. **Conclusão** – A TBA não foi eficaz na melhora das variáveis espaço-temporais de marcha, mobilidade e sentar e levantar em pessoas com MAH/PET. Sugere-se que os próximos estudos avaliem a força muscular e variáveis cinéticas ou cinemáticas, que determinem métodos mais específicos de prescrição terapêutica da TBA e que implementem estratégias de minimização de perdas de acompanhamento das pessoas com MAH/PET.

Palavras-chave: Vírus linfotrófico de células T Humanas Tipo 1. Paraparesia espástica tropical. Toxina botulínica. Marcha. Mobilidade. Piloto.

5.2.1 Introdução

A espasticidade é uma importante manifestação neurológica da mielopatia associada ao Vírus Linfotrófico da célula T humana tipo I (HTLV-I), paraparesia espástica tropical (MAH/PET). Está presente, de forma mista e difusa, nos membros inferiores, mais frequentemente nos músculos plantiflexores, extensores e flexores de joelho e adutores de quadril, apresentando, em média, uma intensidade leve e uma distribuição simétrica entre os membros inferiores¹². A presença da espasticidade, em conjunto com a fraqueza muscular, pode interferir na habilidade de andar dessas pessoas⁸⁵.

A perda da capacidade de deambular é uma das principais limitações da MAH/PET, requisitando o uso de dispositivos auxiliares⁷⁸, ou podendo progredir para o uso de cadeira de rodas⁵⁶. Alterações importantes na biomecânica da marcha podem ser vistas nessas pessoas^{82,83}, caracterizadas por uma redução dos aspectos espaço-temporais, como velocidade, cadência e tamanho do passo, além de déficits na amplitude do movimento das articulações dos membros inferiores^{82,83}. A velocidade de marcha de pessoas com MAH/PET é um importante preditor de limitações nessa capacidade funcional e de perda da independência nas atividades de vida diária (AVD), além de risco de queda⁷⁸.

A maioria dos indivíduos com MAH/PET apresentam limitações nas atividades diárias⁶⁰. Demonstram uma dependência mínima na funcionalidade em geral, porém a mobilidade está entre os aspectos de suas AVD mais comprometidos^{80,81}. Nas tarefas que envolvem o autocuidado, a maioria das pessoas com MAH/PET são independentes, devido à preservação dos membros superiores⁸⁰. No entanto, atividades de transferência mais complexa – como se mover na cama, sentar e levantar, subir e descer escadas – estão limitadas em muitos casos⁸¹.

O tratamento sintomático da MAH/PET ainda é um desafio para os profissionais da saúde². As drogas orais antispásticas são a primeira linha de tratamento, devido à sua facilidade no uso, embora apresentem pouca eficácia e alta incidência de efeitos adversos¹⁸⁷. Portanto, uma alternativa para o tratamento da espasticidade para essa população seria o uso da toxina botulínica do tipo A (TBA). A TBA é fortemente consolidada no tratamento da espasticidade¹⁵, com indicações para seu uso em pessoas com lesão medular¹⁶⁻¹⁸. Uma revisão sistemática mostrou que a TBA é segura e eficaz no tratamento de pessoas com paraparesia espástica²¹, porém não foram encontrados estudos com o uso da TBA na MAH/PET. Como o

padrão da espasticidade na MAH/PET difere de outras etiologias, estudos específicos com essa população são necessários. O objetivo deste estudo é verificar a eficácia da TBA na melhora das características espaço-temporais de marcha, da mobilidade funcional e do sentar e levantar de pessoas com MAH/PET.

5.2.2 Materiais e métodos

Trata-se de um ensaio clínico piloto, randomizado, paralelo, controle-placebo e duplo-cego. O estudo foi realizado no período de junho de 2018 a junho de 2023, no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos em Salvador, Bahia, Brasil, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (nº 2.263.099), em consonância com os aspectos éticos previstos na declaração de Helsinque. Todos os indivíduos inclusos consentiram sua participação no estudo.

Foram recrutados 30 indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com MAH/PET, de acordo com os critérios de Castro-Costa et al.⁵⁷ (2006), que não tenham feito uso de TBA para tratamento de espasticidade e apresentem essa situação em pelo menos um grupo muscular dos membros inferiores (escala modificada de Ashworth ≥ 1), com impacto funcional, de acordo com as recomendações de Esquenazi et al.¹⁷ (2017), e que fossem capazes de deambular com ou sem dispositivos auxiliares de marcha. Não foram incluídos indivíduos que apresentavam gravidez, distúrbios hemorrágicos, com lesão infecciosa na pele no local da injeção, ou outras doenças neurológicas. Foram excluídos os participantes que não compareceram à reavaliação em até duas semanas após o período agendado.

Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e funcionais por um avaliador treinado. Uma segunda avaliação foi realizada após três meses de intervenção pelo mesmo examinador. O avaliador não soube em que grupo os participantes foram alocados. Além da anamnese, foram aplicados testes e escalas funcionais nos participantes para avaliação da espasticidade, sentar e levantar, tamanho do passo, velocidade e cadência da marcha, bem como mobilidade funcional.

Para avaliação da espasticidade, foi utilizada a escala modificada de Ashworth (EMA) (Anexo A), em que é realizada uma movimentação passiva do músculo avaliado, verificando-se o grau de resistência ao movimento. Devido à presença do item 1+, a pontuação foi

transformada, variando de 0 (sem aumento do tônus muscular) a 5 (parte afetada mostrando-se rígida à flexão ou extensão)^{16,157}. Foram avaliados os seguintes grupos musculares de cada membro inferior: adutores do quadril, posteriores de coxa, tríceps sural e tibial posterior. A EMA foi aplicada por um único fisioterapeuta previamente treinado.

O teste de caminhada de 10 metros (TC10m) foi utilizado para avaliar o tamanho do passo, a velocidade e a cadência da marcha¹⁸⁸. No teste, o participante foi instruído a andar na sua velocidade usual por 14 metros, enquanto um único avaliador cronometrava o tempo percorrido em segundos e o número de passos após os dois primeiros metros e até os últimos dois metros. Os participantes realizaram duas tentativas, sendo considerado o resultado de menor tempo de execução. O TC10m é validado e possui excelente confiabilidade para pacientes com lesão medular^{189,190}. Os dados foram coletados sem o uso dispositivo auxiliar de marcha, exceto nos participantes que não eram capazes de deambular sem esse dispositivo.

O desempenho no sentar e levantar foi avaliado pelo teste de cinco repetições desses movimentos (TSL5R), criado para avaliar, de forma funcional, a força muscular dos membros inferiores. O participante sentava em uma cadeira padrão sem braços, com as costas eretas em 90 graus contra o encosto da cadeira, os pés no chão com os calcanhares 10 cm atrás dos joelhos e os braços ao lado do corpo. O paciente era orientado a levantar e a sentar cinco vezes, o mais rápido possível, após o comando “Vá”. O avaliador quantificava o tempo em que o participante realizou as cinco repetições entre o comando “vá” até o momento em que o mesmo tocava as nádegas na cadeira, na quinta repetição. Esse teste possui validação, apresentando adequada confiabilidade em deambulantes com lesão medular¹⁹¹.

A mobilidade funcional foi verificada através do *Timed Up and Go Test* (TUG), que avalia as transferências da posição sentada para a posição em pé, a estabilidade ao deambular, as mudanças durante a marcha, e permite a utilização de auxílios individuais habituais como bengala e andador. O teste consiste na análise do tempo em que o paciente é solicitado a levantar-se de uma cadeira (a partir da posição encostada), deambular uma distância de três metros e retornar para sentar-se na cadeira novamente¹⁹². O TUG possui validade e excelente confiabilidade para pessoas com lesão medular¹⁹¹.

Os participantes foram informados sobre a existência de dois tipos de tratamento, porém não tiveram informação sobre o grupo a que pertenciam até o final do estudo. Foi realizada uma randomização em blocos de dois, usando-se um gerador básico de números aleatórios (random.org), logo após a confirmação da elegibilidade do participante. A distribuição dos participantes nos grupos foi registrada em uma planilha *online*, com acesso restrito e

exclusivo do pesquisador randomizador até o final da coleta do estudo. O pesquisador randomizador não participou das avaliações e das intervenções.

Os participantes foram randomizados em dois grupos: o grupo toxina botulínica (GTBA) recebeu injeções intramusculares de TBA (Botox® 100U, Allergan, Inc., Irvine, CA), e o grupo controle-placebo (GCP) recebeu injeções intramusculares de soro fisiológico (0.9mg NaCl por frasco). As seringas de ambos os grupos foram preparadas por um profissional não envolvido no manejo dos indivíduos dos grupos (randomizador), em uma sala restrita, e entregue a um neurologista com mais de 20 anos de experiência na aplicação de TBA, que aplicou as injeções seguindo a técnica de anatomia palpatória.

Seringas de 10 ml de volume e agulha de calibre 30x7mm foram utilizadas para ambos os grupos. Para preparação da TBA, o frasco de 100U era diluído com 2ml de soro fisiológico. A seleção dos grupos musculares e das doses foi definida por uma equipe multidisciplinar (fisioterapeuta e neurologista) com experiência prévia, considerando as recomendações de Esquenazi et al.¹⁷ (2007): EMA \geq 1+ associado a alguma limitação de mobilidade relatada pelo participante ou observada na avaliação, e doses de TBA de acordo com a postura espástica presente. Após avaliação da EMA, o participante era solicitado a andar por 10 metros, e os grupos musculares espásticos eram escolhidos de acordo com a postura adotada (flexo de joelho, marcha em tesoura, marcha equina, etc.) durante a marcha e as fases alteradas da marcha devido à espasticidade. Como rotina de tratamento de pacientes com MAH/PET, todos os participantes realizaram sessões de fisioterapia, entre duas a três sessões na semana, durante três meses, até a reavaliação, além de receberem comprimidos de baclofeno (uso diário de três comprimidos de 10mg por três meses). A equipe multidisciplinar, o avaliador e os sujeitos, não souberam a que grupo pertencia cada participante.

Os dados estão expressos na forma de frequência absoluta e (ou) frequência relativa para variáveis categóricas, e na forma de medidas de tendência central e dispersão para variáveis discretas e (ou) contínuas. As variáveis contínuas foram inicialmente testadas quanto à normalidade da distribuição por meio do teste Shapiro-Wilk. Nos casos de não rejeição da hipótese de normalidade nos dados, foram utilizados os testes *t* de Student paramétricos para amostras pareadas e amostras independentes na análise intra e intergrupo, respectivamente. Nos casos em que as hipóteses de normalidade foram rejeitadas, os testes de Wilcoxon foram utilizados para comparar as amostras pareadas e o teste de Mann-Whitney para comparar amostras independentes, na análise intra e intergrupo, respectivamente. O

tamanho do efeito foi classificado de acordo com Sawilowsky (2009): 0.01 = muito pequeno, 0.2 = pequeno, 0.5 = médio, 0.8 = grande, 1.2 = muito grande e 2.0 = enorme¹⁶⁹. Os dados foram considerados estatisticamente significantes com $p < 0,05$, e foram analisados através do pacote estatístico SPSS versão 27.0.

5.2.3 Resultados

Trinta indivíduos foram incluídos para a análise. Dentre eles, três participantes não completaram a intervenção por problemas de transporte na reavaliação. O fluxograma de recrutamento dos participantes está exposto na Figura 11. Os 27 participantes incluíam 18 (66,7%) mulheres, com idade média de 57 (DP 13) anos, variando de 27 a 79 anos, e tempo de doença médio de 10 (DP 5) anos, variando de 1 a 19 anos. Não houve diferença nos dados clínicos e sociodemográficos entre os grupos (Tabela 6).

Figura 11 – Fluxograma de recrutamento dos participantes baseado no CONSORT.

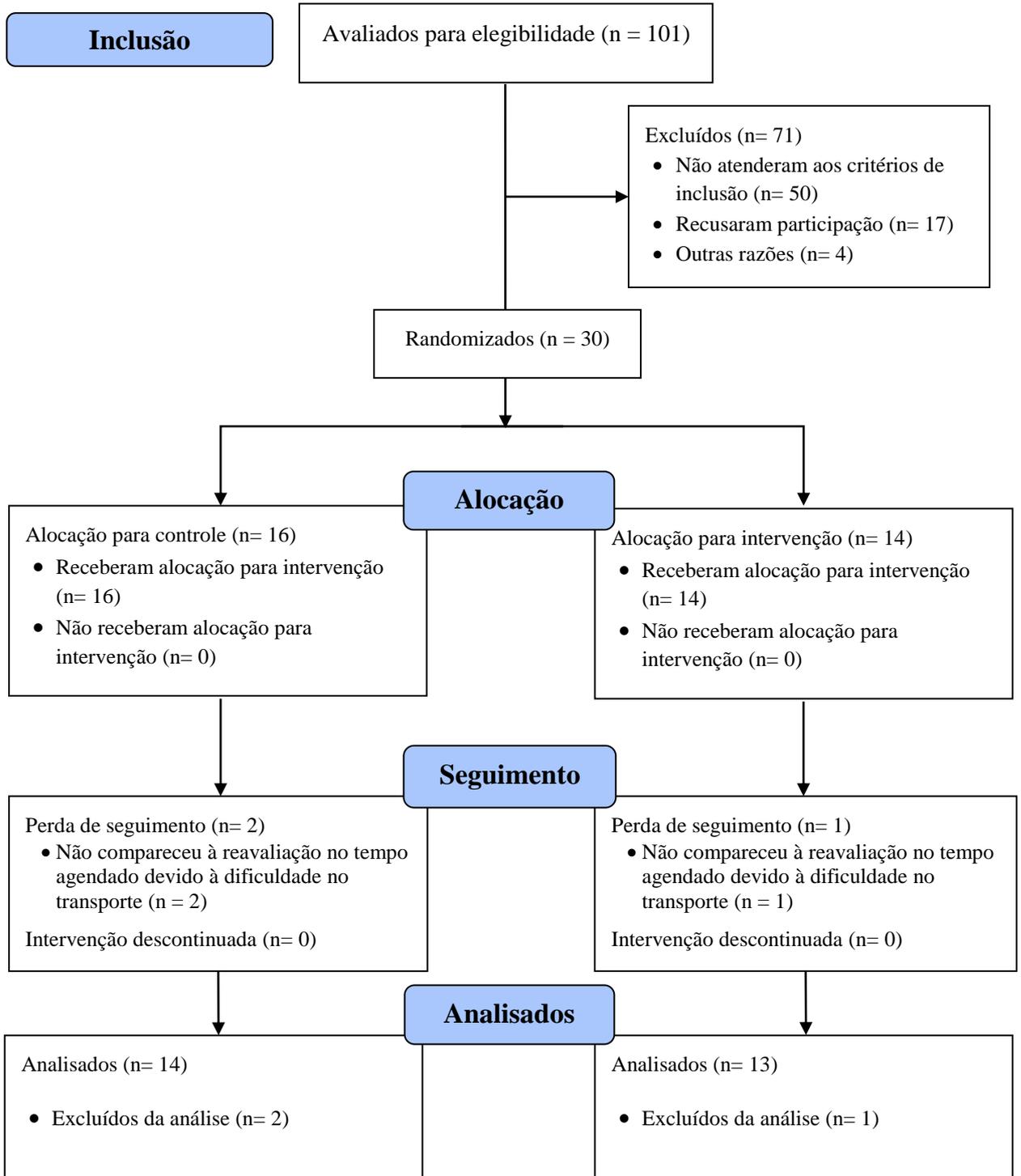


Tabela 6 – Características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos com MAH/PET (n = 27)

	Grupo controle-placebo (n = 14)	Grupo toxina botulínica (n = 13)
Sexo – n (%)[#]		
Masculino	5 (35,7)	9 (69,2)
Feminino	9 (64,3)	4 (30,8)
Idade em anos – média (DP)*	58 (13)	56 (13)
Tempo de doença – média (DP)*	11 (5)	9 (4)
Trabalham – n (%)[#]	2 (14,3)	2 (15,4)
Praticam atividade física – n (%)[#]	8 (57,1)	5 (38,5)
Uso de dispositivo auxiliar de marcha – n (%)[#]		
Independente	4 (28,6)	4 (30,8)
Suporte unilateral	6 (42,9)	5 (38,5)
Suporte bilateral	4 (28,6)	4 (30,8)
Comorbidade – n (%)[#]		
Hipertensão arterial sistêmica	6 (42,9)	4 (30,8)
Diabetes mellitus	5 (35,7)	2 (15,4)
Osteoartrose	3 (21,4)	2 (15,4)
Outros	2 (14,3)	1 (7,7)

%; porcentagem; DP: desvio-padrão; n: amostra; *Teste t-student; [#]Qui-quadrado de Pearson; [†] Teste U de Mann-Whitney.

Fonte: dados da pesquisa

Não houve diferenças entre os grupos nos desfechos pré-intervenção (Tabela 7), que apresentaram dados homogêneos. Não houve diferença significativa entre a EMA dos membros inferiores. Portanto, o valor mais alto das pontuações da EMA entre os mesmos grupos musculares dos dois membros inferiores foi considerado como o grau de espasticidade daquele grupo muscular, podendo variar entre 0 e 5. Apresentaram indicação de TBA apenas os grupos musculares dos adutores de quadril, posteriores de coxa e plantiflexores de ambos os grupos, selecionados para análise. Um participante do grupo de controle apresentou espasticidade no tibial posterior EMA 1, modificando para EMA 0 após os três meses de intervenção. Não houve diferença intra e intergrupo significativa na EMA dos grupos musculares (Tabela 8).

Tabela 7 – *Baseline* dos indivíduos com MAH/PET (n = 27)

Mediana (IQ)	Grupo controle- placebo (n = 14)	Grupo toxina botulínica (n = 13)	p
EMA			
Adutores de quadril	2,00 (3,00)	1,00 (2,00)	0,720
Posteriores de coxa	2,00 (2,00)	2,00 (3,00)	0,867
Tríceps sural	2,00 (2,00)	2,00 (0,00)	0,550
TC10m			
Velocidade – m/s	0,52 (0,68)	0,61 (0,58)	0,879
Cadência – passo/seg.	82,68 (45,07)	80,10 (41,85)	0,658
Tamanho do passo – m	0,41 (0,23)	0,48 (0,24)	0,306
TUG – seg.	23,85 (30,87)	16,31 (13,01)	0,402
TSL5R – seg.	19,56 (30,79)	14,64 (14,81)	0,943

%: porcentagem; DP: desvio padrão; IQ: intervalo interquartil; n: amostra.

Fonte: dados da pesquisa

No GTBA, os adutores de quadril de 6 (46,1%) participantes receberam a TBA, com dose média de 163U (DP 49U); 5 (38,5%) participantes receberam TBA nos posteriores de coxa, com dose média de 158U (DP 43U); plantiflexores de 10 (76,9%) participantes receberam dose média de 117U (DP 49U); e o tibial posterior de 1 (7,7%) participante recebeu 100U de TBA. A dose de TBA por participante foi, em média, 233 (DP 92), variando entre 100 e 400U. No CGP, os adutores de quadril de 8 (57,1%) participantes receberam o soro fisiológico, com dose média de 218U (DP 75U); 5 (35,7%) participantes receberam soro fisiológico nos posteriores de coxa, com dose média de 105U (DP 48U); plantiflexores de 9 (64,3%) participantes receberam dose média de 123U (DP 49U); e nenhum participante recebeu soro fisiológico no GCP. A dose de soro fisiológico por participante foi, em média, 237 (DP 89), variando entre 100 e 400U.

Na análise intragrupo, em ambos os grupos, não houve diferença significativa nas variáveis, com tamanhos de efeito variando entre muito pequeno e pequeno. Na análise intergrupo, não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos, com tamanho de efeito variando entre muito pequeno e médio (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8 – Comparação intra e intergrupo da escala modificada de Ashworth dos participantes com MAH/PET (n = 36).

Mediana (IQ)	Grupo controle-placebo (n = 14)				Grupo toxina botulínica (n = 13)				Diferença intergrupo	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	<i>p</i>	Tamanho de efeito	Pré-intervenção	Pós-intervenção	<i>p</i>	Tamanho de efeito	<i>p</i>	Tamanho de efeito
EMA										
Adutores de quadril	2,00 (3,00)	2,00 (3,00)	0,705	0,10	1,00 (2,00)	1,00 (3,00)	0,257	0,31	0,239	0,23
Posteriores de coxa	2,00 (2,00)	1,50 (3,00)	0,760	0,08	2,00 (3,00)	2,00 (3,00)	0,527	0,17	0,402	0,17
Tríceps sural	2,00 (2,00)	2,00 (1,00)	0,096	0,45	2,00 (0,00)	2,00 (1,00)	0,317	0,28	0,550	0,12

DP: desvio padrão; EMA: escala modificada de Ashworth; IQ: intervalo interquartil.

Fonte: dados da pesquisa

Tabela 9 – Comparação intra e intergrupo das variáveis de marcha, mobilidade e sentar e levantar dos participantes com MAH/PET (n = 36).

Mediana (IQ)	Grupo controle-placebo (n = 14)				Grupo toxina botulínica (n = 13)				Diferença intergrupo	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	<i>p</i>	Tamanho de efeito	Pré-intervenção	Pós-intervenção	<i>p</i>	Tamanho de efeito	<i>p</i>	Tamanho de efeito
TC10m										
Velocidade – m/s	0,52 (0,68)	0,48 (0,37)	0,262	0,30	0,61 (0,58)	0,71 (0,54)	0,481	0,19	0,197	0,49
Cadência – passo/seg.	82,68 (45,07)	74,53 (36,42)	0,446	0,20	80,10 (41,85)	85,71 (40,11)	0,608	0,14	0,381	0,33
Tamanho do passo - m	0,41 (0,23)	0,38 (0,25)	0,377	0,24	0,48 (0,24)	0,50 (0,25)	0,295	0,29	0,164	0,53
TUG – seg.	23,85 (30,87)	25,11 (23,98)	0,701	0,10	16,31 (13,01)	14,12 (9,89)	0,507	0,28	0,550	0,12
TSL5R – seg.	19,56 (30,79)	20,11 (15,69)	0,875	0,04	14,64 (14,81)	15,18 (5,45)	0,807	0,07	0,239	0,23

IQ: intervalo interquartil; TC10: teste de caminhada de 10 metros; TUG: *timed up and go test*; TSL5R: teste de sentar e levantar de 5 repetições.

Fonte: dados da pesquisa

5.2.4 Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que a TBA não foi eficaz na melhora das variáveis espaço-temporais da marcha, da mobilidade, bem como do sentar e levantar de pessoas com MAH/PET. Os grupos musculares espásticos que receberam a TBA também não demonstraram diferenças significantes, com tamanhos de efeito pequenos. Este foi o primeiro estudo a avaliar a eficácia da TBA sobre a mobilidade de pessoas com MAH/PET.

As variáveis espaço-temporais da marcha investigadas neste estudo-piloto não demonstraram uma resposta significativa após a TBA. Apesar de estudos prévios investigarem os efeitos da TBA nas variáveis espaço-temporais da marcha, revisões sistemáticas mostram evidências fracas de efeitos pequenos pós-AVC^{181,193,194} e na lesão medular¹⁴⁸. Na cadência e tamanho do passo, um estudo demonstrou resultados superiores ao placebo após TBA em pessoas pós-AVC subagudo¹⁹⁵, perfil clínico e janela terapêutica diferente da MAH/PET. Em pessoas com paraplegia espástica hereditária, não houve impacto na velocidade da marcha após o uso da TBA¹⁵¹. Esses achados podem estar relacionados ao modo como a espasticidade pode impactar diretamente na marcha. Em indivíduos pós-AVC, os plantiflexores espásticos estiveram associados à redução da velocidade da marcha¹⁹⁶, enquanto que, em pessoas com esclerose múltipla, os extensores de joelhos e plantiflexores espásticos mostraram uma associação com distâncias menores da marcha¹⁹⁷. Bravo-Esteban, Taylor, Abi¹⁰ (2013) mostraram haver uma relação entre a presença de espasmos extensores e a capacidade de deambular em pessoas com lesão medular crônica.

Em pessoas com MAH/PET, o perfil de acometimento da espasticidade é difuso nos membros inferiores, afetando geralmente mais de dois grupos musculares bilateralmente e de forma simétrica¹². Adicionalmente, existe uma associação fraca entre a espasticidade e o nível de deambulação em pessoas com MAH/PET⁸⁵. No entanto, a relação entre a gravidade e distribuição da espasticidade e as variáveis espaço-temporais da marcha é desconhecida nessa população. Portanto, esforços precisam ser direcionados na determinação de quando e como a espasticidade pode afetar a marcha de pessoas com MAH/PET, para que, então, estratégias terapêuticas otimizadas envolvendo a TBA possam ser testadas e implementadas.

Para além da espasticidade, a fraqueza muscular é considerada como o principal fator limitante da marcha⁸, sobretudo nos músculos do tronco, extensores de joelho e plantiflexores^{84,85}. Sabe-se que a TBA provoca um relaxamento muscular e,

consequentemente, uma fraqueza no músculo-alvo¹⁵. No presente estudo, a fraqueza muscular não foi avaliada por grupo muscular, mas apenas pelo TSL5R, que avalia por meio de uma tarefa motora multiarticular. Vale ressaltar que houve uma manutenção dos dados do TC10m e do TSL5R, sem declínio. A MAH/PET apresenta um caráter progressivo, evoluindo para o uso de dispositivos auxiliares da marcha e cadeira de rodas⁵⁶. Portanto, não é possível saber se houve uma melhora ou uma redução da força muscular após a intervenção, e, consequentemente, inferir seu impacto na marcha. Logo, independentemente da força muscular, a TBA não foi capaz de influenciar na marcha de pessoas com MAH/PET, seja negativamente, seja positivamente. Ainda assim, recomenda-se que a força muscular seja avaliada por grupo muscular, a fim de subsidiar a indicação terapêutica adequada da TBA.

A mobilidade funcional também pode estar afetada em pessoas com MAH/PET⁹⁰, com limitações importantes na capacidade de desempenho das transferências na cama, sentar e levantar, subir e descer escadas^{80,178}. A espasticidade nos membros inferiores pode ser um fator de risco para limitações na mobilidade¹¹, e, portanto, a TBA também é recomendada em alguns casos¹⁹⁸. No entanto, estudos investigaram os efeitos da TBA na mobilidade funcional e nas transferências, mostrando resultados pequenos^{173,199}. No presente estudo, não houve mudança na mobilidade funcional e no sentar e levantar dos participantes, o que pode estar relacionado à ausência de efeito sobre a espasticidade dos participantes e também por ser a primeira dose de TBA. Um estudo mostrou mudanças da mobilidade funcional após doses repetidas de TBA em pessoas com lesão medular, principalmente depois da segunda dose¹⁷³. Portanto, talvez doses únicas de TBA não sejam suficientes para reduzir a espasticidade e melhorar a mobilidade e o sentar e levantar de pessoas com MAH/PET.

Estudos-piloto são realizados frequentemente com diversos propósitos; um deles é determinar parâmetros estimativos, como a variância de variáveis específicas para o cálculo amostral²⁰⁰. A partir dos resultados deste estudo-piloto, as estimativas de variância dos desfechos de marcha, mobilidade e sentar e levantar podem ser coletadas, a fim de calcular o tamanho da amostra ideal em estudos com MAH/PET que utilizem tais variáveis como desfechos primários. Martin et al.²⁰¹ (2015) concluíram que o TC10m é um instrumento viável como desfecho primário de estudos com MAH/PET. No entanto, a mobilidade funcional também é uma variável importante para essa população⁹⁰ e também deve ser explorada como desfecho primário. Portanto, este estudo traz informações importantes para a condução de novas investigações que envolvam a TBA em pessoas com MAH/PET, tais como o uso de

variáveis espaço-temporais da marcha e mobilidade na forma de desfechos primários, assim como suas respectivas variâncias para a definição de cálculos amostrais.

Tratamentos inapropriados após a TBA ou ausência da realização de programas de reabilitação são considerados fatores que limitam os benefícios da TBA¹⁵. A combinação de terapias de reabilitação e TBA é mais efetiva e com maiores custos-benefícios do que a TBA sozinha na melhora da espasticidade¹³⁷⁻¹³⁹, sendo fortemente recomendada por clínicos de todo o mundo¹⁴⁰. Em pessoas com MAH/PET, exercícios terapêuticos são capazes de melhorar a força muscular dos membros inferiores, a postura e a mobilidade funcional¹¹⁵. Portanto, para que haja efeitos potencializadores da TBA sobre a espasticidade, capazes de repercutir na marcha e na mobilidade, exercícios terapêuticos precisam estar associados. No presente estudo, recomendou-se aos participantes a realização de fisioterapia por, no mínimo, duas sessões por semana, durante três meses. No entanto, uma parcela dos participantes não realizou fisioterapia supervisionada, além de ter ocorrido a perda do controle da frequência às sessões realizadas, comprometendo a confirmação de que todos receberam um programa de reabilitação adequado. Portanto, são recomendadas estratégias mais eficazes de controle da fisioterapia, para garantir que programas de reabilitação apropriados sejam realizados em associação com a TBA, repercutindo na melhora da espasticidade e da mobilidade funcional em pessoas com MAH/PET.

Há algumas outras limitações neste estudo, como a ausência de mensuração de outras variáveis da marcha, como os aspectos cinéticos e cinemáticos, que também estão comprometidos em pessoas com MAH/PET⁸³. Além disso, três participantes não concluíram os protocolos do estudo por dificuldade no transporte, razão de descontinuidade no tratamento com TBA²⁰².

5.2.5 Conclusão

Os resultados deste estudo-piloto mostraram que a TBA, nos membros inferiores, não foi eficaz na melhora da mobilidade e nos movimentos de sentar e levantar, bem como nas variáveis espaço-temporais da marcha de pessoas com MAH/PET. A partir deste estudo, dados importantes para cálculos amostrais podem ser coletados para a execução de investigações mais robustas envolvendo pessoas com MAH/PET. Sugere-se que os próximos

estudos com TBA avaliem a força muscular dos membros inferiores por grupos musculares e variáveis cinéticas e cinemáticas da marcha. E ainda que implementem estratégias de minimização de perdas de acompanhamento secundárias a dificuldades no transporte dos participantes e de controle dos programas de reabilitação associados.

6 DISCUSSÃO GERAL

A presente tese se propôs a responder a seguinte pergunta: a toxina botulínica tipo A é eficaz e segura no tratamento de pessoas com MAH/PET? Para alcançar esse objetivo, um ensaio clínico randomizado (1:1), paralelo, duplo-cego e controle-placebo foi conduzido, gerando a produção de dois artigos científicos complementares. Os desfechos avaliados foram: espasticidade, independência funcional, dor, variáveis espaço-temporais da marcha, mobilidade, movimento de sentar e levantar, funcionalidade e qualidade de vida, além da segurança da TBA. Como alguns desfechos eram dependentes da capacidade de o participante deambular, a randomização foi estratificada de acordo com essa variável. Logo, um segundo ensaio clínico foi escrito apenas com os desfechos envolvendo a deambulação.

Os resultados desta tese foram capazes de alcançar os objetivos pré-determinados: A TBA se revelou segura em pessoas com MAH/PET. Apesar de ter havido uma diferença moderada nos aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e saúde mental relacionados à QV, e na percepção de mobilidade relacionada à funcionalidade após a TBA, não houve superioridade dessas variáveis em relação ao placebo, exceto o estado geral de saúde relacionado à QV, com tamanho de efeito pequeno. A TBA não foi eficaz na melhora das variáveis espaço-temporais da marcha, da mobilidade e do sentar e levantar de pessoas com MAH/PET.

Esses resultados podem ser justificados por dois fatores intimamente interligados: a determinação da prescrição terapêutica adequada e a identificação dos pacientes respondedores à TBA. A efetividade da TBA depende, principalmente, da seleção adequada do músculo-alvo e da dose ideal. A escolha do músculo-alvo é decidida pelo posicionamento em repouso patológico e pela sua função fisiológica alterada¹¹⁹. Em nosso estudo, a seleção dos músculos-alvo se baseou na gravidade da espasticidade avaliada pela EMA e nas hipóteses de impacto da espasticidade em alguma função do indivíduo, como, por exemplo, a espasticidade em adutores de quadril estar causando limitações na higiene íntima, assim como um padrão de marcha em tesoura, padrões comuns nessa população. Em pessoas com MAH/PET, os impactos da espasticidade nas funções fisiológicas não estão muito claros. Alguns estudos mostram não haver relação entre a espasticidade e incapacidades funcionais^{8,85}, mesmo sendo elas identificadas como principais sintomas da doença⁸. Não

foram encontrados estudos que relacionem a gravidade e a localização da espasticidade com limitações funcionais nessas pessoas. Portanto, para a definição de músculos-alvo da TBA, dados sobre como e quando a espasticidade limita a função de pessoas com MAH/PET precisam ser mais esclarecidos.

A dose ideal de TBA no processo de prescrição terapêutica ainda é um desafio. Diversos *guidelines* e consensos recomendam diferentes doses de TBA de acordo com seu tipo, região do corpo e etiologia da espasticidade^{17,119,127-130}. No entanto, o equilíbrio entre doses minimamente efetivas e seguras deve ser observado em todos os casos¹¹⁹. No presente estudo, as recomendações de Esquenazi et al.¹⁷ (2007) foram escolhidas como referência por serem específicas para Botox® nos membros inferiores espásticos, com as doses mínimas e máximas de acordo com as posturas espásticas mais comuns. Não encontramos outras recomendações para pessoas com lesão medular. Por ser o primeiro estudo sobre a eficácia e a segurança da TBA na MAH/PET, tivemos muita cautela na seleção das doses terapêuticas aplicadas. Porém as doses aplicadas podem ter sido subestimadas. Ainda assim, Esquenazi et al.¹⁷ (2017) sugerem que, em casos de baixa eficácia da TBA, o aumento de músculos-alvo, assim como a repetição do padrão realizado, a redistribuição das doses e a modificação da diluição devem ser implementados¹⁷. Portanto, novas estratégias de prescrição terapêutica da TBA em MAH/PET ainda precisam ser estudadas, a fim de se identificar a melhor forma de indicação da TBA para as disfunções específicas de pessoas com MAH/PET.

O manejo da espasticidade deve ser centrado no paciente, direcionado a metas específicas e realizado por uma equipe multidisciplinar formada por especialistas em medicina física e reabilitação, dentre eles médicos, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais^{123,136}. Em nosso estudo, a prescrição terapêutica da TBA, envolvendo a escolha do músculo-alvo e da dose terapêutica, foi realizada por uma equipe multidisciplinar formada por um neurologista com mais de 20 anos de experiência na aplicação de TBA e por um fisioterapeuta previamente treinado. O Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO) reconheceu, no acordo nº 609 de 11 de maio de 2023, que os fisioterapeutas estão aptos a utilizar a toxina botulínica mediante formação específica aprovada pelo mesmo órgão²⁰³. No entanto, tendo em vista que o fisioterapeuta não possuía a formação exigida, a aplicação da TBA foi realizada somente pelo neurologista, restringindo a contribuição daquele profissional na prescrição terapêutica em conjunto com a equipe.

Este estudo apresentou algumas limitações, que envolveram os métodos de avaliação, a ausência de desfechos importantes e o acompanhamento dos participantes. Dentre as

limitações identificadas, algumas já existiam previamente ao estudo, e outras foram observadas no decorrer da pesquisa.

A espasticidade, desfecho primário do estudo, foi avaliada apenas pela EMA. Essa escala é capaz de examinar apenas o componente de hipertonía da espasticidade. Outros sinais e sintomas da espasticidade não foram coletados, como clônus e espasmos, comuns nas lesões medulares e que podem repercutir em limitações de movimento. No entanto, não encontramos instrumentos traduzidos para o português capazes de avaliar os demais componentes da espasticidade. Além disso, instrumentos que avaliem especificamente as repercussões funcionais decorrentes da espasticidade na lesão medular (ex. *Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool* ²⁰⁴) também não possuem tradução para o português, dificultando seu uso em estudos realizados no Brasil. Adicionalmente, não existem instrumentos de avaliação específicos para MAH/PET. As escalas e testes utilizados neste estudo possuíam validação indireta (ex. doenças crônicas e lesão medular), ou recomendação por especialistas para MAH/PET. Porém, devido ao caráter progressivo e incapacitante da doença, instrumentos específicos para a MAH/PET são necessários.

Outros desfechos importantes não foram coletados, tais como a força muscular, a amplitude de movimento, as variáveis cinéticas ou cinemáticas da marcha e a percepção de melhora do participante. Segundo Caiafa, Orsini, Felicio, Puccioni-Sohler.⁸ (2016), a força muscular é um dos principais fatores limitantes da marcha, da independência funcional e da qualidade de vida em pessoas com MAH/PET. Variáveis cinéticas ou cinemáticas da marcha, tais como aumento no tempo da fase de apoio, redução das amplitudes de movimentos de flexão e extensão do quadril, joelho e tornozelo, e aumento da inclinação anterior do tronco e da base de suporte, durante o ciclo da marcha, também são alteradas nessa população^{82,83}. Adicionalmente, escalas de percepção do paciente estão sendo recomendadas por *guidelines* de manejo da espasticidade, principalmente após o uso de TBA²⁰⁵⁻²⁰⁷.

Outra limitação do estudo diz respeito ao recrutamento e ao acompanhamento dos participantes. Muitas pessoas com MAH/PET, que foram contatadas para ingressar no estudo, negaram a participação por não terem condições financeiras e de suporte familiar para se deslocar até o local da pesquisa, barreiras comuns na pesquisa científica²⁰². Como protocolo do estudo, foi oferecido acesso a sessões de fisioterapia e disponibilizado o baclofeno em Salvador, durante o período da coleta. Porém muitos pacientes residem no interior do estado e possuem baixa renda, o que dificulta a realização de sessões de fisioterapia particular (baixa disponibilidade no serviço público local) e o deslocamento até a capital. Vale ressaltar que o

estudo não obteve financiamento externo, utilizando-se recursos do SUS como parte do serviço do AMN. Portanto, não foi possível facilitar o ingresso na pesquisa desses indivíduos com dificuldades de acesso ao serviço público, barreira importante no país.

Em 11 de março de 2020, foi admitida pela OMS a pandemia do COVID-19²⁰⁸, ano de ingresso do autor no doutorado. Nesse momento, tinham sido coletados dados de 30 (75%) participantes. Devido ao processo de *lockdown* e isolamento social, as coletas foram suspensas por dois anos, sendo retomadas em fevereiro de 2022. Ainda assim, devido ao trauma psicossocial vivido pela sociedade, o processo de retomada das pesquisas no AMN se tornou mais cauteloso e lento, além da dificuldade de recrutar novos participantes. Além disso, em virtude do quadro de vulnerabilidade imunológica, há relatos de que pessoas com HTLV-I estão sob maior risco de desenvolver a forma grave de COVID-19²⁰⁹. Adicionalmente, um estudo mostrou que aproximadamente 90% das pessoas com lesão medular relataram um aumento moderado a grave da espasticidade durante as restrições da pandemia de COVID-19²¹⁰, o que não deve ser diferente para pessoas com MAH/PET. Portanto, a pandemia influenciou diretamente no processo de recrutamento de participantes deste estudo. Em tempo: deve-se destacar que todas as medidas de prevenção e enfrentamento da COVID-19 foram tomadas e respeitadas, salvaguardando-se a saúde dos participantes.

Sobre o acompanhamento dos participantes da pesquisa, os dados da frequência de fisioterapia e do uso do baclofeno foram perdidos por grande parte dos participantes. O registro era realizado por um documento entregue na primeira avaliação, em que foi solicitado o preenchimento pelo paciente ou familiar e a devolução na reavaliação, após os três meses de intervenção. Uma parcela importante dos participantes não preencheu o documento, perdeu ou se esqueceu de devolver ao avaliador, comprometendo o controle das frequências de fisioterapia e do uso do baclofeno. Além disso, não realizamos o *follow-up* dos participantes após a reavaliação. Portanto, não ficou claro se os participantes realizaram a frequência mínima ideal de fisioterapia e o do uso do baclofeno, além de não se ter acesso ao modo como os participantes responderam, a longo prazo, após o uso da TBA.

7 CONCLUSÃO GERAL

A TBA mostrou ser segura para pessoas com MAH/PET. A primeira dose de TBA nos membros inferiores não foi eficaz na melhora de espasticidade, dor, independência funcional, funcionalidade, características espaço-temporais da marcha, mobilidade, desempenho no sentar e levantar, bem como da qualidade de vida de pessoas com MAH/PET após três meses de intervenção. Este foi o primeiro estudo a investigar a eficácia da TBA no tratamento de pessoas com MAH/PET, mostrando barreiras e possibilidades para novos estudos nessa linha.

Sugerimos que os próximos estudos investiguem a eficácia da TBA em pessoas com MAH/PET com repetições de doses e com novas estratégias de aplicação da TBA, baseadas nas demandas funcionais dessas pessoas. Além disso, outros desfechos também precisam ser explorados em resposta à TBA, tais como as características cinéticas e cinemáticas da marcha, a amplitude de movimento, a força muscular e a percepção de melhora do indivíduo. A condução dos estudos deve considerar a criação de estratégias que facilitem o acesso dessas pessoas aos centros de pesquisa e aos serviços de saúde, além de controlar os programas de reabilitação realizados pelos participantes como parte do manejo integrado da espasticidade.

Métodos de tratamento eficientes para pessoas com MAH/PET ainda constituem um desafio para os profissionais de saúde. O desenvolvimento de terapias capazes de controlar a evolução da doença e de métodos terapêuticos sintomáticos é limitado. É de comum entendimento de que a abordagem terapêutica ideal envolve uma equipe multiprofissional e interdisciplinar, porém as ferramentas de tratamento precisam ser melhor investigadas quanto à sua eficiência.

Por fim, sabe-se que tais lacunas de conhecimento se devem, principalmente, à falta de investimento científico e do conhecimento da sociedade sobre essa condição de saúde. A criação de políticas públicas eficientes, em curto e longo prazo, com o objetivo de criar estratégias de prevenção da infecção, promover educação em saúde e dar condições aos serviços de saúde são fundamentais no combate a MAH/PET.

REFERÊNCIAS

1. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012;3(388):1–23. doi: 10.3389/fmicb.2012.00388
2. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(August).
3. Matsuura E, Nozuma S, Tashiro Y, Kubota R, Izumo S, Takashima H. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. *J Neurol Sci.* 2016;371:112–6. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.030
4. World Health Organization -WHO. Human T-Lymphotropic Virus Type 1: Technical Report. 2021.
5. Pinto WBV de R, de Souza PVS, de Albuquerque MVC, Dutra LA, Pedrosa JL, Barsottini OGP. Perfil clínico e epidemiológico das mielopatias não-traumáticas. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(2):161–5. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160001>
6. Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, et al. Natural History of Human T-Lymphotropic Virus 1–Associated Myelopathy. *Arch Neurol.* 2006;63:1560–6.
7. Melo A. Infecção pelo HTLV-I. In: Melo-Souza SE, editor. *Tratamento das doenças neurológicas.* 2ª edition. Rio de Janeiro: Gen/Guanabara Koogan; 2008. p. 98–9.
8. Caiafa RC, Orsini M, Felicio LR, Puccioni-Sohler M. Muscular weakness represents the main limiting factor of walk, functional independence and quality of life of myelopathy patients associated to HTLV-1. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(4):280–6. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160019>
9. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-spira D, Hallett M, Mink JW. Classification and Definition of Disorders Causing Hypertonia in Childhood. *Pediatrics.* 2003;111(1):89–97.
10. Bravo-esteban E, Taylor J, Abi J. Impact of specific symptoms of spasticity on voluntary lower limb muscle function , gait and daily activities during subacute and chronic spinal cord injury. *NeuroRehabilitation.* 2013;33(4):531–43. doi: 10.3233/NRE-131000
11. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:111–22. doi: 10.2147/NDT.S53913
12. Sales M, Scaldaferrri GB de A, Santos JIB dos, Melo A, Ribeiro NM da S. Spasticity distribution and severity in individuals with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirool.* 2021;27(6):857–63. doi: 10.1007/s13365-020-00911-7
13. Parke B, Penn R, Savoy S, Corcos D. Functional outcome after delivery of intrathecal baclofen. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70(1):30–2.
14. Ghanavatian S, Derian A. Baclofen. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):

- StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Apr 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526037/>
15. Orsini M, Leite MAA, Chung TM, Bocca W, de Souza JA, de Souza OG, et al. Botulinum neurotoxin type A in neurology: Update. *Neurol Int.* 2015;7(2):31–5.
 16. Yan X, Lan J, Liu Y, Miao J. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in spasticity caused by spinal cord injury: a randomized, controlled trial. *Med Sci Monit.* 2018;24:8160–71. doi: 10.12659/MSM.911296
 17. Esquenazi A, Alfaro A, Ayyoub Z, Charles D, Dashtipour K, Graham GD, et al. OnabotulinumtoxinA for lower limb spasticity: guidance from a delphi panel approach. *PM R.* 2017;9(10):960–8. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.02.014
 18. Palazón-García R, Benavente-Valdepeñas AM. Botulinum toxin: From poison to possible treatment for spasticity in spinal cord injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).
 19. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. *Neurol Clin Pract.* 2020;11(1):49–56. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000832
 20. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol.* 2012;168(3):257–69.
 21. Vilasbôas ÍGM, Pinto LMS, Lessa KP, Monteiro L, Ribeiro N, Melo A. Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento da paraparesia espástica: revisão sistemática. *Rev Bras Neurol.* 2018;54(2):34–9. doi: <https://doi.org/10.46979/rbn.v54i2.19113>
 22. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980;77(12):7415–9.
 23. Cassar O, Gessain A. Serological and Molecular Methods to Study Epidemiological Aspects of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. *Trop Dermatology Second Ed.* 2016;1582:172–7.
 24. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Blayney D, Golde D, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science (80-).* 1982;218(4572):571–3.
 25. Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology.* 2005;2:4–7. doi: 10.1186/1742-4690-2-30
 26. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(22):7994–9. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0501734102>
 27. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi SI, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(3):1124–7.
 28. Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the origin of the African human T-Cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) subtypes. *Mol Biol Evol.* 2001;18(4):661–71.

29. Koyanagi Y, Itoyama Y, Nakamura N, Takamatsu K, Kira JI, Iwamasa T, et al. In Vivo Infection of Human T-Cell Leukemia Virus Type I in Non-T Cells. *Virology*. 1993;196:25–33. doi: 10.1006/viro.1993.1451
30. Mozhgani SH, Zarei-Ghobadi M, Teymoori-Rad M, Mokhtari-Azad T, Mirzaie M, Sheikhi M, et al. Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) pathogenesis: a systems virology study. *J Cell Biochem*. 2018;119(5):3968–79. doi: 10.1002/jcb.26546
31. Brites C, Grassi MF, Quaresma JAS, Ishak R, Vallinoto ACR. Pathogenesis of HTLV-1 infection and progression biomarkers: an overview. *Brazilian J Infect Dis*. 2021;25(3):101594. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101594
32. Mozhgani S, Piran M, Zarei-ghobadi M. An insight to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) pathogenesis ; evidence from high- throughput data integration and meta-analysis. 2019;16:46. doi: 10.1186/s12977-019-0508-8
33. Costa CA da, Furtado KCYO, Ferreira L de SC, Almeida D de S, Linhares A da C, Ishak R, et al. Familial Transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus: Silent Dissemination of an Emerging but Neglected Infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6):e2272. doi: 10.1371/journal.pntd.0002272
34. Ministério da Saúde(BR). Boletim epidemiológico. Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis. Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil. Ministério da Saúde; 2020. p. 25–33.
35. Carneiro-Proietti ABF, Ramos Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho OA, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(5):499–508.
36. Dourado I, Alcantara LCJ, Barreto ML, Teixeira M da G, Galvão-Castro B. HTLV-I in the General Population of Salvador, Brazil. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(5):527–31. doi: 10.1097/00126334-200312150-00013
37. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues L, Sereno A, Ferreira Júnior O, Franco L, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997;37(2):242–3. doi: 10.1046/j.1537-2995.1997.37297203532.x
38. Vieira BA, Bidinotto AB, Dartora WJ, Pedrotti LG, de Oliveira VM, Wendland EM. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/-2) infection in pregnant women in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-021-94934-7
39. Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR, Taylor GP, Teixeira MG, Barreto ML, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS One*. 2017;12(2):1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0171303
40. Fani M, Rezayi M, Meshkat Z, Rezaee SA, Makvandi M, Abouzari-Lotf E, et al. Current approaches for detection of human T-lymphotropic virus Type 1: a systematic review. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12433–41. doi: 10.1002/jcp.28087
41. Romanelli LCF, Caramelli P, Proietti ABDFC. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(3):340–7. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000300021>
42. Schierhout G, McGregor S, Gessain A, Einsiedel L, Martinello M, Kaldor J.

- Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(1):133–43.
43. Soriano V. HTLV-1 Infection Still A Neglected Disease. *AIDS Rev.* 2018;20(3):174–5.
 44. Pasquier A, Alais S, Roux L, Thoulouze MI, Alvarez K, Journo C, et al. How to control HTLV-1-associated diseases: preventing de novo cellular infection using antiviral therapy. *Front Microbiol.* 2018;9:1–14. doi :10.3389/fmicb.2018.00278
 45. Gessain A, Vernant JC, Maurs L, Barin F, Gout O, Calender A, et al. Antibodies To Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients With Tropical Spastic Paraparesis. *Lancet.* 1985;326(8452):407–10.
 46. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet.* 1986 May 3;327(8488):1031–2.
 47. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Report of the scientific group on HTLV-1 infections and associated diseases. 1988;18.
 48. Tanajura D, Porto GV, Magnavita C, Siqueira I, Bittencourt VG, Castro N, et al. Manifestações Neurológicas Em Pacientes Infectados Pelo Vírus Htlv-I De Acordo Com O Grau De Desenvolvimento Neurológico. *Gaz Médica da Bahia.* 2009;1:30–5.
 49. Champs AP, Passos VM, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JG. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(6):668–72. doi: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000600013>
 50. Gomes I, Melo A, Proietti FA, Moreno-Carvalho O, Loures LAM, Dazza MC, et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection in neurological patients in Salvador, Bahia, Brazil. *J Neurol Sci.* 1999;165(1):84–9.
 51. Saito M. Association Between HTLV-1 Genotypes and Risk of HAM/TSP. *Front Microbiol.* 2019 May;10:1–8. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01101>
 52. Romanelli LCF, Caramelli P, Martins ML, Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, 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):1199–202. doi: 10.1089/aid.2013.0086
 53. Araujo A de Q-C, Alfonso CR, Schor D, Leite AC, Andrada-Serpa MJ de. Clinical and Demographic Features of Htlv-1 Associated Myelopathy Tropical Spastic Paraparesis (Ham Tsp) in Rio-De-Janeiro, Brazil. *Acta Neurol Scand.* 1993;88(1):59–62.
 54. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme A -M., Cairampoma R, et al. Clinical Characteristics of Patients in Peru with Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1–Associated Tropical Spastic Paraparesis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):939–44. doi: <https://doi.org/10.1086/423957>
 55. Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol.* 2012;3:1–10. doi: 10.3389/fmicb.2012.00389
 56. Dias GAS, Yoshikawa GT, Koyama RVL, Fujihara S, Martins LCS, Medeiros R, et al. Neurological manifestations in individuals with HTLV-1-associated

- myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Amazon. *Spinal Cord*. 2016;54(2):154–7. doi: 10.1038/sc.2015.112
57. Castro-costa CMDE, Araújo AQC, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, Silva ELMDA, et al. Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I-Associated Myelopathy (HAM/TSP). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(10):931–5. doi: 10.1089/aid.2006.22.931
 58. Santos DN dos, Sá KN, Queirós FC, Paixão AB, Santos KOB, de Andrade RCP, 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):838–48. doi: 10.1007/s13365-020-00914-4
 59. 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):131–5. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181f195d3
 60. 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.
 61. Mori KI, Noguchi M, Matsuo M, Nomata K, Nakamura T, Kanetake H. Natural course of voiding function in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *J Neurol Sci*. 2004;217(1):3–6. doi: 10.1016/j.jns.2003.08.004
 62. Oliveira P, De Castro NM, Carvalho EM. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. *Clinics*. 2007;62(2):191–6. doi: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322007000200015>
 63. Castro NM, W RJ, DM F, A M, EM C. Neurogenic bladder associated with HTLV-I: Two stages of a same disease. *Urol Panam*. 2005;17:17–9.
 64. Gascón MRP, Mellão M de A, Mello SH, Negrão RM, Casseb J, Oliveira ACP de. The impact of urinary incontinence on the quality of life and on the sexuality of patients with HAM/TSP. *Brazilian J Infect Dis*. 2018;22(4):288–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.07.003>
 65. Martins ALL, Rios Grassi MF, de Aquino Firmino A, Lacerda Araujo JP, Paixao TS, Galvão-Castro B, et al. Human T-Lymphotropic Virus-1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Is Associated With Sexual Dysfunction in Infected Women of Reproductive Age. *Sex Med*. 2018;6(4):324–31. doi: 10.1016/j.esxm.2018.07.002
 66. Oliveira P, Castro NM, Muniz AL, Tanajura D, Brandão JC, Porto AF, et al. Prevalence of Erectile Dysfunction in HTLV-1-Infected Patients and Its Association With Overactive Bladder. *Urology*. 2010;75(5):1100–3.
 67. Oliveira CJV de, Neto JAC, Andrade RCP, Rocha PN, Carvalho Filho EM de. Risk Factors for Erectile Dysfunction in Men With HTLV-1. *J Sex Med*. 2017;14(10):1195–200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.08.001>
 68. Tannus M, Costa DT, Castro NM, Oliveira P, Carvalho N, Andrade R, et al. Immunologic response and proviral load in human T-lymphotropic virus type 1 infected individuals with erectile dysfunction. *Urology*. 2013;81(6):1261–4. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.014
 69. Nozuma S, Kubota R, Jacobson S. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and

- cellular immune response in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2020;26(5):652–63. doi: 10.1007/s13365-020-00881-w
70. Höllsberg P. Pathogenesis of chronic progressive myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Acta Neurol Scand.* 1997;95(S169):86–93. doi: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb08156.x
 71. Umehara F, Izumo S, Nakagawa M, Ronquillo A, Takahashi K, Matsumuro K, et al. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in the spinal cord lesions in HTLV-I-Associated Myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993;52(4):424–30.
 72. Izumo S. Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP): The 50th Anniversary of Japanese Society of Neuropathology. *Neuropathology.* 2010;30(5):480–5. doi: 10.1111/j.1440-1789.2010.01135.x
 73. Ferreira APB, Nascimento ADFS do, Rocha-Filho PAS. 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;1–16.
 74. Taniguchi A, Mochizuki H, Yamashita A, Shiomi K, Asada Y, Nakazato M. Spinal cord anteroposterior atrophy in HAM/TSP: Magnetic resonance imaging and neuropathological analyses. *J Neurol Sci.* 2017;381:135–40. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.3243
 75. Sato T, Yagishita N, Tamaki K, Inoue E, Hasegawa D, Nagasaka M, et al. Proposal of classification criteria for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis disease activity. *Front Microbiol.* 2018 Jul;9:1–12. doi: 10.3389/fmicb.2018.01651
 76. Prates G, Assone T, Corral M, Baldassin MPM, Mitiko T, Silva Sales FC, et al. Prognosis Markers for Monitoring HTLV-1 Neurologic Disease. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(2):134–40. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000866
 77. Zunt J, Montano S, Beck I, Alarcón J, Frenkel L, Bautista C, et al. Human T-lymphotropic virus type 1–associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis: Viral load and muscle tone are correlated. *J Neurovirol.* 2006;12(6):466–71.
 78. Adonis A, Taylor GP. Assessing walking ability in people with HTLV-1-associated myelopathy using the 10 meter timed walk and the 6 minute walk test. *PLoS One.* 2016;11(6):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0157132
 79. Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Hasegawa D, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–13. doi: 10.1186/s13023-019-1212-4
 80. Franzoi AC, Araújo a QC. Disability profile of patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIM). *Spinal cord Off J Int Med Soc Paraplegia.* 2005;43(4):236–40. doi: 10.1038/sj.sc.3101677
 81. Coutinho IDJ, Galvão-Castro B, Lima J, Castello C, Eiter D, Grassi MFR. Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical(TSP/HAM) nas atividades de vida diária(AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1. *Acta Fisiátrica.* 2011;18(1):6–10.
 82. Santana ME do A, Pereira LA, Monteiro R, Fonseca EP. Performance of the Gait in Individuals With Htlv-1: Systematic Review. *Rev Pesqui em Fisioter.* 2017;7(3):319.

83. Corradini S, Mota RDS, Macêdo M, Brasil M, Dubois-Mendes SM, Sá KN. Parameters for gait rehabilitation in Tropical Spastic Paraparesis: cross sectional study. *Rev Pesqui em Fisioter.* 2019;9(1):18.
84. Miyazaki M, Sakakima H, Goto T, Kiyama R, Matsuzaki T, Ijiri K, et al. Isokinetic trunk and knee muscle strengths and gait performance in walking patients with T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy / tropical spastic. *Japanese J Phys Ther Assoc.* 2011;14:19–26.
85. Franzoi AC, Arau AQC. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis / HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord.* 2007;45:64–8. doi: 10.1038/sj.sc.3101919
86. Facchinetti LD, Araújo AQ, Chequer GL, de Azevedo MF, de Oliveira RVC, Lima MA. Falls in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Spinal Cord.* 2013;51(3):222–5.
87. Vasconcelos BHB, Callegari B, Costa KHA, Barroso TGCP, Sousa RCM, Saunier G, et al. Balance Impairments in Patients with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–7. doi: 10.1038/s41598-019-47920-z
88. Patrício NA, Rios MA, Barbosa PC, Ribeiro JR, Vidal DG, Sá KN, et al. Balance assessment in HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:1–8.
89. Macêdo MC, F, Castro-Filho BG, Duarte EF, Patrício N, Almeida Kruschewsky R De, et al. Postural Profile of Individuals With HAM/TSP. *Brazilian J Med Hum Heal.* 2013;1(2).
90. Fonseca EP, Sá KN, Nunes RFR, Ribeiro Junior AC, Lira SFB, Pinto EB. Balance, functional mobility, and fall occurrence in patients with human T-cell lymphotropic virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: A cross-sectional study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(2):162–7.
91. Souza LS, Lins-Silva DH, Dorea-Bandeira I, Barouh JL, Tolentino A, Bandeira ID, et al. Prevalence and factors associated with depression and anxiety in people living with HTLV-1: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2021 June;73:54–63. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2021.08.01
92. Gascón MRP, Casseb J, Smid J, Vidal JE, Fonseca LAM, Paiva A, et al. Cognitive impairment is frequent among symptomatic carriers of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), regardless of their clinical status. *J Neurol Sci.* 2017;377:185–9.
93. Champs APS, Passos VM de A, Carvalho G, Barreto SM, Meirelles C, Caramelli P. Cognitive impairment in HTLV-1-associated myelopathy, proviral load and inflammatory markers. *Int J Infect Dis.* 2019;84:121–6.
94. Kalil RS, Vasconcelos I, Rosadas C, Cony A, Lima DP, Gonçalves CCA, et al. Association between high proviral load, cognitive impairment, and white matter brain lesions in HTLV-1-infected individuals. *J Neurovirol.* 2021;27(6):810–9. doi: 10.1007/s13365-021-00944-6
95. Paula JJ de, Romanelli LC, de Faria RCV, Proietti AB, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, et al. Cognitive impairment in the HTLV-1 infection: a comparative study associated with functional performance. *J Neurovirol.* 2021;27(6):849–56. doi: 10.1007/s13365-020-00905-5

96. Morgan DJ, Caskey MF, Abbehussen C, Oliveira-Filho J, Araujo C, Porto AF, et al. Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(12):1499–503.
97. Martins JVP, Baptista AF, Araujo A de QC. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(4):257–61. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012005000006>
98. Shublaq M, Orsini M, Puccioni-Sohler M. Implications of HAM/TSP functional incapacity in the quality of life. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:208–11.
99. Gascón MRP, Capitão CG, Casseb J, Fantini Nogueira-Martins MC, Smid J, Penalva de Oliveira AC. Prevalence of anxiety, depression and quality of life in HTLV-1 infected patients. *Brazilian J Infect Dis*. 2011;15(6):578–82. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000600013>
100. Rosadas C, Assone T, Yamashita M, Adonis A, Puccioni-Sohler M, Santos 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: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008761>
101. Macêdo MC, Mota R de S, Patrício NA, Santos APC dos, Mendes SMD, Dias CMCC, et al. Quality of life and pain multidimensional aspects in individuals with HTLV-1. *Brazilian J Infect Dis*. 2016;20(5):494–8.
102. Nascimento HS, Nélo V de JS, Fonseca EP da, Matos IG. Impacto das medidas de restrição social da pandemia da COVID-19 na participação social de pessoas com HTLV-1: estudo transversal. *Rev Pesqui Fisioter*. 2021;11(3):465–72.
103. Puccioni-Sohler M, Grassi MFR, Galvão-Castro B. Increasing awareness of human t-lymphotropic virus type-1 infection: A serious, invisible, and neglected health problem in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Aug;52:0–2. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0343-2019>
104. Araújo A, Lima MA, Silva MTT. Human T-lymphotropic virus 1 neurologic disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10(3):193–200. doi: 10.1007/s11940-008-0021-1
105. 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;8:117–25. doi: 10.2147/JMDH.S71978
106. Neto IF. Fortalecimento muscular em pacientes com HTLV-I e sua influência no desempenho funcional: um estudo piloto. *Rev Pesqui em Fisioter*. 2012;2(2):143–55.
107. Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, et al. Mechanism of abdominal massage for difficult defecation in a patient with myelopathy (HAM/TSP). *J Neurol*. 2005;252(10):1280–2. doi: 10.1007/s00415-005-0825-9
108. Klautau AV, Pinto DdaS, Santana BB, Queiroz MAF, Rda Silva ANM, Cayres-Vallinoto IMV, 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. doi: 10.1016/j.jbmt.2020.02.012
109. Borges J, Baptista AF, Santana N, Souza I, Kruschewsky RA, Galvão-Castro B, et al. Pilates exercises improve low back pain and quality of life in patients with HTLV-1 virus: a randomized crossover clinical trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2014;18(1):68–74.

110. Patrício NA, Vidal DG, Pinto EB, Sá KN, Baptista AF. Effectiveness of virtual reality games for falls, postural oscillations, pain and quality of life of individual HAM/TSP: a randomized, controlled, clinical trial. *J Neurovirol.* 2020;26(5):676–86.
111. Fonseca EP da, Sá KN, Nunes RFR, Souza CR de J, Sousa MC de M, Pinto EB. Therapeutic effects of virtual reality video gaming on functional mobility, balance, and gait speed in individuals with tropical spastic paraparesis: a randomized crossover clinical trial. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:1–6. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0623-2020>
112. Britto VLS, Correa R, Vincent MB. Proprioceptive neuromuscular facilitation in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(1):24–9. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0245-2013>
113. Shoeibi A, Mojtabavi SJ, Boostani R, Sheikh Andalibi MS, Rafatpanah H, Etemadi M, et al. Acupuncture in the treatment of HTLV-I-associated myelopathy / tropical spastic Paraparesis. *J Neurovirol.* 2020;26(3):415–21. doi: 10.1007/s13365-019-00805-3
114. Amiri M, Nafissi S, Jamal-Omidi S, Amiri M, Fatehi F. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on reducing spasticity in patients suffering from HTLV-1-associated myelopathy. *J Clin Neurophysiol.* 2014;31(6):547–51.
115. Mota RS, Macêdo MC, Corradini S, Patrício NA, Baptista AF, Sá KN. The effect of home exercise on the posture and mobility of people with HAM/TSP: a randomized clinical trial. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(3):149–57. doi: 10.1590/0004-282X20190169
116. Facchinetti LD, Araújo AQ, Silva MTT, Leite ACC, Azevedo MF, Chequer GL, et al. Home-based exercise program in TSP/HAM individuals: a feasibility and effectiveness study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(4):221–7. doi: 10.1590/0004-282X20170022
117. Macêdo MC, Mota R de S, Patrício NA, Baptista AF, Andrade Filho A de S, Sá KN. Pain and Quality of Life in Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy or Tropical Spastic Paraparesis After Home-Based Exercise Protocol: A Randomized Clinical Trial. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52(0):1–8. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0270-2018>
118. Benevides AL, Santana G, Sá KN. Spirituality as Strategies for Coping With Tropical Spastic Paraparesis: Results of Focus Group. *J Relig Health.* 2022;61(1):540–51.
119. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm.* 2021;128(3):321–35.
120. Field M, Splevins A, Picaut P, van der Schans M, Langenberg J, Noort D, et al. Abobotulinumtoxina (Dysport®), onabotulinumtoxina (botox®), and incobotulinumtoxina (xeomin®) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients. *Toxins.* 2018;10(12):1–14. doi: 10.3390/toxins10120535
121. Ojardias E, Ollier E, Lafaie L, Celarier T, Giroux P, Bertolletti L. Time course response after single injection of botulinum toxin to treat spasticity after stroke: systematic review with pharmacodynamic model-based meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2022;65(3):101579. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101579>
122. Eleopra R, Rinaldo S, Montecucco C, Rossetto O, Devigili G. Clinical duration of action of different botulinum toxin types in humans. *Toxicon.* 2020 Mar;179:84–91.

123. Wissel J. Towards flexible and tailored botulinum neurotoxin dosing regimens for focal dystonia and spasticity - Insights from recent studies. *Toxicon*. 2018;147:100-6. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.01.018
124. Allergan. Highlights of prescribing information - BOTOX® (onabotulinumtoxinA) [Internet]. Fda. [cited 2023 Dec 3]2017. p. 37. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103000s53021bl.pdf
125. Merz Pharmaceuticals. Highlights of prescribing information - XEOMIN® (incobotulinumtoxinA). Fda; 2010. p. 17.
126. Ipsen. Highlights of prescribing information - DYSPORT® (abobotulinumtoxinA). Fda. 2009. p. 32.
127. Schnitzler A, Dince C, Freitag A, Iheanacho I, Fahrbach K, Lavoie L, et al. AbobotulinumtoxinA Doses in upper and lower limb spasticity: a systematic literature review. *Toxins*. 2022;14(11):1–48. doi: 10.3390/toxins14110734
128. Biering-Sørensen B, Stevenson VL, Bensmail D, Grabljevec K, Moreno MM, Pucks-Faes E, et al. European Expert Consensus on Improving Patient Selection for the Management of Disabling Spasticity With Intrathecal Baclofen and/or Botulinum Toxin Type a. *J Rehabil Med*. 2022;54:jrm00241. doi: 10.2340/16501977-2877
129. Jacinto J, Camões-Barbosa A, Carda S, Hoad D, Wissel J. A practical guide to botulinum neurotoxin treatment of shoulder spasticity 1: anatomy, physiology, and goal setting. *Front Neurol*. 2022;13:1004629. doi: 10.3389/fneur.2022.1004629
130. Francisco GE, Balbert A, Bavikatte G, Bensmail D, Carda S, Deltombe T, et al. A practical guide to optimizing the benefits of post-stroke spasticity interventions with botulinum toxin A: An international group consensus. *J Rehabil Med*. 2021;53(1).
131. Dressler D, Adib Saberi F, Kollwe K, Schrader C. Safety aspects of incobotulinumtoxinA high-dose therapy. *J Neural Transm*. 2015;122(2):327–33.
132. Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, Molteni F, Satkunam L, Moraleda S, et al. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity the TOWER study. *Neurology*. 2017;88(14):1321–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000003789
133. Dressler D, Saberi FA. Safety of botulinum toxin short interval therapy using incobotulinumtoxin A. *J Neural Transm*. 2017;124(4):437–40.
134. Asimakidou E, Sidiropoulos C. A Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review of Guidance Techniques in Botulinum Toxin Injections and Their Hierarchy in the Treatment of Limb Spasticity. *Toxins*. 2023;15(4):256. doi: 10.3390/toxins15040256
135. Van Campenhout A, Molenaers G. Localization of the motor endplate zone in human skeletal muscles of the lower limb: anatomical guidelines for injection with botulinum toxin. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(2):108–19. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03816.x>
136. Williams G, Singer BJ, Ashford S, Brian H, Hastings-Ison T, Fheodoroff K, et al. A synthesis and appraisal of clinical practice guidelines, consensus statements and Cochrane systematic reviews for the management of focal spasticity in adults and children. *Disabil Rehabil*. 2022;44(4):1–11. doi: 10.1080/09638288.2020.1769207
137. Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A, Harvey LA, Rawicki B. Botulinum Toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review. *Phys Ther*.

- 2014;94(11):1569–81.
138. Rodríguez ME, Fernández M, del Llano J, Nuño-Solinís R. Systematic review and cost-effectiveness analysis of the treatment of post-stroke spasticity with abobotulinumtoxinA compared to physiotherapy. *Farm Hosp.* 2023;47(5):201–9.
 139. Mills PB, Finlayson H, Sudol M, O’Connor R. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin Rehabil.* 2016;30(6):537–48. doi: 10.1177/0269215515593783
 140. Schillebeeckx F, Mills PB, Ip A, Schinwelski M, Teixeira JEM, Ashford S, et al. Worldwide Survey of Clinician Practice on Use of Adjunctive Therapies Following Botulinum Toxin Injection for Spasticity. *J Rehabil Med.* 2022;54:jrm00320. doi: 10.2340/jrm.v54.334
 141. Teive HAG, Zonta M, Kumagai Y. Tratamento da espasticidade: Uma atualizacão. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(4):852–8.
 142. Portella LV, Santiago FLD, Maia PA, Mancini MC. Os efeitos da toxina botulínica no tratamento da espasticidade : uma revisão da literatura. *Rev Fisioter Univ São Paulo.* 2004;11(1):47–55.
 143. Neurosciences S. FDA-approved Labeling - Myobloc® (rimabotulinumtoxinB). 2009. p. 18.
 144. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(7):981–90.
 145. Bellows S, Jankovic J. Immunogenicity associated with botulinum toxin treatment. *Toxins.* 2019;11(9):491. doi:10.3390/toxins11090491
 146. Mathevon L, Declémy A, Laffont I, Perennou D. Immunogenicity induced by botulinum toxin injections for limb spasticity: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62(4):241–51. doi: 10.1016/j.rehab.2019.03.004
 147. Rahman E, Alhitmi HK, Mosahebi A. Immunogenicity to Botulinum Toxin Type A: A Systematic Review with Meta-Analysis Across Therapeutic Indications. *Aesthetic Surg J.* 2022;42(1):106–20. doi: 10.1093/asj/sjab058
 148. Lui J, Sarai M, Mills PB. Chemodenervation for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord.* 2015;53(4):252–64.
 149. Faccioli S, Cavalagli A, Falocci N, Mangano G, Sanfilippo I, Sassi S. Gait analysis patterns and rehabilitative interventions to improve gait in persons with hereditary spastic paraplegia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2023;14:1256392. doi: 10.3389/fneur.2023.1256392
 150. Lanig I, New P, Burns AS, Bilsky G, Benito-Penalva J, Bensmail D, et al. Optimizing the management of spasticity in people with spinal cord damage: a clinical care pathway for assessment and treatment decision-making from the Ability Network, an international initiative. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(8):1681–7.
 151. Lima FD de, Faber I, Servelhere KR, Bittar MFR, Martinez ARM, Piovesana LG, et al. Randomized Trial of Botulinum Toxin Type A in Hereditary Spastic Paraplegia — The SPASTOX Trial. *Mov Disord.* 2021;36(7):1654–63. doi: 10.1002/mds.28523
 152. Carneiro Neto JA, Santos SB, Orge GO, Tanajura D, Passos L, Oliveira CJ, et al. Onabotulinumtoxin type A improves lower urinary tract symptoms and quality of life in patients with human T cell lymphotropic virus type 1 associated overactive bladder.

- Brazilian J Infect Dis. 2018;22(2):79–84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.10.009>
153. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(7748):698–702.
 154. Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, et al. BoTULS: A multicentre randomized controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess*. 2010;14(26).
 155. Gupta KK, Attri JP, Singh A, Kaur H, Kaur G. Basic concepts for sample size calculation: critical step for any clinical trials! *Saudi J Anaesth*. 2016;10(3):328–31. doi: 10.4103/1658-354X.174918
 156. Bohannon RW, Smith MB. Inter rater reliability of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67:206–7.
 157. Sloan R, Sinclair E, Thompson J, Taylor S, Pentland B. Inter-rater reliability of the modified Ashworth Scale for spasticity in hemiplegic patients. *Int J Rehabil Res*. 1992;15(2):158–61.
 158. Ghotbi N, Nakhostin Ansari N, Naghdi S, Hasson S. Measurement of lower-limb muscle spasticity: intrarater reliability of Modified Modified Ashworth Scale. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(1):83–8. doi: 10.1682/jrrd.2010.02.0020
 159. Riberto M, Miyazaki M, Jorge Filho D, Sakamoto H, Battistella LR. Reprodutibilidade da versão brasileira da medida de independência funcional. *Acta Fisiátrica*. 2001;8(1):45–52. doi: <https://doi.org/10.5935/0104-7795.20010002>
 160. Shublaq M, Orsini M, Puccioni-Sohler M. Medidas de avaliação na paraparesia espástica tropical: revisão de literatura. *Revista Neurociencias*. 2010;18:505–11.
 161. Brummett CM, Bakshi RR, Goesling J, Leung D, Moser SE, Zollars JW, et al. Preliminary validation of the Michigan Body Map. *Pain*. 2016;157(6):1205–12.
 162. McDowell I. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires*. Oxford University Press; 2006.
 163. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45–56.
 164. Organização Mundial de Saúde. *Avaliação de Saúde e deficiência: Manual do WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0)*. 2015.
 165. Silveira C, Parpinelli MA, Pacagnella RC, Camargo RS De, Costa ML, Zanardi DM, et al. Cross cultural adaptation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) into Portuguese. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(3):234–40.
 166. Garin O, Almansa J, Nieto M, Chatterji S, Vilagut G, Alonso J, et al. Validation of the “World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2” in patients with chronic diseases. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;19(8):51. doi: 10.1186/1477-7525-8-51
 167. Ware J, Snow M, Kosinski M, Gandek M. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Boston; 1993.
 168. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. *Tradução para a língua*

- portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143–50.
169. Sawilowsky SS. New Effect Size Rules of Thumb. *J Mod Appl Stat Methods.* 2009;8(2):597–9. doi: 10.22237/jmasm/1257035100
 170. Hefter H, Nickels W, Rosenthal D, Samadzadeh S, Albrecht P. Continuous increase of efficacy under repetitive injections of botulinum toxin type/a beyond the first treatment for adult spastic foot drop. *Toxins.* 2021;13(7):466. doi: 10.3390/toxins13070466
 171. Hara T, Abo M, Hara H, Sasaki N, Yamada N, Niimi M, et al. The effect of repeated botulinum toxin a therapy combined with intensive rehabilitation on lower limb spasticity in post-stroke patients. *Toxins.* 2018;10(9):349. doi: 10.3390/toxins10090349
 172. Novarella F, Carotenuto A, Cipullo P, Iodice R, Cassano E, Spiezia AL, et al. Persistence with Botulinum Toxin Treatment for Spasticity Symptoms in Multiple Sclerosis. *Toxins.* 2022;14(11):1–8.
 173. Catz A, Barkol H, Steinberg F, Ronen J, Bluvshstein V, Keren O. Repeated botulinum toxin injections can improve mobility in patients with spinal cord lesions. *Eura Medicophys.* 2007;43(3):319–25.
 174. Asgardoony MH, Jazayeri SB, Behkar A, Dabbagh Ohadi MA, Yarmohammadi H, Ghodsi Z, et al. Pharmacologic therapies of pain in patients with spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord Ser Cases.* 2022;8(1):1–18.
 175. De Icco R, Perrotta A, Berra E, Allena M, Alfonsi E, Tamburin S, et al. Onabotulinumtoxin reduces temporal pain processing at spinal level in patients with lower limb spasticity. *Toxins.* 2019;11(6):359. doi: 10.3390/toxins11060359
 176. Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol.* 2016;79(4):569–78.
 177. Shaikh A, Phadke CP, Ismail F, Boulias C, Weiss E, Lin D, et al. Relationship Between Botulinum Toxin, Spasticity, and Pain: a Survey of Patient Perception. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(2):311–5.
 178. Coutinho IDJ, Galvão-Castro B, Lima J, Castello C, Eiter D, Grassi MFR. Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical(TSP/HAM) nas atividades de vida diária(AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1. *Acta Fisiátrica.* 2011;18(1):6–10.
 179. Paparella G, Vavla M, Bernardi L, Girardi G, Stefan C, Martinuzzi A. Efficacy of a Combined Treatment of Botulinum Toxin and Intensive Physiotherapy in Hereditary Spastic Paraplegia. *Front Neurosci.* 2020 Feb;14:1–9. doi: 10.3389/fnins.2020.00111
 180. Baricich A, Battaglia M, Cuneo D, Cosenza L, Millevolte M, Cosma M, et al. Clinical efficacy of botulinum toxin type A in patients with traumatic brain injury, spinal cord injury, or multiple sclerosis: an observational longitudinal study. *Front Neurol.* 2023;14:1133390. doi: 10.3389/fneur.2023.1133390
 181. Gupta AD, Chu WH, Howell S, Chakraborty S, Koblar S, Visvanathan R, et al. A systematic review: efficacy of botulinum toxin in walking and quality of life in post-stroke lower limb spasticity. *Syst Rev.* 2018;7(1):1. doi: 10.1186/s13643-017-0670-9.
 182. Mines ML, Pacheco T, Castel-Lacana E, de Boissezon X, Marque P, Montastruc F. Venous thrombosis after botulinum therapy in lower limb: a case report and literature

- review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(6):457–8. doi: 10.1016/j.rehab.2019.11.002
183. Goldberg SH, Gehrman MD, Graham JH. Botulinum Toxin A and B Improve Perfusion, Increase Flap Survival, Cause Vasodilation, and Prevent Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Animal Studies. *Hand*. 2023;18(1):22–31. doi: 10.1177/1558944721994250
 184. Mackiewicz-Milewska M, Jung S, Kroszczyński AC, Mackiewicz-Nartowicz H, Serafin Z, Cisowska-Adamiak M, et al. Deep venous thrombosis in patients with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2016;39(4):400–4.
 185. Kim Y, Jeong M, Park MW, Shin HI, Lee BC, Kim DH. Incidence and risk factors of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism after spinal cord disease at a rehabilitation unit: a retrospective study. *J Yeungnam Med Sci*. 2023;1–9.
 186. Dietz N, Wagers S, Harkema SJ, D’Amico JM. Intrathecal and Oral Baclofen Use in Adults With Spinal Cord Injury: A Systematic Review of Efficacy in Spasticity Reduction, Functional Changes, Dosing, and Adverse Events. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023;104(1):119–31. doi: 10.1016/j.apmr.2022.05.011
 187. Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: A systematic review. *Neurology*. 2004;63(8):1357–63. doi: 10.1212/01.wnl.0000141863.52691.44
 188. Novaes RD, Miranda AS, Dourado VZ. Velocidade usual da marcha em brasileiros de meia. *Rev Bras Fisioter*. 2011;15(2):117–22. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552011000200006>
 189. Wolf SL, Catlin PA, Robertson R. Validity of Measurements of Walking Time Using the Emory Functional. *Phys Ther*. 1999;79(12):1122–33.
 190. Van Hedel HJ, Wirz M, Dietz V. Assessing walking ability in subjects with spinal cord injury: Validity and reliability of 3 walking tests. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(2):190–6. doi: 10.1016/j.apmr.2004.02.010
 191. Poncumhak P, Saengsuwan J, Kamruecha W, Amatachaya S. Reliability and validity of three functional tests in ambulatory patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51(3):214–7. doi: 10.1038/sc.2012.126
 192. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–8.
 193. Doan T-N, Kuo M-Y, Chou L-W. Efficacy and optimal dose of botulinum toxin a in post-stroke lower extremity spasticity: a systematic review and meta-analysis. *Toxins*. 2021;13(6). doi:10.3390/toxins13060428
 194. Varvarousis DN, Martzivanou C, Dimopoulos D, Dimakopoulos G, Vasileiadis GI, Ploumis A. The effectiveness of botulinum toxin on spasticity and gait of hemiplegic patients after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Toxicon*. 2021 Aug;203:74–84. doi: 10.1016/j.toxicon.2021.09.020
 195. Tao W, Yan D, Li JH, Shi ZH. Gait improvement by low-dose botulinum toxin a injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(3):759–62. doi: 10.1589/jpts.27.759
 196. Tutus N, Ozdemir F. The effects of gastrocnemius muscle spasticity on gait symmetry and trunk control in chronic stroke patients. *Gait Posture*. 2023 Apr;105:45–50. doi: 10.1016/j.gaitpost.2023.07.004

197. Norbye AD, Midgard R, Thrane G. Spasticity, gait, and balance in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study. *Physiother Res Int*. 2019;25(1):e1799. doi: 10.1002/pri.1799
198. Moccia M, Frau J, Carotenuto A, Butera C, Coghe G, Barbero P, et al. Botulinum toxin for the management of spasticity in multiple sclerosis: the Italian botulinum toxin network study. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2781–92. doi: 10.1007/s10072-020-04392-8
199. Chan J, Winter A, Palit M, Sturt R, Graaff S De, Holland AE. Are gait and mobility measures responsive to change following botulinum toxin injections in adults with lower limb spasticity? *Disabil Rehabil*. 2012 July;35(12):1–9. doi: 10.3109/09638288.2012.717579
200. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. A tutorial on pilot studies: The what, why and how. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10(1):1–10.
201. Martin F, Inoue E, Cortese ICM, de Almeida Kruschewsky R, Adonis A, Grassi MFR, et al. Timed walk as primary outcome measure of treatment response in clinical trials for HTLV-1-associated myelopathy: a feasibility study. *Pilot Feasibility Stud*. 2015;1(1):35.
202. Cinone N, Santoro L, Spina S, Facciorusso S, Battaglia M, Baricich A, et al. Reasons and Determinants of BoNT-A Treatment Discontinuation in Patients Living with Spasticity: A 10-Year Retrospective Analysis. *Toxins*. 2022;14(10):675. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins14100675>
203. Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional. Acórdão N° 609, de 11 maio de 2023 [Internet]. Brasil; 2023 [cited 2023 Dec 2]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/acordao-n-609-de-11-de-maio-de-2023-483655642>
204. Adams MM, Ginis KAM, Hicks AL. The Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool: Development and Evaluation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(9):1185–92.
205. Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A on improving ease of care in the upper and lower limbs: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clin Rehabil*. 2015;29(8):731–40. doi: 10.1177/0269215514555036
206. Royal College of Physicians. British Society of Rehabilitation Medicine. The Chartered Society of Physiotherapy; Association of Chartered Physiotherapists in Neurology and the Royal College of Occupational Therapists. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London; 2018.
207. Comella C, Ferreira JJ, Pain E, Azoulai M, Om S. Patient perspectives on the therapeutic profile of botulinum neurotoxin type A in cervical dystonia. *J Neurol*. 2021;268(3):903–12. doi: 10.1007/s00415-020-10217-7
208. OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS[Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 3]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
209. Carvalho LG, Rocha MEG, Chagas VM, Junior VRS, Aroucha AQMS, Correia MCB, et al. HTLV como fator de risco e gravidade ao COVID-19 - Relato de dois casos. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(S2):536–7. doi: 10.1016/j.htct.2020.10.906
210. Gumussu K, Erhan B. Management of spasticity in individuals with spinal cord injury in the era of COVID-19 pandemic societal restrictions. *Spinal Cord Ser Cases*.

2023;9(1):6–9. doi: 10.1038/s41394-023-00573-7

APÊNDICES

APÊNDICE I – Ficha de avaliação



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
DIVISÃO DE NEUROLOGIA E EPIDEMIOLOGIA



FICHA DE AVALIAÇÃO – DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Nome: _____ **Nº Prontuário:** _____

Data: _____ **Situação:** _____ **Motivo:** _____

Código do paciente (iniciais): _____ **Sexo:** Masculino () Feminino () **Nº matrícula:** _____

Nascimento: _____ **Idade:** _____ **Raça/cor:** Branco () Pretos () Pardos () Indígenas () Amarelos ()

Endereço: Rua _____ **Nº:** _____

Bairro: _____ **Cidade:** _____ **Complemento:** _____

Telefone: _____ **Celular:** _____ **Celular:** _____

Status conjugal: Casado () Solteiro () Divorciado () Viúvo ()

Arranjo domiciliar: Sozinho () Com cônjuge () Com descendentes ()

Cônjuge e descendentes () Outros parentes/externos () Arranjos Mistos ()

Alfabetizado: Sim () Não () **Escolaridade:** Sem escolaridade formal () 1 a 4 anos () 5 a 8 anos ()
 9 a 11 anos () 12 anos ou + ()

Renda pessoal: < 1SM () 1,1 a 3,0 SM () 3,1 a 5,0 SM () 5,1 a 10,0 SM () > 10 SM ()

Renda Familiar: < 1SM () 1,1 a 3,0 SM () 3,1 a 5,0 SM () 5,1 a 10,0 SM () > 10 SM ()

Suficiência renda: Sim () não () **Trabalho:** Sim () não () **Ocupação:** _____

Aposentadoria: Sim () não () **Chefia familiar:** _____

Etilismo: Sim () não () **Frequência:** _____ **Tabagismo:** Sim () não () **Frequência:** _____

Drogas ilícitas: Sim () não () **Frequência:** _____ **Atividade física:** Sim () não () **Frequência:** _____

Assistência para andar: Independente () Suporte unilateral () Suporte bilateral () Cadeira ()

Número de quedas nos últimos 6 meses: _____ **Tempo de doença:** _____

Faz algum tipo de reabilitação: Sim () não () **Qual:** _____ **Frequência:** _____

Medicamentos: _____

Comorbidades: _____

Outros sinais: _____

APÊNDICE II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: **Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento da espasticidade em pacientes com paraparesia espástica tropical.**

Pesquisador Responsável: **Ailton de Souza Melo**

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

Os objetivos do estudo são: Investigar o efeito e segurança da toxina botulínica no tratamento da espasticidade secundária à paraparesia espástica tropical. Investigar o efeito da toxina botulínica nas atividades do dia-a-dia, velocidade do andar, capacidade de se mover, força muscular dos membros inferiores e qualidade de vida desses pacientes. Além de determinar as características dos pacientes com paraparesia espástica tropical e relacionar as características da doença com as atividades de vida diária dos pacientes com paraparesia espástica tropical.

Duração do Estudo

A duração total do estudo será de 2 (dois) anos e 5 (cinco) meses, porém a sua participação no estudo será de aproximadamente 3 (três) meses.

Descrição do Estudo

Participarão do estudo aproximadamente 40 indivíduos.

Este estudo será realizado nos consultórios de atendimentos pertencentes ao setor de Neurociências do Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto (AMN) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES), localizado na Rua Padre Feijó, nº 240, Canela – CEP 40.110-170, Salvador-Bahia.

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque tem idade superior a 18 anos, apresenta diagnóstico de paraparesia espástica tropical, confirmado através dos testes Elisa e Western Blot, é acompanhado (a) no AMN e por não fazer uso do baclofeno há pelo menos um mês.

O (a) Senhor (a) não poderá participar do estudo se apresentar gravidez, distúrbios hemorrágicos, com lesão infecciosa na pele no local da injeção, história de alergia a baclofeno, ou outras doenças neurológicas.

Procedimento do Estudo

Haverão dois grupos de tratamento aonde ambos participantes farão fisioterapia (por 50 minutos, 2 vezes por semana, durante 3 meses) e receberão comprimidos de baclofeno (uso diário de 3 comprimidos de 10mg por três meses), medicamento padrão para o seu tratamento.

Em um desses grupos, será injetado um líquido (toxina botulínica tipo A) equivalente a uma colher de chá nos músculos que estiverem rígidos e no outro grupo será injetado soro fisiológico (água e sal) equivalente a uma colher de chá nos músculos que também estiverem rígidos. Após entender e caso você concorde, o(a) senhor(a) será incluído(a) em um dos grupos de tratamento.

Você deverá retornar ao ambulatório 3 meses após a injeção e tratamento fisioterapêutico para avaliação da sua possível melhora dos movimentos, funcionalidade, força muscular, mobilidade funcional, velocidade da marcha e na sua qualidade de vida. Para que você não tenha gastos adicionais, a avaliação será feita nos dias de atendimento ambulatorial ou realização de fisioterapia previamente marcada.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

A administração de toxina botulínica tipo A será via intramuscular, havendo, portanto, o risco de desenvolver efeitos colaterais como: atrofia muscular, fraqueza muscular e surgimento de vermelhidão/rouidão. Os efeitos colaterais do baclofeno são raros, mas também podem ocorrer, sendo eles: sonolência, tontura, delírio, cansaço, dor de cabeça e confusão mental. A injeção com soro fisiológico é bastante segura, apresentando, no entanto, risco mínimo de surgimento de vermelhidão/rouidão. Quanto à coleta dos dados sociodemográficos, haverá riscos mínimos de quebra de sigilo e constrangimento na referida entrevista. Caso alguns desses efeitos colaterais aconteçam, o senhor(a) será atendido e acompanhado pelo serviço de saúde local ou, caso precise, será encaminhado para um serviço especializado.

Durante o tratamento fisioterapêutico, os participantes serão acompanhados pelo fisioterapeuta da sala de espera até o consultório de atendimento, para diminuir o risco de quedas.

Benefícios para o participante

Trata-se de um estudo do tipo ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, testando a hipótese de que pacientes utilizando 100U de toxina botulínica tipo A tem uma melhora de 60% dos sintomas da espasticidade secundária à paraparesia espástica tropical enquanto que aqueles utilizando placebo tem uma melhora de 10%.

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum efeito adicional da toxina botulínica tipo A. Porém, o uso do baclofeno e a realização de fisioterapia podem melhorar os sintomas de espasticidade, assim como a sua força muscular, atividades diárias, caminhada, mobilidade e qualidade de vida.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisão) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Em caso de despesas adicionais relacionadas à pesquisa, o senhor(a) será ressarcido.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são Ailton de Souza Melo e Nildo Manoel da Silva Ribeiro, que poderão ser encontrados no endereço Rua Padre Feijó, 240, Canela, Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto, setor de Neurociências ou nos respectivos telefones: (71)3247-6982 e (71)3283-8371.

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: AILTON DE SOUZA MELO

ENDEREÇO: RUA PADRE FEIJÓ, 240, CANELA.

SETOR NEUROCIÊNCIAS ANDAR: 1º B

HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: SEGUNDA 08H ÀS 12H E QUINTA 13H ÀS 17H

SALVADOR (BA) - CEP: 40110-170

FONE: (71) 3283-8371/ E-MAIL: ASM@UFBA.BR

CEP/HUPES- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA

SALVADOR (BA) - CEP: 4011060

FONE: (71) 3283-8043 / E-MAIL: cep.hupes@gmail.com

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado “Eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento da espasticidade em pacientes com paraparesia espástica tropical”

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa.

Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais e recebo uma via também assinada.

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médicos) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Nome do Participante Letra de Forma ou à Máquina

Data

Assinatura do Participante

Nome do Representante Legal do Participante Letra de
Forma ou à Máquina (quando aplicável)

Data

Assinatura do Representante Legal do Participante
(quando aplicável)

Nome da pessoa obtendo o Consentimento

Data

Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento

Nome do Pesquisador Principal

Data

Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal

APÊNDICE III – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM PACIENTES COM PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL

Pesquisador: Ailton Melo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72236217.3.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.263.099

Apresentação do Projeto:

As mielopatias não-traumáticas constituem um grupo de doenças comuns em neurologia e de etiologias bastante heterogêneas. As queixas mais comuns desse grupo de patologias são paraparesia, parestesia e hipoestesia de membros inferiores, lombalgias e disautonomias. (PINTO, 2016). Dentre as mielopatias conhecidas, este estudo quer chamar atenção para aquela associada ao HTLV-1, conquanto trata-se de uma doença insidiosa e com desfechos negativos a longo prazo. Ademais, sabe-se que o Brasil é o país com o maior número absoluto de casos, segundo estimativas que apontam para um número de aproximadamente 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-I neste país (CARNEIRO-PROIETTI, 2002).

Os autores tem por hipótese que pacientes utilizando 100U de toxina botulínica tipo A tem uma melhora de 60% dos sintomas espasticidade secundária à paraparesia espástica tropical enquanto que aqueles utilizando placebo tem uma melhora de 10%. Não há diferença de segurança entre os pacientes submetidos à toxina botulínica e aqueles com placebo.

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego, a ser realizado entre o período de setembro de 2017 a março de 2019 no setor de Neurociências do Ambulatório Professor Francisco Magalhães Neto (AMN) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (COM-HUPES). Os pacientes acompanhados no AMN do COM-HUPES passarão por avaliação

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.263.099

para confirmar os critérios de inclusão, seguido de explicação dos passos do estudo e leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, caso aceitem participar. Em seguida, serão coletados os dados sociodemográficos e dados clínicos e funcionais por meio de escalas e testes específicos para avaliação da espasticidade, amplitude de movimento, funcionalidade, força muscular de membros inferiores, velocidade da marcha, mobilidade funcional, sentar/levantar e qualidade de vida. Será realizada uma avaliação pré-intervenção e uma outra avaliação após 3 meses de intervenção pelo mesmo avaliador treinado nos protocolos do estudo. O avaliador não saberá a que grupo os participantes serão alocados. Todos os participantes farão tratamento com fisioterapia e receberão comprimidos de baclofeno (uso diário de 3 comprimidos de 10mg por 3 meses). Eles serão divididos em dois grupos: grupo experimental (GE) receberá injeção de toxina botulínica tipo A e grupo controle (GC) receberá placebo, sob a forma de injeção de soro fisiológico. Os participantes serão informados que existem 2 tipos de tratamento, porém não saberão a qual grupo irá pertencer. As seringas com toxina botulínica tipo A e com soro fisiológico terão 10 ml de volume e agulha de calibre 30x7mm, e serão preparadas por um profissional não envolvido no manejo dos indivíduos dos grupos. A toxina botulínica tipo A (Prosigne® 100U; Gansu, China) e o soro fisiológico utilizados serão os mesmos já disponibilizados pela farmácia do ambulatório de Neurociências do AMN. A escolha dos músculos, a dosagem e a aplicação serão feitas por um neurologista experiente. Todas as agulhas e seringas utilizadas serão descartadas após o uso. Todos os participantes receberão o mesmo tratamento fisioterapêutico, fornecido por fisioterapeutas experientes na prática clínica e estudantes de fisioterapia supervisionados por fisioterapeutas, previamente treinados nos protocolos do estudo. O tratamento será realizado por 50 minutos, 2 vezes por semana, durante 12 semanas, totalizando 24 sessões. Serão excluídos da pesquisa aqueles sujeitos que apresentarem mais de 5 faltas. As sessões de fisioterapia serão realizadas no setor de Neurociências do AMN, em salas silenciosas, sem distrações, equipadas com macas, cadeiras, esteira ergométrica com suporte de peso corporal e barra paralela.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do estudo são: Investigar o efeito e segurança da toxina botulínica no tratamento da espasticidade secundária à paraparesia espástica tropical. Investigar o efeito da toxina botulínica nas atividades do dia-a-dia, velocidade do andar, capacidade de se mover, força muscular dos membros inferiores e qualidade de vida desses pacientes. Além de determinar as características dos pacientes com paraparesia espástica tropical e relacionar as características da doença com as atividades de vida diária dos pacientes com paraparesia espástica tropical.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.263.099

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os efeitos colaterais do baclofeno são raros, mas pode ocorrer sonolência, tontura, delírio, fadiga, cefaleia e confusão mental. Dentre as contraindicações para o uso da toxina botulínica, está o grupo de pacientes que têm alergia conhecida ao medicamento, que possuem inflamações ou infecções no local do bloqueio químico. Também estão inclusos neste grupo portadores de miastenia ou coagulopatias. A aplicação também não é indicada em músculos com sinais de desnervação e em pacientes em uso de aminoglicosídeos ou outras drogas que possam interferir na transmissão neuromuscular. Entre os efeitos colaterais estão: dor, astenia, hematomas nos locais de aplicação, fraqueza muscular transitória e atrofia muscular. (PORTELLA, 2004; TEIVE, 1998), A injeção com soro fisiológico é bastante segura, apresentando, no entanto, risco mínimo de surgimento de hematomas. Quanto à coleta dos dados sociodemográficos, haverá riscos mínimos de quebra de sigilo e constrangimento na referida entrevista. Nas sessões de fisioterapia, os participantes serão acompanhados pelo fisioterapeuta da sala de espera até o consultório de atendimento, para evitar a ocorrência de quedas. Antes e após o treinamento, serão mensuradas a pressão arterial e frequência cardíaca, sendo esses sinais dentro do padrão de normalidade, o sujeito poderá realizar o treino proposto, e após o término da sessão, dentro dessas mesmas condições, será liberado. Caso contrário, o paciente ficará sob observação até que os sinais vitais retornem aos níveis de normalidade. Ao persistirem os sintomas, um serviço de atendimento médico de urgência será solicitado para socorro imediato.

Benefícios:

O estudo é necessário para auxiliar os profissionais de saúde na escolha da melhor alternativa terapêutica no que diz respeito à eficácia e segurança para o tratamento da paraparesia espástica tropical. Sendo assim, existe a possibilidade do indivíduo obter melhora dos sintomas após a intervenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusões

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.263.099

Recomendações:

Vide conclusões

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise verificou-se que a maioria das pendências solicitadas foram atendidas, porém o TCLE ainda precisava incluir o direito dos participantes aos benefícios da pesquisa, caso haja, conforme preconiza a Res CNS 466/12 itens III.2.n e IV.3.c. Nesse caso, o pesquisador foi informado e enviou para o CEP, arquivo em PDF com o TCLE contendo o seguinte texto " Os pacientes que forem beneficiados terao assegurados seu direito a continuidade ao tratamento", atendendo essa última pendência. O documento foi então anexado à Plataforma Brasil pelo CEP e assim feito, o protocolo foi considerado, portanto, aprovado por atender os requisitos da Res CNS 466/2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, assinado pelo pesquisador principal e por ele, para sua guarda.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.263.099

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, durante e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_959693.pdf	25/08/2017 10:01:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ATUALIZADO.pdf	25/08/2017 09:53:51	MATHEUS SALES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TSP_HAM_ATUALIZADO.pdf	25/08/2017 09:53:16	MATHEUS SALES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	31/07/2017 13:04:49	MATHEUS SALES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe.pdf	10/07/2017 13:22:22	Ailton Melo	Aceito
Outros	Encaminhamento.pdf	10/07/2017 13:21:26	Ailton Melo	Aceito
Outros	Farmacia.pdf	10/07/2017 13:19:41	Ailton Melo	Aceito
Outros	Orcamento.pdf	10/07/2017 13:18:55	Ailton Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/07/2017 13:16:05	Ailton Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TSP_HAM_FINAL.pdf	10/07/2017 13:15:58	Ailton Melo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	pesquisador_responsavel.pdf	10/07/2017 13:15:30	Ailton Melo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	10/07/2017 13:14:47	Ailton Melo	Aceito

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.263.099

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Revisado.pdf	06/09/2017 16:21:52	REGINA SANTOS	Aceito
---	-------------------	------------------------	---------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 06 de Setembro de 2017

Assinado por:
REGINA SANTOS
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA e HUPES/UFBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM PACIENTES COM PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL

Pesquisador: Ailton Melo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 72236217.3.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.462.772

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao projeto EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM PACIENTES COM PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL. O pesquisador solicita a inclusão de um novo objetivo específico, a saber, a inclusão do desfecho do estudo da dor, que será avaliado através da Escala Visual Analógica (EVA) e do Mapa Corporal de Michigan.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a eficácia e a segurança da toxina botulínica tipo A no tratamento da espasticidade secundária à paraparesia espástica tropical.

Objetivo Secundário:

Determinar o perfil epidemiológico e funcional dos pacientes com paraparesia espástica tropical. Identificar a relação entre os aspectos clínicos e funcionais dos pacientes com paraparesia espástica tropical. Investigar a eficácia da toxina botulínica tipo A na força muscular dos membros inferiores, funcionalidade, sentar/levantar, velocidade da marcha, mobilidade funcional, DOR E

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA e HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.462.772

ATIVIDADE E PARTICIPAÇÃO, e qualidade de vida dos pacientes com paraparesia espástica tropical.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segue descrito abaixo os riscos e benefícios informados pelo pesquisador:

Os efeitos colaterais do baclofeno são raros, mas pode ocorrer sonolência, tontura, delírio, fadiga, cefaleia e confusão mental.

Dentre as contraindicações para o uso da toxina botulínica, está o grupo de pacientes que têm alergia conhecida ao medicamento, que possuem inflamações ou infecções no local do bloqueio químico. Também estão inclusos neste grupo portadores de miastenia ou coagulopatias. A aplicação também não é indicada em músculos com sinais de desnervação e em pacientes em uso de aminoglicosídeos ou outras drogas que possam interferir na transmissão neuromuscular. Entre os efeitos colaterais estão: dor, astenia, hematomas nos locais de aplicação, fraqueza muscular transitória e atrofia muscular. A injeção com soro fisiológico é bastante segura, apresentando, no entanto, risco mínimo de surgimento de hematomas. Quanto à coleta dos dados sociodemográficos, haverá riscos mínimos de quebra de sigilo e constrangimento na referida entrevista.

Nas sessões de fisioterapia, os participantes serão acompanhados pelo fisioterapeuta da sala de espera até o consultório de atendimento, para evitar a ocorrência de quedas. Antes e após o treinamento, serão mensuradas a pressão arterial e frequência cardíaca, sendo esses sinais dentro do padrão de normalidade, o sujeito poderá realizar o treino proposto, e após o término da sessão, dentro dessas mesmas condições, será liberado. Caso contrário, o paciente ficará sob observação até que os sinais vitais retornem aos níveis de normalidade. Ao persistirem os sintomas, um serviço de atendimento médico de urgência será solicitado para socorro imediato.

Benefícios:

O estudo é necessário para auxiliar os profissionais de saúde na escolha da melhor alternativa terapêutica no que diz respeito à eficácia e segurança para o tratamento da paraparesia espástica tropical. Sendo assim, existe a possibilidade do indivíduo obter melhora dos sintomas após a intervenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide conclusões.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA e HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.462.772

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões.

Recomendações:

Vide conclusões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nesta análise, não foram encontrados óbices éticos que contraindiquem a aprovação da emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Emenda Aprovada.

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar	CEP: 40.110-060
Bairro: Canela	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043	Fax: (71)3283-8140
	E-mail: cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.462.772

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1310386_E1.pdf	27/06/2019 17:52:34		Aceito
Outros	Adendo_Atividade_e_Participacao.doc	27/06/2019 17:31:21	Ailton Melo	Aceito
Outros	ADENDO_DOR.docx	27/06/2019 17:30:39	Ailton Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TSP_HAM_ATUALIZADO_27062019.doc	27/06/2019 17:28:22	Ailton Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Esclarecido_TCLE.doc	27/06/2019 16:55:00	Ailton Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Revisado.pdf	06/09/2017 16:21:52	REGINA SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ATUALIZADO.pdf	25/08/2017 09:53:51	MATHEUS SALES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TSP_HAM_ATUALIZADO.pdf	25/08/2017 09:53:16	MATHEUS SALES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	31/07/2017 13:04:49	MATHEUS SALES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe.pdf	10/07/2017 13:22:22	Ailton Melo	Aceito
Outros	Encaminhamento.pdf	10/07/2017 13:21:26	Ailton Melo	Aceito
Outros	Farmacia.pdf	10/07/2017 13:19:41	Ailton Melo	Aceito
Outros	Orcamento.pdf	10/07/2017 13:18:55	Ailton Melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/07/2017 13:16:05	Ailton Melo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_TSP_HAM_FINAL.pdf	10/07/2017 13:15:58	Ailton Melo	Aceito
Declaração de	pesquisador_responsavel.pdf	10/07/2017	Ailton Melo	Aceito

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA - HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 3.462.772

Pesquisadores	pesquisador_responsavel.pdf	13:15:30	Ailton Melo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	10/07/2017 13:14:47	Ailton Melo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 19 de Julho de 2019

Assinado por:
Pablo de Moura Santos
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

ANEXOS**ANEXO A – Escala Modificada de Ashworth**

Grau	Descrição
0	Sem aumento do tônus muscular
1	Discreto aumento do tônus muscular, manifestado pelo apreender e liberar, ou por mínima resistência ao final da amplitude de movimento, quando a parte (ou as partes) afetada é movimentada em flexão e extensão.
1+	Discreto aumento do tônus muscular, manifestado pelo apreender, seguido de mínima resistência através do resto (menos da metade) da amplitude de movimento.
2	Marcante aumento do tônus muscular através da maior parte da amplitude de movimento, porém as partes afetadas são facilmente movimentadas.
3	Considerável aumento do tônus muscular; movimentos passivos dificultados.
4	A parte (ou partes) afetada mostra-se rígida à flexão ou extensão

ANEXO B – Medida de Independência Funcional

MOTOR	CUIDADOS PESSOAIS									
	A	ALIMENTAR-SE	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	B	ARRUMAR-SE	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	C	BANHAR-SE	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	D	VESTIR-SE. PARTE SUPERIOR	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	E	VESTIR-SE. PARTE INFERIOR	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	F	HIGIENE PESSOAL	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	CONTROLE ESFINCTERIANO									
	G	CONTROLE VISCERAL	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	H	CONTROLE INTESTINAL	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	TRANSFERÊNCIA									
	I	LEITO, CADEIRA, CADEIRA DE RODAS	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	J	VASO SANITÁRIO	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	K	BANHEIRA OU CHUVEIRO	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
	LOCOMOÇÃO									
L	MARCHA	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		
	CADEIRA DE RODAS	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		
M	ESCADAS	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		
COGNITIVO	COMUNICAÇÃO									
	N	COMPREENSÃO	AUDITIVA	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
			VISUAL	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	O	EXPRESSÃO	VOCAL	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
			NÃO VOCAL	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	CONHECIMENTO SOCIAL									
	P	INTERAÇÃO SOCIAL	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	
Q	RESOLUÇÃO DE PROBLEMAS	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		
R	MEMÓRIA	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)		

ESCORE MOTOR _____/91

ESCORE COGNITIVO _____/35

ESCORE TOTAL _____/126

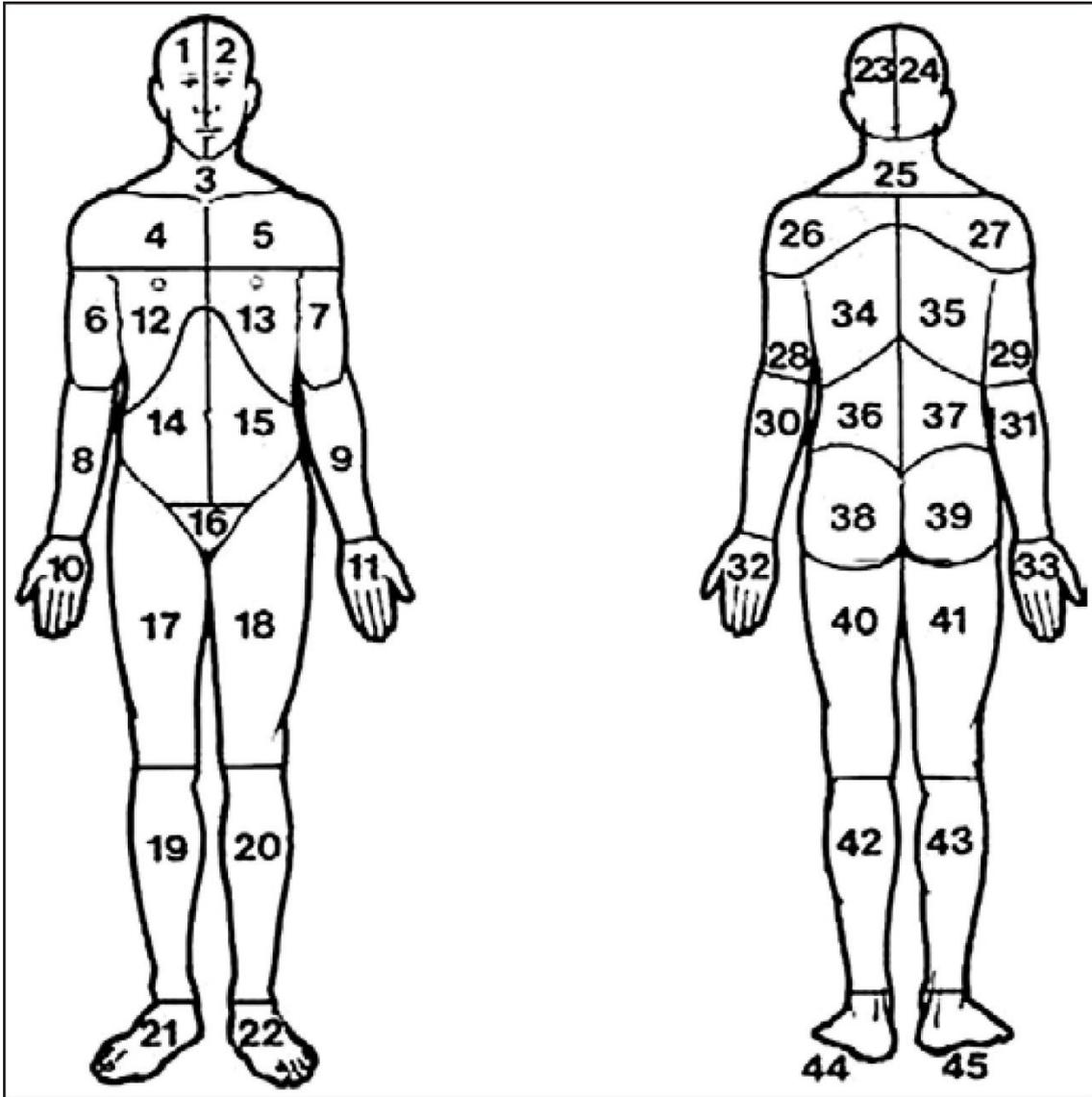
CLASSIFICAÇÃO MOTORA _____

CLASSIFICAÇÃO COGNITIVA _____

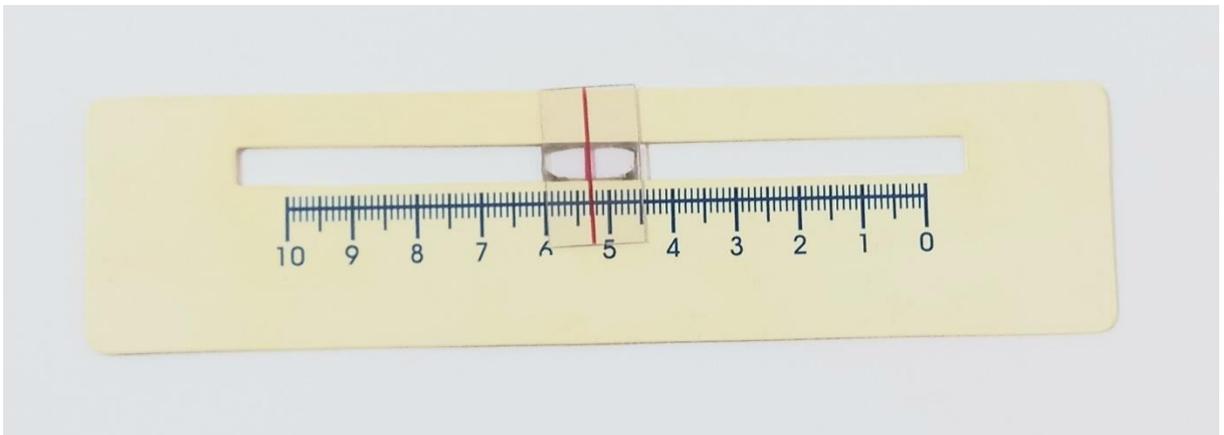
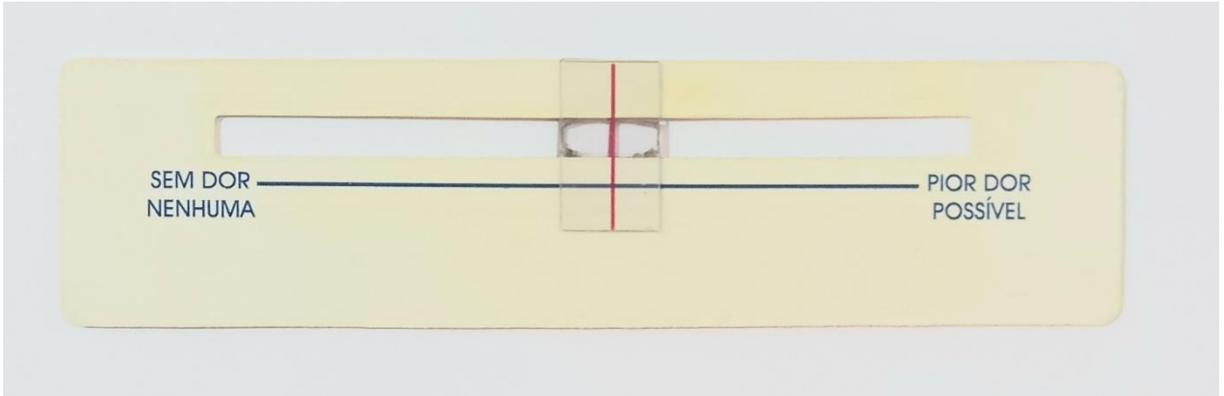
CLASSIFICAÇÃO TOTAL _____

NÍVEIS			
7	Independência completa (tempo, segurança)	SEM ASSISTENTE	
6	Independência modificada (aparelho)		
DEPENDÊNCIA MODIFICADA			
5	Supervisão	ASSISTENTE	
4	Assistência mínima (sujeito = 75% +)		
3	Assistência moderada (sujeito = 50% +)		
COMPLETA DEPENDÊNCIA			
2	Assistência máxima (sujeito = 25% +)		
1	Assistência total (sujeito = 0% +)		

ANEXO C – Mapa Corporal de Michigan



ANEXO D – Escala Visual Analógica



ANEXO E – World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

Este questionário contém a versão de 36 itens do WHODAS 2.0 aplicado por entrevista.

Instruções para os entrevistadores estão escritas em negrito e itálico – não leia em voz alta.

O texto a ser lido para o entrevistado está escrito

em letra padrão azul.

Leia este texto em voz alta

Seção 1 Folha de rosto

<i>Complete os itens F1-F5 antes de iniciar cada entrevista</i>				
F1	Número da identidade do entrevistado			
F2	Número da identidade do entrevistador			
F3	Momento da avaliação (1, 2, etc.)			
F4	Data da entrevista	_____	_____	_____
		dia	mês	ano
F5	Condição em que vive no momento da entrevista (marque apenas uma alternativa)	Independente na comunidade		1
		Vive com assistência		2
		Hospitalizado		3



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

Seção 2 Informações gerais e demográficas

Esta entrevista foi desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para melhor compreender as dificuldades que as pessoas podem ter em decorrência de sua condição de saúde. As informações que você fornecer nessa entrevista são confidenciais e serão usadas exclusivamente para pesquisa. A entrevista terá duração de 15-20 minutos.

Para respondentes da população em geral (não a população clínica) diga:

Mesmo se você for saudável e não tiver dificuldades, eu preciso fazer todas as perguntas do questionário para completar a entrevista.

Eu vou começar com algumas perguntas gerais.

A1	Anote o sexo da pessoa conforme observado	Feminino	1
		Masculino	2
A2	Qual sua idade?	_____ anos	
A3	Quantos anos no total você passou estudando em escola, faculdade ou universidade?	_____ anos	
A4	Qual é o seu estado civil atual? (Escolha a melhor opção)	Nunca se casou	1
		Atualmente casado(a)	2
		Separado(a)	3
		Divorciado(a)	4
		Viúvo(a)	5
		Mora junto	6
A5	Qual opção descreve melhor a situação da sua principal atividade de trabalho? (Escolha a melhor opção)	Trabalho remunerado	1
		Autônomo(a), por exemplo, é dono do próprio negócio ou trabalha na própria terra	2
		Trabalho não remunerado, como trabalho voluntário ou caridade	3
		Estudante	4
		Dona de casa	5
		Aposentado(a)	6
		Desempregado(a) (por problemas de saúde)	7
		Desempregado(a) (outras razões)	8
		Outros (especifique)	9



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

Seção 3 Introdução

Diga ao(à) respondente:

A entrevista é sobre as dificuldades que as pessoas têm por causa de suas condições de saúde.

Dê o cartão resposta nº1 ao(à) respondente e diga:

Por condições de saúde quero dizer doenças ou enfermidades, ou outros problemas de saúde que podem ser de curta ou longa duração; lesões; problemas mentais ou emocionais; e problemas com álcool ou drogas.

Lembre-se de considerar todos os seus problemas de saúde enquanto responde às questões. Quando eu perguntar sobre a dificuldade em fazer uma atividade pense em ...

Aponte para o cartão resposta nº1 e explique que a "dificuldade em fazer uma atividade" significa:

- Esforço aumentado
- Desconforto ou dor
- Lentidão
- Alterações no modo de você fazer a atividade.

Diga ao(à) respondente:

Quando responder, gostaria que você pensasse nos últimos 30 dias. Eu gostaria ainda que você respondesse essas perguntas pensando em quanta dificuldade você teve, em média, nos últimos 30 dias, enquanto você fazia suas atividades como você costuma fazer.

Dê o cartão resposta nº2 ao(à) respondente e diga:

Use essa escala ao responder.

Leia a escala em voz alta:

Nenhuma, leve, moderada, grave, extrema ou não consegue fazer.

Certifique-se de que o(a) respondente possa ver facilmente os cartões resposta nº1 e nº2 durante toda a entrevista.



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

Seção 4 Revisão dos domínios

Domínio 1 Cognição

Eu vou fazer agora algumas perguntas sobre compreensão e comunicação.

Mostre os cartões resposta n°1 e n°2 para o(a) respondente

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D1.1	<u>Concentrar-se</u> para fazer alguma coisa durante <u>dez minutos</u> ?	1	2	3	4	5
D1.2	<u>Lembrar-se</u> de fazer coisas importantes?	1	2	3	4	5
D1.3	<u>Analisar e encontrar soluções para problemas do dia-a-dia</u> ?	1	2	3	4	5
D1.4	<u>Aprender uma nova tarefa</u> , por exemplo, como chegar a um lugar desconhecido?	1	2	3	4	5
D1.5	<u>Compreender de forma geral</u> o que as pessoas dizem?	1	2	3	4	5
D1.6	<u>Começar e manter uma conversa</u> ?	1	2	3	4	5

Domínio 2 Mobilidade

Agora vou perguntar para você sobre dificuldades de locomoção e/ou movimentação.

Mostre os cartões resposta n°1 e n°2

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D2.1	<u>Ficar em pé por longos períodos</u> como <u>30 minutos</u> ?	1	2	3	4	5
D2.2	<u>Levantar-se</u> a partir da posição sentada?	1	2	3	4	5
D2.3	<u>Movimentar-se dentro de sua casa</u> ?	1	2	3	4	5
D2.4	<u>Sair da sua casa</u> ?	1	2	3	4	5
D2.5	<u>Andar por longas distâncias</u> como por <u>1 quilômetro</u> ?	1	2	3	4	5

Por favor, continue na próxima página...



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

Domínio 3 Auto-cuidado

Agora eu vou perguntar a você sobre as dificuldades em cuidar de você mesmo(a).

Mostre os cartões resposta n°1 e n°2

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D3.1 Lavar seu corpo inteiro?	1	2	3	4	5
D3.2 Vestir-se?	1	2	3	4	5
D3.3 Comer?	1	2	3	4	5
D3.4 Ficar sozinho sem a ajuda de outras pessoas por alguns dias?	1	2	3	4	5

Domínio 4 Relações interpessoais

Agora eu vou perguntar a você sobre dificuldades nas [relações interpessoais](#). Por favor, lembre-se que eu vou perguntar somente sobre as dificuldades decorrentes de problemas de saúde. Por problemas de saúde eu quero dizer doenças, enfermidades, lesões, problemas emocionais ou mentais e problemas com álcool ou drogas.

Mostre os cartões resposta n°1 e n°2

Nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D4.1 Lidar com pessoas que você não conhece?	1	2	3	4	5
D4.2 Manter uma amizade?	1	2	3	4	5
D4.3 Relacionar-se com pessoas que são próximas a você?	1	2	3	4	5
D4.4 Fazer novas amizades?	1	2	3	4	5
D4.5 Ter atividades sexuais?	1	2	3	4	5

Por favor, continue na próxima página...



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

Domínio 5 Atividades de vida

5(1) Atividades domésticas

Eu vou perguntar agora sobre atividades envolvidas na manutenção do seu lar e do cuidado com as pessoas com as quais você vive ou que são próximas a você. Essas atividades incluem cozinhar, limpar, fazer compras, cuidar de outras pessoas e cuidar dos seus pertences.

Mostre os cartões resposta nº1 e nº2

Por causa de sua condição de saúde, nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D5.1	Cuidar das suas responsabilidades domésticas?	1	2	3	4	5
D5.2	Fazer bem as suas tarefas domésticas mais importantes?	1	2	3	4	5
D5.3	Fazer todas as tarefas domésticas que você precisava?	1	2	3	4	5
D5.4	Fazer as tarefas domésticas na velocidade necessária?	1	2	3	4	5

Se qualquer das respostas de D5.2-D5.5 for maior que "nenhuma" (codificada como "1"), pergunte:

D5.01	Nos últimos 30 dias, quantos dias você reduziu ou deixou de fazer as tarefas domésticas por causa da sua condição de saúde?	Anote o número de dias _____
-------	---	------------------------------

Se o(a) respondente trabalha (remunerado, não-remunerado, autônomo) ou vai à escola, complete as questões D5.5-D5.10 na próxima página. Caso contrário, pule para D6.1 na página seguinte.



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

5(2) Atividades escolares ou do trabalho

Agora eu farei algumas perguntas sobre suas atividades escolares ou do trabalho.

Mostre cartões resposta nº1 e nº2

Por causa da sua condição de saúde, nos últimos 30 dias, quanta dificuldade você teve em:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D5.5	Suas atividades diárias do trabalho/escola?	1	2	3	4	5
D5.6	Realizar <u>bem</u> as atividades mais importantes do trabalho/escola?	1	2	3	4	5
D5.7	Fazer todo o trabalho que você precisava?	1	2	3	4	5
D5.8	Fazer todo o trabalho na velocidade necessária?	1	2	3	4	5
D5.9	Você já teve que <u>reduzir a intensidade</u> do trabalho por causa de uma condição de saúde?				Não	1
					Sim	2
D5.10	Você <u>ganhou menos dinheiro</u> como resultado de uma condição de saúde?				Não	1
					Sim	2

Se qualquer das respostas de D5.5-D5.8 for maior que "nenhuma" (codificada como "1"), pergunte:

D5.02	Nos últimos 30 dias, por quantos dias você <u>deixou de trabalhar por meio dia ou mais</u> por causa da sua condição de saúde?	Anote o número de dias _____
-------	--	------------------------------

Por favor, continue na próxima página...



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

Domínio 6 Participação

Agora, eu vou perguntar a você sobre [sua participação social](#) e o [impacto dos seus problemas de saúde sobre você e sua família](#). Algumas dessas perguntas podem envolver problemas que ultrapassam 30 dias, entretanto, ao responder, por favor, foque nos últimos 30 dias. De novo, quero lembrar-lhe de responder essas perguntas pensando em problemas de saúde: físico, mental ou emocional, relacionados a álcool ou drogas.

Mostre os cartões resposta nº1 e nº2

Nos últimos 30 dias:		Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Extrema ou não consegue fazer
D6.1	Quanta dificuldade você teve ao participar em atividades comunitárias (por exemplo, festividades, atividades religiosas ou outra atividade) do mesmo modo que qualquer outra pessoa?	1	2	3	4	5
D6.2	Quanta dificuldade você teve por causa de barreiras ou obstáculos no mundo à sua volta?	1	2	3	4	5
D6.3	Quanta dificuldade você teve para viver com dignidade por causa das atitudes e ações de outros?	1	2	3	4	5
D6.4	Quanto tempo você gastou com sua condição de saúde ou suas consequências?	1	2	3	4	5
D6.5	Quanto você tem sido emocionalmente afetado por sua condição de saúde?	1	2	3	4	5
D6.6	Quanto a sua saúde tem prejudicado financeiramente você ou sua família?	1	2	3	4	5
D6.7	Quanta dificuldade sua família teve por causa da sua condição de saúde?	1	2	3	4	5
D6.8	Quanta dificuldade você teve para fazer as coisas por si mesmo(a) para relaxamento ou lazer?	1	2	3	4	5



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

36

Entrevista

H1	Em geral, nos últimos 30 dias, <u>por quantos dias</u> essas dificuldades estiveram presentes?	Anote o número de dias _____
H2	Nos últimos 30 dias, por quantos dias você esteve <u>completamente incapaz</u> de executar suas atividades usuais ou de trabalho por causa da sua condição de saúde?	Anote o número de dias _____
H3	Nos últimos 30 dias, sem contar os dias que você esteve totalmente incapaz, por quantos dias você <u>diminuiu</u> ou <u>reduziu</u> suas atividades usuais ou de trabalho por causa da sua condição de saúde?	Anote o número de dias _____

Isto encerra a entrevista. Obrigado por sua participação.



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

Cartão resposta nº1

Condições de saúde:

- **Doenças, enfermidades ou outros problemas de saúde**
- **Lesões**
- **Problemas mentais ou emocionais**
- **Problemas com álcool**
- **Problemas com drogas**

Ter dificuldade com atividades significa:

- **Esforço aumentado**
- **Desconforto ou dor**
- **Lentidão**
- **Alterações no modo de você fazer a atividade**

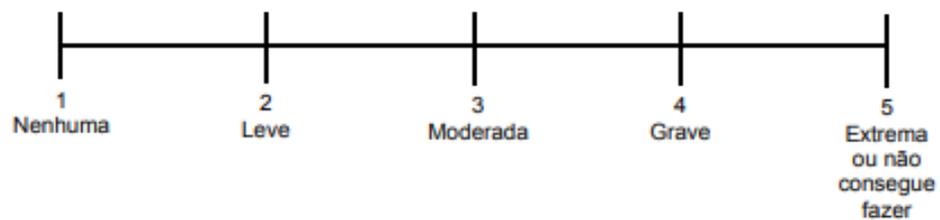
Pense somente nos últimos 30 dias.



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

Cartão resposta nº2



ANEXO F – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

- 4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

- 5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

- 6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

- 8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

- 9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

- 10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

- 11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso

a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

PONTUAÇÃO TOTAL:	
-------------------------	--

PONTUAÇÃO POR DOMÍNIO	
DOMÍNIO	SCORE
CAPACIDADE FUNCIONAL	
LIMITAÇÃO POR ASPECTOS FÍSICOS	
DOR	
ESTADO GERAL DE SAÚDE	
VITALIDADE	
ASPECTOS SOCIAIS	
ASPECTOS EMOCIONAIS	
SAÚDE MENTAL	

ANEXO G – Outras produções

Fisioterapia Brasil 2020;21(5):455-465 455

Fisioter Bras 2020;21(5):455-65
<https://doi.org/10.33233/fb.v21i5.3960>

ARTIGO ORIGINAL

Eficácia da combinação do Nintendo Wii® e fisioterapia convencional na independência funcional de indivíduos hemiparéticos pós-acidente vascular cerebral: ensaio clínico randomizado

The effectiveness of the combination of Nintendo Wii® and conventional physical therapy in functional independence of post-stroke patients with hemiparesis: a randomized clinical trial

Marcio Ribeiro de Souza Filho*, Nildo Manoel da Silva Ribeiro**, Daniele Costa Borges Souza***, Matheus Sales****, Ailton Melo*****

*Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, Divisão de Neurologia e Epidemiologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Unidade de Reabilitação do Hospital Universitário de Lagarto, Universidade Federal de Sergipe, **Divisão de Neurologia e Epidemiologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Departamento de Fisioterapia, Programa de Pós-Graduação em Processos interativos dos órgãos e sistemas do Instituto de ciências da saúde, Universidade Federal da Bahia, ***Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, Divisão de Neurologia e Epidemiologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, ****Programa de Pós-Graduação em Processos interativos dos órgãos e sistemas, Instituto de ciências da saúde, Divisão de Neurologia e Epidemiologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, *****Divisão de Neurologia e Epidemiologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia

Recebido em 1 de março de 2020; aceito em 26 de agosto de 2020.

Correspondência: Marcio Ribeiro de Souza Filho, Divisão de Neurologia e Epidemiologia, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Av. Augusto Viana, 1, Canela 40100-060 Salvador BA,

Marcio Ribeiro de Souza Filho: marcoribeiro83@hotmail.com
 Nildo Manoel da Silva Ribeiro: nildoribeiro67@gmail.com
 Daniele Costa Borges Souza: dinniborges@hotmail.com
 Matheus de Sales Santos: mss.fisioufba@gmail.com
 Ailton de Souza Melo: asm@ufba.br

Resumo

Introdução: Nos últimos anos, nota-se crescente interesse na utilização da realidade virtual não imersiva (RVNI) em pacientes pós-acidente vascular cerebral. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é analisar a eficácia da combinação da realidade virtual não imersiva através do console Nintendo Wii® e cinesioterapia na independência funcional de indivíduos hemiparéticos pós-acidente vascular cerebral. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado cego. 48 sujeitos foram randomizados, sendo 57,5 % do sexo masculino com idade média de 55,6 anos, alocados em três grupos de tratamento: grupo Realidade Virtual (GRV), grupo Cinesioterapia (GCT) e grupo Realidade Virtual e Cinesioterapia (GRVCT). Cada grupo com 16 participantes realizaram 16 sessões com duração de 50 minutos cada, duas vezes por semana, durante 8 semanas. A avaliação da independência funcional foi realizada pelo Índice de Barthel Modificado pré e pós-tratamento. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação à idade, gênero, tempo de acidente vascular cerebral e hemisfério afetado; os grupos foram homogêneos com relação a essas variáveis. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre nenhum dos três grupos (intergrupo) antes do tratamento em comparação com o pós-tratamento nas variáveis do Índice de Barthel Modificado. Na comparação intragrupo, em alguns domínios do Índice de Barthel Modificado foram observadas alterações positivas consideráveis, principalmente no grupo que realizou apenas realidade virtual não imersiva. **Conclusão:** A realidade virtual não imersiva como terapia para reabilitação não

Avaliação do equilíbrio em indivíduos com Esclerose Múltipla: estudo transversal

Evaluation of balance in individuals with multiple sclerosis: a cross-sectional study

Evaluación del equilibrio en individuos con esclerosis múltiple: un estudio transversal

Lemuel Victor da Silva Bernardes¹, Marilucia Reis dos Santos²,
Lucas Silva Oliveira³, Matheus de Sales Santos⁴,
Nildo Manoel da Silva Ribeiro⁵

1. Graduando em fisioterapia, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, Brasil. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-8433-9735>

2. Fisioterapeuta, graduada pela Universidade do Estado da Bahia, Salvador-BA, Brasil. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-3220-883X>

3. Fisioterapeuta, Residente do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Complexo Hospitalar Universitário Prof^o. Edgar Santos, Salvador-BA, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2743-9390>

4. Fisioterapeuta, Residente do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Complexo Hospitalar Universitário Prof^o. Edgar Santos, Salvador-BA, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7462-0374>

5. Fisioterapeuta, Doutor em Neurologia/Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo, Professor adjunto do Instituto de Ciências da Saúde, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1879-0405>

Resumo

Introdução. O processo de desmielinização envolvido na fisiopatologia da Esclerose Múltipla (EM) ocasiona diversas alterações sensório-perceptuais, cognitivas e motoras, que resultam em uma gama manifestações clínicas multiformes. O déficit de equilíbrio apresenta-se como uma das principais desordens, sendo considerado também um fator incapacitante. **Objetivo.** Avaliar o equilíbrio de indivíduos com Esclerose Múltipla. **Método.** Trata-se de um estudo transversal, de caráter descritivo, realizado em um ambulatório de referência em Salvador-BA. Foram coletados dados clínico-demográficos e funcionais dos participantes e o equilíbrio foi avaliado por meio da Escala de Equilíbrio de Berg (EEB). **Resultados.** A amostra foi composta por 36 indivíduos, majoritariamente do sexo feminino (83,3%), com média de idade de 42,9±12,1 e tempo de diagnóstico de 6,7 anos. Cerca de 66,7% obtiveram pontuação <56 na EEB e média de EDSS=3. **Conclusão.** Uma parcela significativa dos pacientes do ambulatório apresentou score <56 na EEB, o que sugere a presença de déficit de equilíbrio. Diante disso, torna-se essencial a adoção de condutas terapêuticas voltadas prevenção e reabilitação do equilíbrio nessa população específica.

Unitermos. Esclerose Múltipla; Equilíbrio postural; Teste de sistemas de avaliação de equilíbrio

Abstract

Introduction. The demyelination process involved in the pathophysiology of Multiple Sclerosis (MS) causes several sensory-perceptual, cognitive and motor alterations, which result in a range of multiform clinical manifestations. The balance deficit is one of the main disorders, being also considered a disabling factor. **Objective.** To evaluate the balance of individuals with Multiple Sclerosis. **Method.** This is a descriptive cross-sectional study conducted in a reference outpatient clinic in Salvador-BA. Clinical-demographic and functional data were collected from the participants and balance was assessed using the Berg Balance



Body structure/function impairments and activity limitations of post-stroke that predict social participation: a systematic review

Flaviane Ribeiro de Souza ^a, Matheus Sales ^a, Larrie Rabelo Laporte^b, Ailton Melo ^{a,c}, and Nildo Manoel da Silva Ribeiro ^{a,d}

^aEpidemiologia, Universidade Federal da Bahia Divisão de Neurologia e , Salvador, Brazil; ^bGrupo Brasileiro de Metacência, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil; ^cSaúde Mental, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia Departamento de Neurociências e , Salvador, Brazil; ^dDepartamento de fisioterapia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

ABSTRACT

Background: Stroke is the leading cause of death and disability in Brazil, and its prognostic indicators of social reintegration are not well established yet.

Objective: To identify body structure/function impairments and activity limitations in post-stroke that predict social participation restrictions in the community.

Methods: cohort studies were selected, involving adult post-stroke participants, which investigated body structure and function impairments or activity limitations of post-stroke individuals as predictors of social participation in the community. Studies that included individuals with subarachnoid hemorrhage, other neurological disorders and participants in long-term care facilities were excluded. The Newcastle-Ottawa quality assessment scale was applied to assess the methodological quality. The results were synthesized according to the found exposures, considering the used statistical models.

Results: Eleven articles were included, with a total of 2,412 individuals, 58.4% men, 83.7% ischemic stroke. Seven exposures were assessed across studies, in which 10 studies assessed body structure and function exposures (stroke severity, cognitive, executive, emotional and motor function), and 8 studies assessed activity exposures (daily living activity and walking ability).

Conclusion: There is some evidence that stroke severity, mental and motor deficits, limitations in activities of daily living and the ability to walk after a stroke can predict social participation in the community. PROSPERO registration CRD42020177591.

ARTICLE HISTORY

Received 28 February 2022
Accepted 19 June 2022

KEYWORDS

Cerebrovascular accident; prediction; prognosis; international classification of functioning; disability and health; community life; social participation

Introduction

Stroke is the leading cause of long-term disability worldwide.¹ In the United States of America, nearly 500,000 people experience a new or recurrent stroke each year. Of these, 150,000 die annually from stroke. There are more than 3 million North American stroke survivors; and the annual costs, direct and indirect, resulting from the loss of productivity with these patients, exceed 18 billion dollars.² Epidemiological data indicate that in Brazil, despite the decline in mortality rates, stroke is the leading cause of death and disability in the country, which also has a major negative economic and social impact.³

Social participation is a multidimensional concept, which is defined by the International Classification of Functionality, Disability and Health (ICF) as the involvement of individuals

in everyday situations.⁴ After stroke, many individuals continue to experience restrictions on participation due to interactions between residual disabilities, activity limitations, environmental factors and personal characteristics. Among stroke survivors, 65% reported restriction in reintegrating activities in the community, and 54% reported limitations with higher level activities of daily living, such as housework and shopping.⁵

Despite the relevance of a biopsychosocial approach to functionality analysis, relatively few studies have explored the contribution of impairments and activity limitations for the participation of post-stroke individuals in the chronic phase.^{6–8} Ezekiel investigated the associated biopsychosocial factors and determinants of post-stroke social participation,⁶ however the analyzes were carried

Aspectos etiológicos da síndrome do pé caído

Etiological aspects of drop foot syndrome

Aspectos etiológicos del síndrome del pie caído

Daniele Costa Borges Souza¹, Victória Rodeiro Signorelli²,
 Marcos Vinicius da Silva Marques³, Isadora de Carvalho Hegouet⁴,
 Matheus Henrique Almeida da Silva⁵, Matheus Sales⁶, Lucas de Araújo
 Wanderley Romeiro⁷, Bruno Eurico Ferreira Guimarães Cavalcanti⁸,
 Bruno Soares Rabelo⁹, Nildo Manoel da Silva Ribeiro¹⁰

1. Fisioterapeuta, Mestre em Medicina e Saúde, Grupo de Pesquisa em Atenção Integral a pessoas com doenças raras e doenças crônicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1340-2271>
2. Graduanda em fisioterapia, Grupo de Pesquisa em Atenção Integral a pessoas com doenças raras e doenças crônicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2736-6136>
3. Fisioterapeuta, Grupo de Pesquisa em Atenção Integral a pessoas com doenças raras e doenças crônicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7619-0996>
4. Graduanda em fisioterapia, Grupo de Pesquisa em Atenção Integral a pessoas com doenças raras e doenças crônicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0639-9609>
5. Graduando em fisioterapia, Grupo de Pesquisa em Atenção Integral a pessoas com doenças raras e doenças crônicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9022-5462>
6. Fisioterapeuta, Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Grupo de Pesquisa em Atenção Integral a pessoas com doenças raras e doenças crônicas, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7462-0374>
7. Engenheiro de Produção, Mestre em Engenharia Industrial, Vitae Soluções em Engenharia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2097-7487>
8. Engenheiro mecatrônico, Vitae Soluções em Engenharia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-6860-2339>
9. Engenheiro mecatrônico, Vitae Soluções em Engenharia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1169-3298>
10. Fisioterapeuta, Doutor em Neurologia/Neurociências. Departamento de Fisioterapia, Instituto Multidisciplinar de Reabilitação e Saúde, Universidade Federal da Bahia. Salvador-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1879-0405>

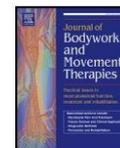
Resumo

Introdução. A síndrome do pé caído é conhecida como um distúrbio que dificulta ou gera uma incapacidade na movimentação da articulação do tornozelo e nos dedos dos pés. Uma vez instalada esta dificuldade na realização de dorsiflexão nos músculos do pé afetado, caracteriza-se por ser um sinal de dano neuromuscular com manifestação clínica permanente ou transitória. **Objetivo.** Descrever e revisar os aspectos etiológicos da síndrome do pé caído. **Método.** Revisão narrativa, baseada nas bases de dados *PUBMED/MEDLINE*, *LILACS* e *SciELO*. **Resultados.** Foi confeccionado um referencial teórico sobre as principais doenças que desencadeiam a síndrome do pé caído, de acordo com o neurônio motor lesionado, apontando a fisiopatologia da síndrome do pé caído envolvida em cada etiologia descrita. **Conclusão.** Ressalta-se a importância do entendimento clínico sobre as patologias que podem desencadear a síndrome do pé caído e as alterações funcionais decorrentes deste processo, visto que o embasamento sobre as taxas de prevalência e incidências também ressaltam a importância inclusive da assistência em pacientes que desenvolvem pé caído. As discussões sobre o tema necessitam de pesquisas mais robustas em busca de evidências que permitam embasar e ressaltar as alterações funcionais mediante a evolução desta patologia. **Unitermos.** Síndrome do pé caído; Fisiopatologia; Patologia; Epidemiologia



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Bodywork & Movement Therapies

journal homepage: www.elsevier.com/jbmt

Effects of three physical exercise modalities on respiratory function of older adults with Parkinson's disease: A randomized clinical trial

Gabriel Pereira Duarte^a, Daniel Dominguez Ferraz^{a,*}, Karen Valadares Trippo^a, Michelli Christina Magalhães Novais^b, Matheus Sales^c, Nildo Manoel da Silva Ribeiro^{a,c}, Jamary Oliveira Filho^d

^a Department of Physical Therapy, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

^b Department of Physical Therapy, Jorge Amado University Centre, Salvador, Brazil

^c Grupo de Pesquisa em Atenção Integral a Pessoas Com Doenças Raras e Doenças Crônicas, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

^d Department of Biomorphology, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Primary parkinsonism
Pulmonary function
Exercises
Aged

ABSTRACT

Introduction: Deficits in respiratory function of patients with Parkinson's disease contribute to aspiration pneumonia, one of the main causes of mortality in this population. The aim of this study was to evaluate the effects of functional training, bicycle exercise, and exergaming on respiratory function of elderly with Parkinson's disease. **Methods:** A randomized clinical trial with single blinding was conducted in a public reference outpatient clinic for the elderly. The participants were randomly assigned to three groups. Group 1 was submitted to functional training (n = 18); group 2 performed bicycle exercise (n = 20), and group 3 trained with Kinect Adventures exergames (n = 20). The sessions performed lasted 8 weeks with a frequency of three 50-min sessions per week. The primary outcome was the forced expiratory volume in the first second; and the secondary outcomes were forced vital capacity, peak expiratory flow, and maximum inspiratory and expiratory pressures. **Results:** The interventions performed did not improve the forced expiratory volume in the first second, forced vital capacity, and peak expiratory flow. However, group 2 improved (p = 0.03) maximum expiratory pressure (from 65.5cmH₂O to 73.1cmH₂O) (effect size 0.47), and group 3 increased (p = 0.03) maximum inspiratory pressure (from -61.3cmH₂O to -71.6cmH₂O) (effect size 0.53). **Conclusions:** No effect was found on lung volume, forced respiratory flow and capacity of the participants with Parkinson's disease submitted to three different modalities of motor training. However, bicycle exercise and exergaming have improved expiratory and inspiratory muscle strength, respectively. NCT02622737.

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is a chronic-neurodegenerative disorder, characterized by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the midbrain (Hornykiewicz 2006). This neurological dysfunction causes different clinical repercussions, such as bradykinesia, rest tremors, postural instability, and stiffness (Gelb et al., 1999). Until now, PD has no cure, and the treatment for these patients requires medications and rehabilitation (Gondim et al., 2016).

Although the focus of physical therapy modalities for patients with PD is to treat motor signs and symptoms, it should be noted that these individuals also have non-motor clinical manifestations, such as

respiratory disorders. These deficits in respiratory function (RF) appear in the early stages of the disease, caused by aging and PD clinical manifestations (Guimarães et al., 2018; Owolabi et al., 2016). Thoracic cage compliance, thoracoabdominal mobility, and lung volumes usually decrease in patients with PD (Pareira et al., 2003). Increased anterior trunk flexion (Owolabi et al., 2016), and inspiratory and expiratory muscle weakness were also observed in this population (Costa et al., 2016). These deficits cause respiratory dysfunctions, such as tachypnea, dyspnea, hypoxia, hypoventilation, decreased cough effectiveness, retention of pulmonary secretions, and atelectasis, which contribute to the occurrence of pulmonary infections, respiratory failure and functional disability (Baille et al., 2019; O'callaghan and Walker, 2018;

* Corresponding author. Rua Padre Feijó, n. 47/49, Canela, 40110-170, Salvador, Bahia, Brazil.
E-mail address: danielf@ufba.br (D.D. Ferraz).

<https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2023.05.014>

Received 26 December 2022; Received in revised form 17 April 2023; Accepted 30 May 2023

Available online 23 August 2023

1360-8592/© 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Aplicabilidade da estimulação elétrica funcional nas diferentes disfunções motoras de origem neurológica: uma revisão narrativa¹

MATHEUS HENRIQUE ALMEIDA DA SILVA

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
E-mail: teu.1997@hotmail.com

VITOR PONTES SOARES

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
E-mail: vitorsoares.fisio@gmail.com

MATHEUS SALES

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
E-mail: mss.fisioufba@gmail.com

MATHEUS CARNEIRO EUSTAQUIO

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
E-mail: matheus.carneiro@ufba.br

MILENA MARIA MENDES GRANDIDIER DIAS

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
E-mail: milenagrandidier@gmail.com

DANIELE COSTA BORGES SOUZA

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
E-mail: dinniborges@hotmail.com

LUCAS DE ARAÚJO WANDERLEY ROMEIRO

Vitae Soluções em Engenharia, Salvador, BA, Brasil.
E-mail: lucasromeiro@vitaesolucoes.com.br

BRUNO EURICO FERREIRA GUIMARÃES CAVALCANTI

Vitae Soluções em Engenharia, Salvador, BA, Brasil.
E-mail: brunocavalcanti@vitaesolucoes.com.br

¹ Gostaríamos de agradecer à Financiadora de Inovação e Pesquisa do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações, Brasil, por dispor de programa de fomento a pesquisas. Iniciativas como essas fortalecem o desenvolvimento da ciência no país.

Recebido em: 21/06/2023

Aprovado em: 16/08/2023



Este artigo está licenciado com uma Licença Creative Commons – Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional



Prevalence of temporomandibular disorders in the Brazilian population: A systematic review and meta-analysis

Vitor Melo , Larissa Monteiro MD, PhD , Carolina Orge SLP , Matheus Sales PT, MSc , Juliana Melo , Bernardo Rodrigues MD, PhD  and Ailton Melo MD, PhD 

^aSchool of Medicine, Universidade Salvador, Salvador, Brazil; ^bDepartment of Pediatrics, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil; ^cMasters Program in Medicine and Health, School of Medicine, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil; ^dDepartment of Neurology and Epidemiology, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil; ^eSchool of Odontology, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brazil; ^fDepartment of Neurology, University of Connecticut, Farmington, USA; ^gDepartment of Neurology and Mental Health, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

ABSTRACT

This systematic review aimed to assess the prevalence of temporomandibular disorders (TMD) in the Brazilian population, with studies that used the RDC/TMD or DC/TMD as diagnostic tools. A total of 6365 people from 11 studies were included. Sample mean age ranged from 12 to 69.5 years. The pooled prevalence of TMD was 33.6% (95% CI 31.5–35.8; $I^2 = 37.2$). Prevalence of TMD was higher in females (37.0%) than in males (29.3%). Our results indicate that TMD is a prevalent condition across Brazil's territories. The results from this meta-analysis can help calculate more accurate sample sizes for future studies.

KEYWORDS

Temporomandibular joint disorders; epidemiology; facial pain; Brazil; South America

Introduction

Temporomandibular disorders (TMD) are a collective term for a group of musculoskeletal and neuromuscular conditions involving the muscles of mastication, the temporomandibular joint (TMJ), and associated structures [1]. Several clinical signs and symptoms, such as orofacial pain, headache, TMJ sounds, and TMJ locking, are under TMD. There is no specific etiological factor for TMD as its causes are multiple, varying from degenerative conditions, traumatism, anatomic anomalies, increased activity of masticatory muscles, involuntary jaw movements, and others.

The reported prevalence of TMD varies widely in the literature. This is probably because of differences in the populations studied, diagnostic criteria and the examination methods. Currently, the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) [2] and Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) [3] are considered the gold standard for the diagnosis of TMD, being translated and validated to many idioms.

The RDC/TMD (1992) and DC/TMD (2014) are both dual-axis systems that include an Axis I physical assessment, using reliable and well-operationalized diagnostic criteria, and an Axis II assessment of psychosocial status

and pain-related disability [3]. Based on RDC/TMD, apart from the diagnosis of global TMD (any category), individuals can be classified as having a Group I (muscle disorders) diagnosis, Group II (disc displacements), or Group III (arthralgia, osteoarthritis, or osteoarthritis). One patient can receive more than one group diagnosis.

In context with recent events, it is worth noting that the coronavirus pandemic has significantly increased the incidence of symptoms of joint disorders [4]. The stress and anxiety notably caused from the global emergency have increased the prevalence of temporomandibular dysfunction symptoms, such as headaches [5], adding to the importance of understanding the impact of TMD in people's lives.

In Brazil, specifically, several studies have reported a high prevalence of TMD among under-aged populations and adults, but with high disparity of results, making the actual prevalence of TMD in the Brazilian population a matter of uncertainty. A recent systematic review [6] assessed the prevalence of TMD in the world population but restricted its focus to TMD of articular origin (excluding disorders of muscle origin). Additionally, it did not do sub-group analysis for different countries. Until this moment, there is no meta-analysis of the prevalence of TMD in Brazil.

Understanding the prevalence of TMD can enable health professionals, policymakers, and governments

CONTACT Vitor Melo  vitormfelo@gmail.com  Universidade Salvador, Salvador, Brazil

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/08869634.2023.2276627>

© 2023 Taylor & Francis Group, LLC



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>