

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Aline Rejane Rosa de Castro

**AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL E ELETROFISIOLÓGICA DO
PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL NA DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES
SUBCLÍNICAS E COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM INDIVÍDUOS
INFECTADOS PELO HTLV-1**

Belo Horizonte

2020

Aline Rejane Rosa de Castro

**AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL E ELETROFISIOLÓGICA DO
PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL NA DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES
SUBCLÍNICAS E COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM INDIVÍDUOS
INFECTADOS PELO HTLV-1**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

Área de Concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Linha de Pesquisa: Infecções virais - HIV/AIDS, HTLV-I/II e outros vírus

Orientadora: Profa. Dra. Denise Utsch Gonçalves

Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia - UFMG

Coorientadora: Profa. Dra. Luciana Macedo de Resende

Departamento de Fonoaudiologia - UFMG

Belo Horizonte

2020

C355a Castro, Aline Rejane Rosa de.
Avaliação comportamental e Eletrofisiológica do Processamento Auditivo Central na detecção de alterações subclínicas e comprometimento cognitivo em indivíduos infectados pelo HTLV-1 [recursos eletrônicos]. / Aline Rejane Rosa de Castro. - - Belo Horizonte: 2020.
119f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Denise Utsch Gonçalves.
Coorientador (a): Luciana Macedo de Resende.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Infecções por HTLV-I. 2. Paraparesia Espástica Tropical. 3. Percepção Auditiva. 4. Cognição. 5. Potenciais Evocados Auditivos. 6. Dissertação Acadêmica. I. Gonçalves, Denise Utsch. II. Resende, Luciana Macedo de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 502

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA DE MEDICINA TROPICAL

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

ALINE REJANE ROSA DE CASTRO

Às 14:00 horas do dia 13 de novembro de 2020, por videoconferência pela plataforma LIFESIZE (<https://youtu.be/J4fifQkNthg>), da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 191ª defesa de tese de **ALINE REJANE ROSA DE CASTRO**, número de registro 2016707385, graduada no curso de FONOAUDIOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube a professora Denise Utsch Gonçalves, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Profa. Denise Utsch Gonçalves - Orientador (UFMG), Profa. Luciana Macedo de Resende - Coorientadora (UFMG), Profa. Sirley Alves da Silva Carvalho (UFMG), Profa. Julia Fonseca de Moraes Caporali (UFMG), Prof. Pedro de Lemos Menezes (UNICISAL), Prof. Luiz Claudio Ferreira Romanelli (HEMOMINAS). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Tese de Doutorado**, intitulada: "**Avaliação comportamental e eletrofisiológica do processamento auditivo central na detecção de alterações subclínicas e comprometimento cognitivo em indivíduos infectados pelo HTLV-1**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **Tese de Doutorado**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 13 de novembro de 2020.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Denise Utsch Gonçalves, Professora do Magistério Superior**, em 13/11/2020, às 13:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sirley Alves da Silva Carvalho, Professora do Magistério Superior**, em 13/11/2020, às 17:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Julia Fonseca de Moraes Caporali, Professora do Magistério Superior**, em 13/11/2020, às 17:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Cláudio Ferreira Romanelli, Usuário Externo**, em 13/11/2020, às 17:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro de Lemos Menezes, Usuário Externo**, em 16/11/2020, às 12:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Macedo de Resende, Professora do Magistério Superior**, em 17/11/2020, às 14:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0356305** e o código CRC **72F37F15**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA: Prof.^a. Sandra Regina Goulart Almeida

VICE-REITOR: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-reitoria de Pós-graduação

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO: Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-reitoria de Pesquisa

PRÓ-REITOR DE PESQUISA: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Humberto José Alves

VICE-DIRETORA: Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Centro de Pós-graduação

COORDENADOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADORA: Prof.^a Eli Iola Gurgel Andrade

Departamento de Clínica Médica

CHEFE: Valeria Maria Augusto

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

COORDENADOR: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

SUBCOORDENADOR: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

COLEGIADO: Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof.^a. Mariângela Carneiro

Prof.^a. Mariana Costa Duarte

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr. (Titular)

João Augusto Oliveira da Silva (representante discente)

*À minha criança, por manter vivos o sonho e a
doçura desta conquista.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela dádiva da vida e por encontrar conforto, paz e direção nos momentos de felicidade, de dúvida, de provações e de crescimento em minha trajetória.

À minha mãe, por toda doação, carinho e incentivo. Por não medir esforços para me ver feliz e realizada. Por estar ao meu lado desde sempre.

Aos meus queridos avós, pela sabedoria, presença e cuidado em minha criação. Por serem meu porto seguro e meu exemplo maior de cumplicidade e resiliência

Ao Anderson, pelo amor e companheirismo. Por incentivar meus projetos e aplaudir cada conquista. Por renunciar aos seus planos para que eu alcançasse os meus. Por construirmos juntos uma história, uma família e um lar com respeito, afeto e equilíbrio.

Ao Danilo, por me apresentar à maternidade com doçura e leveza e por manter meu entusiasmo.

Ao meu pai e ao meu padastro, por tornarem minha história única e especial.

À minha orientadora, Profa. Dra. Denise Utsch Gonçalves, por compartilhar experiências e saberes com empatia e generosidade. Pelo direcionamento firme e aberto à minha liberdade de escolha. E por sempre incentivar meu crescimento pessoal e acadêmico.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Luciana Macedo de Resende, por fazer parte da minha trajetória desde a graduação em Fonoaudiologia e por me acolher de volta à UFMG no mestrado. Pela confiança, paciência e questionamentos enriquecedores.

À Profa. Dra. Sirley Alves Silva Carvalho por intermediar a cooperação entre a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG - Brasil) e a *Université Clermont Auvergne* (UCA – França) durante meu período de Doutorado Sanduíche.

À Equipe do *Laboratoire Biophysique Neurosensorielle UMR INSERM 1107*, em especial à Laurence Chauvet, pela acolhida, aprendizado e experiência intercultural.

Ao Prof. Dr. Paul Avan pela gentileza em orientar meu Doutorado Sanduíche e por me apresentar outras perspectivas no percurso acadêmico e científico.

Ao Prof. Dr. Fabrice Giraudet por me ensinar e supervisionar as técnicas de obtenção dos potenciais evocados em modelo animal, pelos momentos de descontração e pela confiança.

À Prof. Dra. Ludimila Labanca pela amizade, parceria e ambientação em pesquisa básica.

Ao Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos e ao Dr. Moisés Salgado Pedrosa por contribuírem com as avaliações clínicas nos relatos de caso apresentados nesta tese.

Aos membros do GIPH por todas as reuniões, palestras e trocas de saberes. Em especial à Anísia Dias, pelo apoio no acesso aos dados dos indivíduos acompanhados na coorte.

À Fundação Hemominas e aos ambulatórios de Fonoaudiologia e de Otorrinolaringologia do Hospital São Geraldo – Hospital das Clínicas da UFMG pelo apoio.

Aos pacientes, pela confiança e generosa participação nesta pesquisa.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro à condução desta pesquisa.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo apoio financeiro em meu período de Doutorado Sanduíche.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, pela oportunidade em poder realizar esta pesquisa.

Ao Centro de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG pelo apoio com as questões administrativas. Em especial à secretária Luciene Silva, pela atenção e presteza.

Aos acadêmicos de iniciação científica e colegas da pós-graduação pela contribuição na execução desta pesquisa.

À FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais) pelo apoio financeiro aos bolsistas de iniciação científica que colaboraram com este trabalho.

Aos alunos da graduação em Fonoaudiologia da UFMG pela oportunidade de praticar a docência e pela troca mútua de conhecimento.

Aos Professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, por contribuírem com meu aprimoramento intelectual.

À querida amiga e exemplo de profissional, Profa. Ms. Renata Jacques, pela parceria frutífera, por incentivar meu progresso e por vibrar com minhas conquistas.

Às amigas da Audiviva, pela compreensão e carinho. À Juliana Vargas pelas conversas edificantes, confiança e incentivo. À Bia e Ju pela amizade e por cobrirem minhas ausências sempre que necessário. À Rô, por cuidar de todas nós e estar sempre disposta a nos brindar com seu delicioso café e uma boa prosa. À Dra. Ana Lúcia, pela atenção e gentileza.

À minha família pela oportunidade em compartilhar meus sucessos e fracassos e ser sempre acolhida. À minha sogra, por me acolher como filha e dar apoio constante. Aos meus irmãos e afilhados, por despertarem em mim a responsabilidade em ser um bom exemplo a ser seguido.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para o meu crescimento acadêmico e pessoal na concretização deste trabalho.

Muito obrigada!

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

(Madre Teresa de Calcuta)

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus linfotrófico humano de células T do tipo 1 (HTLV -1) possui um amplo espectro de manifestações clínicas, dentre as quais se destaca a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia tropical espástica (HAM/TSP). Novas perspectivas diagnósticas, como a avaliação do processamento auditivo central (PAC) podem auxiliar na identificação precoce de alterações subclínicas e comprometimento cognitivo no curso da infecção pelo HTLV-1. **Objetivo:** avaliar as respostas comportamentais e eletrofisiológicas do PAC na infecção pelo HTLV-1 e correlacioná-las à autopercepção da memória do dia a dia. **Metodologia:** Estudo comparativo transversal aninhado a uma coorte de ex-doadores de sangue infectados pelo HTLV-1 e controles não infectados pareados por idade, sexo e escolaridade. A autopercepção da memória para o dia a dia foi obtida por pontuação de zero a 10 em escala visual. O PAC foi avaliado por testes auditivos comportamentais com tarefas de escuta dicótica, fala monoaural de baixa redundância, ordenação temporal, resolução temporal e interação binaural, e pelo potencial evocado cognitivo (P300). **Resultados:** Participaram 15 indivíduos infectados HAM/TSP, 20 infectados assintomáticos e 35 controles soronegativos saudáveis. A latência do P300 e o escore de autopercepção de memória foram progressivamente piores nos grupos assintomático e HAM/TSP em comparação aos controles. Latência do P300 acima de 395ms e escore de autopercepção de memória abaixo de 7 pontos apresentaram sensibilidade e especificidade adequadas para detecção de comprometimento cognitivo tendo a avaliação neurológica como padrão ouro. A frequência de comprometimento cognitivo foi 40 vezes maior no grupo assintomático e 103 vezes maior no grupo HAM/TSP quando comparados aos controles. Observou-se elevada prevalência habilidades auditivas alteradas mesmo em indivíduos considerados assintomáticos (92%). Os testes dicótico de dígitos ($p=0,031$) e GIN ($p=0,046$) foram significativamente mais alterados no grupo HAM/TSP quando comparados ao grupo de assintomáticos. Os testes dicótico de dígitos, SSI, PPS, GIN e MLD conseguiram diferenciar participantes com e sem comprometimento cognitivo na amostra. **Conclusão:** O presente estudo ampliou a compreensão sobre a existência de um espectro amplo de manifestações clínicas e subclínicas na infecção pelo HTLV-1 ao agregar dados normativos de medidas subjetivas e objetivas do PAC e a autopercepção de memória entre indivíduos infectados em diferentes estágios da doença neurológica. O uso do escore de autopercepção de memória para queixas de memória do dia a dia na consulta médica foi um método útil e de fácil aplicação para a triagem de portadores assintomáticos do HTLV-1 quanto às alterações cognitivas.

Palavras-chave: Infecções por HTLV-1; Paraparesia Espástica Tropical; Percepção Auditiva; Cognição; Potenciais Evocados Auditivos – P300.

ABSTRACT

Introduction: Infection with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV -1) has a wide spectrum of clinical manifestations, among which the HTLV-1-associated myelopathy / spastic tropical paraparesis (HAM/TSP) stands out. New diagnostic perspectives, such as the assessment of central auditory processing (CAP) can assist in the early identification of subclinical changes and cognitive impairment in the course of HTLV-1 infection. **Objective:** To evaluate the behavioral and electrophysiological responses of CAP in HTLV-1 infection and correlate them with self-perceived everyday memory. **Methods:** Cross-sectional comparative study nested in a cohort of former blood donors infected with HTLV-1 and uninfected controls matched for age, sex, and education. Self-perception of memory for everyday life was obtained by scoring from zero to 10 on a visual scale. The CAP was evaluated by auditory behavioral tests with dichotic listening tasks, low redundancy monaural speech, temporal ordering, temporal resolution, and binaural interaction, and by the cognitive evoked potential (P300). **Results:** The sample comprised 15 infected individuals with HAM/TSP, 20 asymptomatic infected, and 35 healthy seronegative controls. P300 latency and memory self-perception score were progressively worse in the asymptomatic and HAM/TSP groups compared to controls. P300 latency above 395ms and memory self-perception score below 7 points showed adequate sensitivity and specificity for detecting cognitive impairment having the neurological assessment as the gold standard for comparison. The frequency of cognitive impairment was 40 times higher in the asymptomatic group and 103 times higher in the HAM / TSP group when compared to controls. A high prevalence of altered auditory abilities was observed even in individuals considered asymptomatic (92%). The dichotic digit tests ($p = 0.031$) and GIN ($p = 0.046$) were significantly more altered in the HAM/TSP group when compared to the asymptomatic group. The dichotic digit tests, SSI, PPS, GIN, and MLD were able to differentiate participants with and without cognitive impairment in the sample. **Conclusion:** The present study expanded the understanding of the existence of a broad spectrum of clinical and subclinical manifestations in HTLV-1 infection by aggregating normative data of subjective and objective measures of the CAP and the self-perception of memory difficulties among infected individuals at different stages of the disease. neurological. The use of the memory self-perception score for complaints of everyday memory in the medical consultation was a useful and easy method for screening asymptomatic patients with HTLV-1 regarding cognitive changes.

Keywords: HTLV-1 infections; Tropical Spastic Paraparesis; Auditory Perception; Cognition; Auditory Evoked Potentials - P300.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Áreas endêmicas de infecção pelo HTLV-1 no mundo.....	26
Figura 2. Critérios para a classificação da doença neurológica associada ao HTLV-1 dentro do espectro da HAM/TSP (Castro-costa et al., 2006)	29
Figura3. Apresentação esquemática da via auditiva central	33
Figura 4. Exemplo do registro de potenciais evocados de longa latência com a marcação de latência das ondas do complexo N1-P2-N2 e P300	37
Figura 5. Fluxograma de desenvolvimento do estudo	45
Figura 6. Parâmetros de coleta e interpretação da avaliação comportamental do processamento auditivo central.....	47
Figura 7. Escala numérica ilustrada com desenhos indicando expressão positiva, neutra ou negativa utilizada para aferição do escore de autopercepção de memória.....	48
Figura 8. Gráfico com a distribuição quantitativa dos resultados alterados entre os testes comportamentais de PAC em 20 portadores assintomáticos do HTLV-1 e 15 HAM/TSP.....	72
Figura 9. Curva ROC de correlação entre os resultados dos testes comportamentais do processamento auditivo central e comprometimento cognitivo em indivíduos infectados pelo HTLV-1.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Detalhamento das perdas amostrais por critério de exclusão e por grupo.....	44
Tabela 2. Características gerais da amostra do estudo.....	45
Tabela 3. Análise comparativa dos resultados dicotomizados em normal ou alterado para cada teste de processamento auditivo central em 20 portadores assintomáticos do HTLV-1 e 15 HAM/TSP	73
Tabela 4. Análise comparativa da avaliação comportamental do processamento auditivo central entre os grupos assintomático (N=20) e HAM/TSP (N=15)	74

LISTA DE ABREVIATURAS

μ V - Microvolts

A1 - Eletrodo de registro posicionado na orelha esquerda

A2 - Eletrodo de registro posicionado na orelha direita

AC - Portador assintomático de HTLV-1 (*asymptomatic carrier*)

ASHA - American speech-language-hearing association

AUC - Área sob a curva (*area under curve*)

CAP - *Central auditory processing*

CC - Comprometimento cognitivo

CI - *Cognitive impairment*

COEP - Comitê de ética em pesquisa

dB - Decibel

DD - Teste dicótico de dígitos

GIN - Teste de percepção de intervalos no ruído (*Gaps in noise test*)

GIPH - Grupo interdisciplinar de pesquisa em HTLV

HAM/TSP - Mielopatia associada ao HTLV-1 / Pararaparesia Espástica Tropical

Hz - Hertz (ciclos por segundo)

HTLV-1 - Vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1

MLD - Teste limiar diferencial de mascaramento (*Masking level difference*)

ms - Milissegundos

N - Número

OD - Orelha direita

OE - Orelha esquerda

P300 - Potencial evocado auditivo cognitivo

PAC - Processamento auditivo central

PPS - Teste padrão de frequência

ROC - *Receiving operating characterisitc*

SMS - *Self-perceived memory score*

SNAC - Sistema nervoso auditivo central

S/R - Relação sinal x ruído

SSI - Teste identificação de sentenças sintéticas (*Synthetic sentence identification*)

TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÕES INICIAIS	19
DOUTORADO SANDUÍCHE	21
1 INTRODUÇÃO	23
2 REVISÃO DE LITERATURA	26
2.1 Vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1).....	26
2.2 Mielopatia associada ao HTLV-1 / paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)	27
2.3 Comprometimento cognitivo	29
2.4 Processamento auditivo central.....	32
2.5 Potencial evocado auditivo cognitivo P300.....	35
2.6 Avaliação comportamental do processamento auditivo	38
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	40
4 OBJETIVOS	41
4.1 Objetivo geral.....	41
4.2 Objetivos específicos	41
5 MÉTODOS	42
5.1 Delineamento do estudo.....	42
5.2 Coleta de dados	42
5.3 Aspectos éticos.....	42
5.4 Participantes do estudo	42
5.5 Critérios de inclusão	43
5.6 Critérios de exclusão.....	43
5.7 Composição da amostra	44
5.8 Fluxograma do estudo.....	45
5.9 Procedimentos e recursos.....	46
5.9.1 Avaliação eletrofisiológica (P300)	46
5.9.2 Avaliação comportamental do PAC.....	47
5.9.3 Escore de autorpercepção de memória.....	48
5.10 Análise estatística dos dados	48
6 RESULTADOS	50
6.1 Artigo 1: Cognitive impairment without clinical spinal cord disease may be the first sign of HTLV-1 neurological alteration.....	51

6.2 Artigo 2: Cognitive screening in HTLV-1–infected people using a self-perceived memory score and auditory P300.....	55
6.3 Artigo 3: Macular amyloidosis in HTLV-I infection: a possible sign of HAM/TSP progression.....	65
6.4 Dados parciais: Achados da avaliação comportamental do processamento auditivo central na infecção pelo HTLV-1.....	72
7 CONCLUSÕES.....	82
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
REFERÊNCIAS.....	86
APÊNDICES.....	98
ANEXOS.....	102

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O cérebro e a percepção humana sempre provocaram em mim admiração e curiosidade. Desde a graduação, tive a oportunidade de desenvolver pesquisas com indivíduos que apresentavam alguma limitação de saúde ou qualidade de vida em decorrência de alterações funcionais ou lesões no sistema nervoso central. Ao longo do meu percurso acadêmico, ficou evidente a complexidade em levar para a prática clínica os pressupostos de pesquisas com um sistema que, apesar de muito estudado, permanece sendo desvendado a cada novo avanço diagnóstico e terapêutico. O presente trabalho está inserido na linha de pesquisa “*Infeções virais: HIV/AIDS, HTLV-1/2 e outros vírus*” do Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. A proposta deste estudo surgiu em decorrência de pesquisas desenvolvidas no contexto do Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), do qual faço parte desde 2016. O GIPH é uma coorte prospectiva que acompanha doadores e ex-doadores de sangue desde 1997 a fim de desenvolver a rede de cuidados e produzir evidências científicas sobre o vírus linfotrópico humano de células T (HTLV). Minha tese de doutorado se enquadra em uma das principais lacunas de conhecimento sobre esta temática: as novas perspectivas diagnósticas e terapêuticas no curso da infecção pelo HTLV tipo 1 (HTLV-1).

Durante o mestrado, realizado entre 2014 e 2016 no Programa de Pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas da UFMG, avaliei o processamento auditivo central (PAC) de pacientes com queixas de dificuldades auditivas e cognitivas e propus um programa de estimulação das habilidades auditivas cujos resultados demonstraram a efetividade do treinamento auditivo na melhora da percepção auditiva e funções cognitivas dos participantes. Em razão da experiência em avaliação do PAC adquirida durante o mestrado, avaliei um indivíduo do GIPH classificado como assintomático dentro do espectro de manifestação clínica da mielopatia associadas ao HTLV-1 / paraparesia tropical espástica (HAM/TSP), porém com alteração em respostas eletrofisiológicas relacionadas ao equilíbrio, percepção auditiva e cognição. Ao realizar a bateria de testes comportamentais para avaliar o PAC, cuja finalidade é identificar a funcionalidade das habilidades auditivas processadas em nível central, observei achados que refletiam déficits nos mecanismos auditivos de atenção seletiva e processamento temporal, que se relacionam à ativação de estruturas subcorticais e corticais do sistema nervoso central. Os achados foram apresentados no XVII Congresso Mundial de HTLV-1 e posteriormente descritos no artigo “*Cognitive impairment without spinal cord disease may be the first sign of HTLV-1 neurological alteration*”, publicado no *American Journal of Tropical*

Medicine and Hygiene(Castro *et al.*, 2020). A análise da evolução do paciente dentro do espectro da HAM/TSP demonstrou a presença de alterações tanto na avaliação comportamental quanto eletrofisiológica mesmo em fase considerada assintomática da doença. Adicionalmente, foi detectada lesão dermatológica em membros inferiores evoluindo concomitantemente com a progressão da doença neurológica. O artigo “*Macular amyloidosis in HTLV-I infection: a possible sign of HAM/TSP progression*”, que trata dessa descrição, foi submetido ao periódico indexado *International Journal of Case Reports and Images*.

Considerando a possibilidade de generalização dos achados do relato de caso, iniciei meu projeto de doutorado com o objetivo de avaliar o PAC de indivíduos acompanhados pelo GIPH. Em colaboração com alunos de iniciação científica, os resultados preliminares da avaliação comportamental e eletrofisiológica do PAC foram apresentados para a banca de qualificação do doutorado (2018) e na 27ª Semana do Conhecimento da UFMG (2019). A experiência na avaliação por pares nestas duas situações nos levou a lapidar a análise dos dados, principalmente em relação aos achados da avaliação comportamental do PAC, que estão descritos na seção de resultados da presente tese. A contribuição mais relevante e com melhor nível de evidência científica derivada desta tese de doutorado foi descrita no artigo “*The screening of cognitive impairment in HTLV-1 infection using a self-perceived memory score and auditory P300*”, submetido ao periódico *Retrovirology*. Os resultados do estudo respondem aos objetivos da presente tese, favorecendo novas perspectivas no diagnóstico e manejo clínico otimizado dos indivíduos infectados pelo HTLV-1.

O presente volume seguiu as normas estabelecidas pela Resolução nº 02/2013, de 18 de setembro de 2013, a qual regulamenta o formato dos trabalhos finais e de qualificação, estabelecendo condições para a marcação das defesas de teses e dissertações do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG. Nele, apresento uma introdução sobre o tema, revisão da literatura, objetivos e metodologia gerais do estudo. Os resultados estão apresentados em formato dos artigos científicos citados acima, os quais seguem as normas de formatação do periódico de submissão, e uma seção com dados parciais de parte da pesquisa realizada. Por fim, apresento a conclusão geral dos achados do estudo e as considerações finais sobre o trabalho desenvolvido.

DOCTORADO SANDUÍCHE

Segundo o Conselho Nacional de Desenvolvimento Técnico e Científico (CNPq), o Doutorado Sanduíche no Exterior tem por finalidade “apoiar aluno formalmente matriculado em curso de doutorado no Brasil que comprove qualificação para usufruir, no exterior, da oportunidade de aprofundamento teórico, coleta e/ou tratamento de dados ou desenvolvimento parcial da parte experimental de sua tese a ser defendida no Brasil.”

A oportunidade em realizar parte do meu doutorado no exterior surgiu em janeiro de 2017, por meio da abertura do processo de seleção para bolsas especiais no exterior do CNPq. O Doutorado Sanduíche foi realizado com o objetivo de contribuir para a minha formação como pesquisadora e para o fortalecimento da colaboração científica entre as universidades do Brasil (UFMG) e França (Université Clermont Auvergne – UCA), iniciada por meio do convênio CAPES-COFECUB, contemplado no Edital CAPES/DRI/CGCI N°. 19/2014, com renovação publicada no DOU, seção 3, N° 230, de 1 de dezembro de 2016. O estágio foi desenvolvido como parte do projeto “*A new functional, anatomical and physiological exploration animal models of cochleovestibular neuropathies*” sob a orientação dos responsáveis pelo projeto, Prof. Dra. Sirley Alves da Silva Carvalho (UFMG) e pelo Prof. Dr. Paul Avan (UCA).

Em setembro de 2017 fui recebida pela equipe do *Laboratoire Biophysique Neurosensorielle UMR INSERM 1107*, sob a supervisão do Prof. Dr. Paul Avan, para a realização do estágio doutoral Sanduíche. Durante quatro meses, pude vivenciar a rotina e a construção de saberes na realidade da pesquisa básica e fui instruída pelo Prof. Dr. Fabrice Giraudet a realizar uma técnica para a obtenção de potenciais evocados auditivos exógenos em camundongos (ANEXO I).

A experiência foi riquíssima. Além de ter me dedicado à entender mais profundamente a base neurofisiológica para a geração e captação dos potenciais evocados auditivos, fui treinada e aprendi uma técnica cirúrgica para a implantação de eletrodos em um sistema que possibilitará, em pesquisas futuras, o registro de potenciais exógenos sem sedação e também de potenciais endógenos associados a tarefas de discriminação auditiva. Os resultados da pesquisa desenvolvida durante o período Sanduíche na UCA renderam indicação ao prêmio de excelência em Audiologia no 33° Encontro Internacional de Audiologia (São Paulo, 2018) como o pôster “Audição central em modelo animal: avaliação eletrofisiológica”. Parte dos dados coletados e analisados durante meu período sanduíche foi integrada ao pós-doutorado desenvolvido pela Dra. Ludimila Labanca na UCA e renderam a indicação ao prêmio de Excelência em Audiologia no 33° Encontro Internacional de Audiologia (São Paulo, 2018) com

o pôster “Fisiopatologia do comprometimento coclear e retrococlear relacionado à Diabetes Mellitus tipo 1: modelos animais” e a conquista do prêmio de Excelência em Audiologia no 3º Congresso de Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina UFMG (Belo Horizonte, 2018) com o tema livre “A diabetes mellitus tipo 1 causa comprometimento auditivo coclear e retrococlear?”.

Participar de todas as fases do projeto de Doutorado Sanduíche, desde a concepção dos experimentos até a análise dos dados, contribuiu substancialmente para o desenvolvimento do meu raciocínio crítico, além de ampliar meus horizontes e minha experiência em pesquisa. Tais habilidades foram essenciais para a continuidade da minha tese de doutorado dentro de padrões de excelência e produtividade exigidos pelo Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical.

1 - INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico humano de células T (HTLV) foi o primeiro retrovírus descrito na literatura científica, na década de 1980 (Gallo, 2005). Quarenta anos depois -e apesar de diversos estudos realizados nos campos da infectologia, fisiopatologia, imunologia e neurologia-, o diagnóstico e o manejo clínico dos pacientes infectados permanecem com lacunas importantes tanto do ponto de vista teórico quanto prático.

A infecção pelo HTLV-1 manifesta-se principalmente pela leucemia de células T do adulto (ATL) (Tsukasaki *et al.*, 2009) e pela mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia tropical espástica (HAM/TSP) (Castro-costa *et al.*, 2006).

A HAM/TSP é uma doença inflamatória neurológica crônica e de progressão lenta. Estima-se que 96% dos infectados com alterações neurológicas prováveis de HAM/TSP não evoluem para a doença de fato, sendo a incidência de HAM/TSP inferior a 4% em um período de oito anos (Tanajura *et al.*, 2015). Entretanto, a prevalência de alterações neurológicas que não preenchem os critérios de HAM/TSP (e.g. alterações urinárias, disfunção sexual, lesões dermatológicas, etc) pode chegar a 30% (Carneiro-Proietti *et al.*, 2002; Nobre *et al.*, 2007; Tanajura *et al.*, 2015). Esta discrepância entre a grande frequência de alterações clínicas em indivíduos considerados portadores assintomáticos do vírus e a relativa baixa evolução de portador assintomático para HAM/TSP pode estar associada a sinais subclínicos e subestimação de sintomas extra medulares associados ao HTLV-1 (Martin *et al.*, 2010). Assim, o novo paradigma no diagnóstico e manejo clínico desta população é diferenciar a infecção assintomática da infecção “não-HAM/TSP”, uma vez que o fenótipo clínico da infecção pelo HTLV-1 parece ser amplo e subdiagnosticado.

Os estudos da coorte GIPH corroboram as recentes evidências de que o HTLV-1 está mais relacionado a uma doença neurológica não limitada ao espectro clínico HAM/TSP e pode acometer todos os segmentos do sistema nervoso central (SNC) em maior ou menor grau (Caporali *et al.*, 2016; Castro *et al.*, 2020; Champs *et al.*, 2013, 2019; Felipe *et al.*, 2008, 2013; Labanca *et al.*, 2015; Romanelli *et al.*, 2013, 2018; Schütze *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2020). Neste contexto, o comprometimento cognitivo tem sido relatado como uma das possíveis manifestações da infecção pelo HTLV-1 dentro do espectro da HAM/TSP (Castro, *et al.*, 2020; Champs *et al.*, 2019; Fukushima *et al.*, 1994; Gascón *et al.*, 2017; Raulino Goncalves *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2003; Zorzi *et al.*, 2010; Gascón *et al.*, 2019). Por outro lado, a HAM/TSP continua como a doença neurológica associada ao HTLV-1 mais importante (Castro-costa *et al.*, 2006; Osame M, Igata A, 1990). Como consequência, o comprometimento cognitivo pode

ser subdiagnosticado, podendo passar despercebido naqueles indivíduos que não reportam espontaneamente o declínio de funções cognitivas (Roberts, Clare e Woods, 2009). Dificuldades de memória estão presentes na infecção pelo HTLV-1 em diferentes estágios da doença neurológica e sua piora na execução de tarefas cotidianas, juntamente com alterações eletrofisiológicas, pode ser um sinal precoce de comprometimento cognitivo quando o indivíduo encontra-se na fase de infecção assintomática (Araujo e Silva, 2006; Castro *et al.*, 2020; Champs *et al.*, 2013a; Gascón *et al.*, 2019, 2017; Mendes *et al.*, 2014).

A avaliação do processamento auditivo central (PAC) foi descrita como possível marcador precoce para alterações cognitivas em adultos e idosos e as alterações no PAC podem preceder o início do diagnóstico de demência em vários anos (Gates *et al.*, 2002, 2011). O PAC refere-se ao processamento neural do estímulo auditivo no sistema nervoso central e à integridade neurobiológica que contribui para que este processamento ocorra de forma eficiente (American Speech-Language-Hearing Association, 2005). Entre adultos com perda auditiva, os testes de PAC, tanto comportamentais quanto eletrofisiológicos, demonstraram correlação com as funções de memória operacional e a atenção seletiva (Anderson e Jenkins, 2015; Ferguson e Henshaw, 2015; Lawrence *et al.*, 2018).

Relatos científicos sobre a avaliação do PAC em indivíduos com HTLV-1, nem de sua correlação com um possível comprometimento cognitivo, não foram feitos, até o presente momento. A avaliação do PAC pode auxiliar no diagnóstico precoce de alterações cognitivas associadas ao HTLV-1. Contudo, é uma bateria de testes que demanda tempo e profissionais específicos, não estando disponível para uma abordagem inicial do paciente. A avaliação comportamental do PAC é realizada por meio de testes padronizados, com tarefas auditivas complexas tais como ouvir no ruído, ouvir com fala competitiva, discriminar e memorizar padrões de sons e perceber intervalos mínimos de silêncio nos sons. A avaliação eletrofisiológica é realizada por meio de potenciais evocados auditivos, dos quais se destaca o potencial evocado cognitivo - P300. O uso de novas ferramentas de avaliação funcional e eletrofisiológica das vias auditivas centrais pode favorecer o diagnóstico e intervenção precoce do comprometimento cognitivo em pacientes com HTLV-1. Esta foi a principal hipótese da nossa pesquisa. Considerando a realidade de sub-diagnóstico para as manifestações neurológicas “não-HAM/TSP”, o objetivo desse estudo foi avaliar de forma objetiva e também subjetiva a função auditiva central os indivíduos infectados pelo HTLV-1 com infecção assintomática e HAM/TSP. Também buscamos avaliar a aplicabilidade dos testes comportamentais e eletrofisiológicos de PAC e do escore de autopercepção de memória por

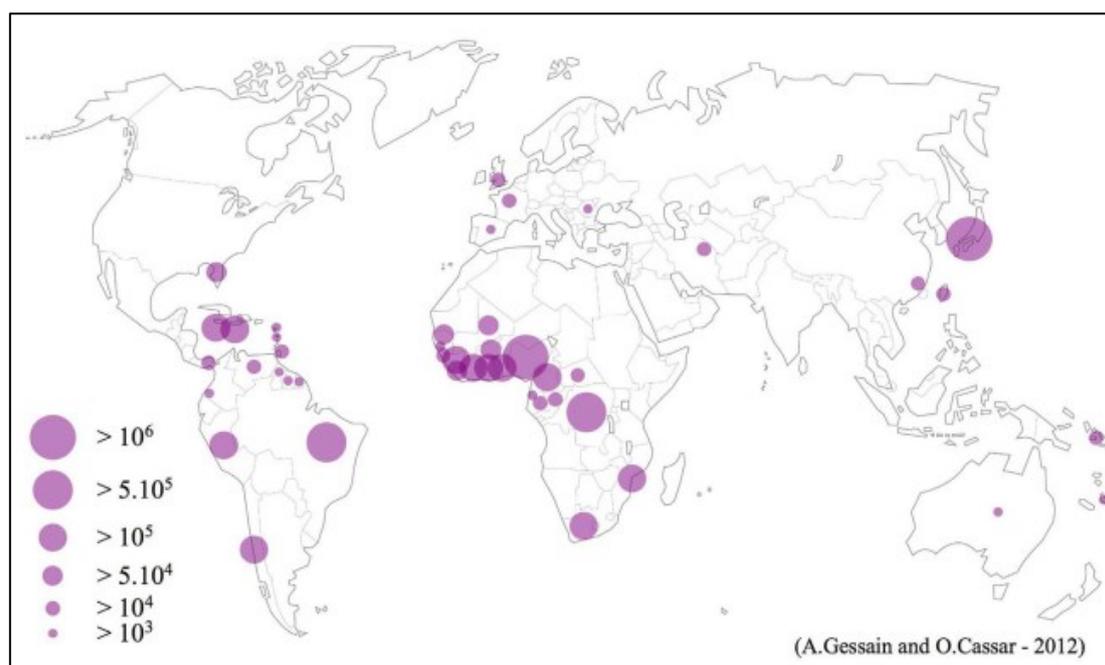
meio de escala visual como método de triagem para detecção precoce de alterações subclínicas e comprometimento cognitivo nesta população.

2 - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1)

Primeiro retrovírus humano a ser descrito na literatura, o HTLV-1 possui prevalência estimada de 10 a 20 milhões de pessoas infectadas no mundo (Gallo, 2005; Yoshida e Jeang, 2005; Gessain e Cassar, 2012). No Brasil, estudos confirmam a presença do HTLV-1 em todo o país, com prevalência de 0,08% a 1,35% entre doadores de sangue (Catalan-Soares, Carneiro-Proietti e Proietti, 2005; Santos e Lima, 2005). A soroprevalência média encontrada entre doadores brasileiros aptos à doação é cerca de 20 a 100 vezes mais alta do que a relatada para os Estados Unidos e Europa. Esse fato, aliado à extensão territorial e ao tamanho da população, indica que o Brasil está dentre os países endêmicos com o maior número absoluto de indivíduos soropositivos para HTLV-1 (Proietti, 2011; Gessain e Cassar, 2012) (Figura 1).

Figura 1. Áreas endêmicas de infecção pelo HTLV-1 no mundo



A transmissão do HTLV-1 se dá por via transplacentária, durante o parto, amamentação, relação sexual, transfusão de sangue, hemoderivados contaminados, transplante de órgãos e tecidos e compartilhamento de objetos injetáveis (Gonçalves *et al.*, 2010; Santos e Lima, 2005). A HAM/TSP acomete mais mulheres do que os homens numa proporção de 8:3, com início dos sintomas na quarta década de vida (Gotuzzo *et al.*, 2000).

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV-1 baseia-se na detecção de anticorpos específicos contra o vírus. O teste de triagem mais utilizado é o ensaio imunoenzimático (ELISA) e a confirmação diagnóstica é feita pelo teste Western Blot (WB) ou pela detecção do DNA proviral, através da reação em cadeia de polimerase (PCR) (Andrade *et al.*, 2010).

A história natural da infecção pelo HTLV-1 não está completamente elucidada, principalmente porque o tempo decorrido até o início das manifestações clínicas pode ser muito longo (Borducchi, Kerbauy e Oliveira, 1999). A maioria dos indivíduos infectados permanecem assintomáticos ao longo da vida (Santos e Lima, 2005). Estudos demonstram que 0,25 a 3,8% dos indivíduos desenvolverão HAM/TSP (Martin, Taylor e Jacobson, 2014; Yamano *et al.*, 2002), 2 a 6% desenvolverão a leucemia de células T do Adulto (ATL) (Orland *et al.*, 2003) e outros poderão desenvolver apresentações clínicas como uveítes, polimiosites, artrites e dermatites (Martin, Taylor e Jacobson, 2014).

Tipo e intensidade da resposta imune, redução da irrigação arterial local e fatores genéticos e ambientais são os prováveis determinantes da interação vírus/hospedeiro e se a infecção irá evoluir como assintomática, doença hematológica (ATL), doença inflamatória (HAM/TSP) ou outra manifestação clínica (Araujo e Silva, 2006; Coler-Reilly *et al.*, 2016; Cooper, Loeff, van der e Taylor, 2009; Romanelli, Caramelli e Proietti, 2010).

2.2 Mielopatia associada ao HTLV-1 / paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)

A HAM/TSP é uma doença inflamatória neurológica crônica. Estudos sugerem que, na HAM/TSP, o tecido nervoso é lesado de forma indireta pelo HTLV-1 em decorrência da resposta imune aos linfócitos infectados pelo vírus, resultando na liberação de citocinas e quimiocinas no parênquima celular (Johnson, 2003; Starling *et al.*, 2015). Ocorre uma infiltração linfocitária perivascular na medula espinhal composta principalmente por linfócitos T-CD4+ na doença inicial e linfócitos T-CD8+ na doença avançada, seguida por uma fase de atrofia medular com menos celularidade (Taylor e Matsuoka, 2005; Yamano *et al.*, 2002).

A doença neurológica associada ao HTLV-1 foi classicamente descrita por meio de estudos que demonstravam acometimento da via motora corticoespinhal em região toracolombar da medula (Nakagawa *et al.*, 1995; Osame M, Igata A, 1990; Osame, 1990; Osame *et al.*, 1986, 1987). Estudos posteriores comprovaram, entretanto, que todos os segmentos do SNC são acometidos em maior ou menor grau (Caporali *et al.*, 2016; Caskey *et al.*, 2007; Castro *et al.*, 2020; Cervilla, Cartier e García, 2006; Dimber *et al.*, 2016; Felipe *et al.*, 2008, 2013; Fukushima *et al.*, 1994; Iwasaki, 2018; Labanca *et al.*, 2018, 2015; Mendes *et*

al., 2014; Romanelli *et al.*, 2013, 2018; Schütze *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2020; Takatani *et al.*, 2017; Tanajura *et al.*, 2015; Umehara *et al.*, 2004; Yata *et al.*, 2004), e que o comprometimento encefálico e medular tem características fisiopatológicas semelhantes (Aye *et al.*, 2000).

Apesar de ser a entidade clínica mais reportada entre indivíduos com HTLV-1, uma minoria de infectados evolui para a HAM/TSP. A manifestação clínica é gradual, com progressão irreversível da piora neurológica. Estudo com a coorte GIPH estimou que aproximadamente 4% dos infectados pelo HTLV-1 cursem com diagnóstico definido de HAM/TSP (Romanelli *et al.*, 2013). Os sintomas clássicos são rigidez ou fraqueza em membros inferiores (97%), queixas urogenitais ou disfunção sexual (82%), dor lombar com ou sem irradiação (79%) e constipação intestinal (77,7%) (Araujo *et al.*, 2020; Milagres *et al.*, 2002). A história natural da HAM/TSP demonstra evolução crônica de início insidioso, com atraso no diagnóstico e lenta progressão contínua (Matsuzaki *et al.*, 2001; Olindo *et al.*, 2006). Entretanto, alguns subgrupos de infectados podem progredir rapidamente ou não progredirem para a HAM/TSP (Araujo *et al.*, 2020; Martin *et al.*, 2010). Um estudo realizado com pacientes da coorte GIPH demonstrou que aproximadamente 50% dos indivíduos precisam de apoio para locomoção após 10 anos de progressão da doença e dependerão do uso de cadeira de rodas nos 10 anos subsequentes (Champs *et al.*, 2010). Com relação o tempo cumulativo de doença, o início precoce da HAM/TSP implica em mais anos de dependência e aumento da morbidade (Schwalb *et al.*, 2020; Zorzi *et al.*, 2010).

Um dos modelos de classificação da doença neurológica dentro do espectro clínico da HAM/TSP foi elaborada com base nos critérios diagnósticos propostos pela Organização Mundial de Saúde em 1989 e em uma revisão da literatura sobre publicada no mesmo ano (Castro-costa *et al.*, 2006). Neste modelo, existem as apresentações assintomática, possível HAM/TSP, provável HAM/TSP e HAM/TSP definida (Figura 2). Os autores listam um extenso rol de doenças cujo diagnóstico diferencial deve ser realizado a fim de caracterizar a HAM/TSP. Dados da coorte GIPH apontam que o diagnóstico diferencial deve ser realizado preferencialmente por meio de ressonância magnética, dosagens sanguíneas de B12, TSH e tiamina, e exclusão de co-infecção com sífilis, HIV, Hepatites e esquistossomose (Romanelli *et al.*, 2014; Romanelli, Caramelli e Proietti, 2010). Uma classificação mais recente divide a HAM/TSP, de acordo com a progressão da doença, nos subgrupos lento, rápido e sem progressão. A maioria dos infectados é de progressores lentos (Martin *et al.*, 2010; Sato *et al.*, 2013, 2018; Yamano *et al.*, 2014).

O tratamento da HAM/TSP permanece como um dos principais desafios no manejo clínico da doença. Embora não exista cura, vacina ou um consenso internacionalmente aceito

sobre como tratar a infecção, a maioria das abordagens atuais visa reduzir a carga proviral (terapia anti-viral e anti-retroviral), controlar a inflamação no SNC (esteroides e imunossupressores) e minimizar os sintomas da doença (fisioterapia, órteses, drogas para manejo da dor e espasticidade, etc). Devido à ausência de estudos com metodologia robusta e casuística representativa, não existe um tratamento claramente satisfatório e estatisticamente validado para a doença (Araujo *et al.*, 2020; Martin, Taylor e Jacobson, 2014; Willems *et al.*, 2017). Em nossa busca na literatura, não foram encontrados estudos sobre abordagens terapêuticas para melhorar ou desacelerar o declínio das funções cognitivas nesta população.

Figura 2. Critérios para a classificação da doença neurológica associada ao HTLV-1 dentro do espectro da HAM/TSP(Castro-costa *et al.*, 2006)

HAM/TSP Definida:

1. Paraparesia espástica progressiva não remissiva associada à marcha suficientemente comprometida para ser percebida pelo próprio paciente. Sintomas ou sinais sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes, permanecem sutis e sem nível sensitivo. Sinais ou sintomas esfinterianos anais e urinários podem ou não estar presentes;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e líquido cefalorraquidiano (LCR), confirmados por *Western Blot* (WB) e/ou detecção do *Deoxyribonucleic acid* (DNA) proviral no sangue e/ou LCR;
3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM.

Provável HAM/TSP:

1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia dos membros inferiores ou sinal de Babinski com ou sem sinais sensitivos sutis ou bexiga neurogênica isolada confirmada por testes urodinâmicos;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e LCR, confirmados por WB e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR;
3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM.

Possível HAM/TSP:

1. Apresentação clínica completa ou incompleta;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e LCR, confirmados por Western blot e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR;
3. Não exclusão de outras condições que se assemelham à HAM.

2.3 Comprometimento cognitivo

A cognição é o conjunto de habilidades mentais necessárias para processar e integrar informações sensoriais, experiência individual e características subjetivas com a finalidade de gerar conhecimento. Sob uma base neurobiológica adequada, o indivíduo é capaz de raciocinar,

planejar, resolver problemas, pensar abstratamente, compreender ideias complexas e aprender (Dahhan, Felice e Munoz, 2019).

Os transtornos neurocognitivos estão relacionados à alteração em uma ou mais das funções cognitivas. O comprometimento cognitivo leve (transtorno neurocognitivo leve) é o estágio intermediário entre o funcionamento cognitivo normal e um quadro demencial (transtorno cognitivo maior) (American Psychiatric Association, 2013). Sua definição leva em consideração a queixa subjetiva de prejuízo ou declínio cognitivo, a evidência objetiva de comprometimento cognitivo (geralmente confirmada por meio de avaliação neuropsicológica), a funcionalidade adequada das atividades de vida diária, e a ausência de demência (Roberts e Knopman, 2013). O comprometimento cognitivo relaciona-se a alterações de memória, principalmente a memória episódica, e outras funções cognitivas como atenção, linguagem, orientação temporo-espacial, reconhecimento de ambientes e pessoas, organização e planejamento de pensamentos e ações (Petersen et al., 1999; Forlenza et al., 2013). Como as atividades de vida diária estão geralmente preservadas, o diagnóstico de comprometimento cognitivo pode ser negligenciado (Forlenza *et al.*, 2013; Petersen, 2011).

A queixa de déficits de memória é a mais frequentemente relatada por pacientes com comprometimento cognitivo leve. Entretanto, testes neuropsicológicos podem evidenciar alterações discretas também em outros domínios cognitivos. O comprometimento cognitivo pode representar uma transição para estados demenciais, principalmente em indivíduos que apresentam redução significativa das atividades ocupacionais e sociais (Albert *et al.*, 2011; Forlenza *et al.*, 2013; Parra *et al.*, 2012; Petersen, 2011). A disfunção da memória pode resultar de uma ampla gama de neuropatologias que afetam as redes neurais distribuídas em vários subsistemas cerebrais. Dados consistentes da literatura subsidiam o conceito de sistemas de memória clinicamente distintos que representam ferramentas de processamento de informações para uso consciente (e.g. memórias declarativas do tipo episódica, semântica e memória de trabalho) ou inconsciente (e.g. memória não declarativa) após a passagem do tempo (Matthews, 2015a).

A memória episódica trata da capacidade de recordar episódios pessoais. A memória semântica diz respeito ao armazenamento de fatos e conhecimentos gerais, incluindo o léxico mental. A memória de trabalho é a capacidade de manter uma representação de um estímulo ativa e manipulá-lo mentalmente para completar tarefas direcionadas a um objetivo. E a memória não-declarativa refere-se a um conjunto heterogêneo de habilidades de memória não-consciente, incluindo habilidades e hábitos, condicionamento simples (Baddeley, 2003; Matthews, 2015b; Tulving, 2002). Nas doenças neurodegenerativas, geralmente ocorre uma

disfunção da memória episódica. O indivíduo apresenta restrições na capacidade de codificar, armazenar e evocar eventos e fatos específicos. O hipocampo é a estrutura central relacionada à formação desta memória. Entretanto, o córtex frontal, juntamente ao hipocampo, tem papel importante na evocação verbal e visual da memória do dia a dia. Além disso, determinada tarefa pode ser resolvida usando mais de um sistema distinto, o que torna complexo o entendimento de quais sistemas de memória serão usados (Dahhan, Felice, e Munoz, 2019; Matthews, 2015; Redish, 2001).

À priori, qualquer alteração cerebral pode resultar em perda de memória em menor ou maior grau. Estudos têm apontado para o declínio subjetivo da cognição como a etapa mais precoce de alteração cognitiva em idosos. Seu valor preditivo para o comprometimento cognitivo leve e para a doença de Alzheimer tem se consolidado na literatura científica (Harten, van *et al.*, 2018; Studart e Nitrini, 2016; Tales *et al.*, 2015). Apesar de o mecanismo fisiopatológico da doença de Alzheimer ser bem definido e particularmente diferente do comprometimento cognitivo geralmente associado à infecção pelo HTLV-1, é válido considerarmos a importância do auto-retrato do paciente para o diagnóstico precoce de alterações cognitivas. A queixa de memória, principalmente para tarefas e situações cotidianas, é a mais frequente em indivíduos com algum grau de comprometimento cognitivo ou demência. Apesar de alguns estudos terem refutado a associação entre presença de queixas cognitivas e diagnóstico de comprometimento cognitivo (Pearman, Hertzog e Gerstorff, 2014; Purser, Fillenbaum e Wallace, 2006), a queixa subjetiva de memória tem sido sistematicamente utilizada como ponto inicial para a investigação mais detalhada de possíveis alterações cognitivas em adultos e idosos (Gifford *et al.*, 2015; Harten, van *et al.*, 2018; Studart e Nitrini, 2016; Tales *et al.*, 2015)

O interesse pelo estudo dos distúrbios cognitivos associados à infecção pelo HTLV-1 foi motivado pelo aumento de descrições de anormalidades cerebrais identificadas por meio de imagem de ressonância nuclear magnética em pacientes com HAM/TSP (Mattson *et al.*, 1987). Os estudos descrevem lesões na substância branca sugestivas de acometimento perivascular crônico, que em geral não ultrapassam 5 mm de diâmetro, apresentam forma ovalada e arredondada, e se distribuem na substância branca subcortical. Algumas são maiores que 5 mm e tendem à confluência com bordas indefinidas (Cervilla, Cartier e García, 2006). O comprometimento resultante desses danos na substância branca costuma envolver atenção sustentada, memória episódica, habilidades visuoespaciais, transtornos neuropsiquiátricos e manifestações neurocomportamentais clinicamente significativas para o comprometimento cognitivo (Filley, 1998).

Na infecção pelo HTLV-1, as evidências descrevem diferentes tipos de comprometimento cognitivo, como lentidão psicomotora, déficits de atenção e memória (Cartier e Gormaz, 1999; Castro *et al.*, 2020; Gascón *et al.*, 2019; Gascón *et al.*, 2017; Zorzi *et al.*, 2010). Um dos trabalhos controlados envolvendo vários testes neuropsicológicos foi realizado com pessoas assintomáticas, com HAM/TSP e controles e indicou comprometimento cognitivo leve caracterizado por deficiência na velocidade psicomotora, fluência verbal, memória visual e verbal, atenção seletiva e alternativa. Nesse estudo, os autores verificaram que o comprometimento cognitivo não foi exclusivo daqueles com HAM/TSP, sendo encontradas alterações também entre os assintomáticos (Champs *et al.*, 2013b).

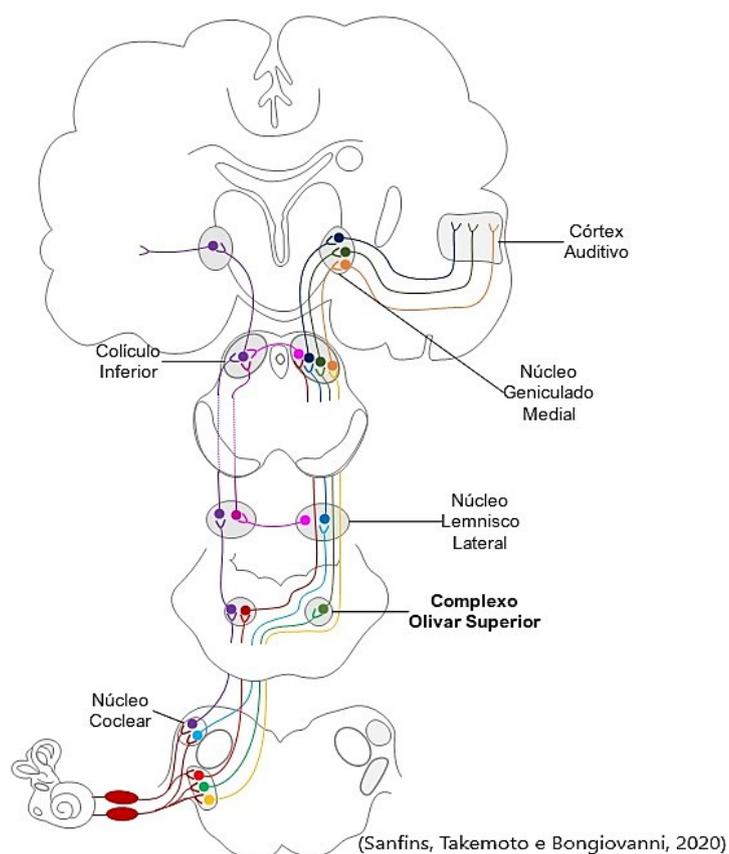
2.4 Processamento auditivo central

A audição é o sentido que nos permite detectar, organizar e interpretar as vibrações do meio e utilizar as informações acústicas para a manutenção do sistema de vigília e construção de experiências sonoras que permeiam o desenvolvimento de habilidades cognitivas, psíquicas e sociais. O sistema auditivo pode ser didaticamente dividido em orelha externa, orelha média, orelha interna, porção distal do nervo vestibulococlear (via auditiva periférica), e sistema nervoso auditivo central (SNAC) (via auditiva central). O SNAC é composto por estruturas que realizam o processamento do sinal acústico desde a entrada no tronco encefálico até o córtex auditivo de forma paralela e também hierárquica. Desta forma, as funções e processos ao longo do trajeto ascendente da via auditiva central podem ser sobrepostos, reforçando o conceito de neuroplasticidade (Phillips, 2002).

O som detectado pela orelha externa é transmitido e amplificado pelo sistema tímpano-ossicular da orelha média e transformado em sinal elétrico na orelha interna. As células ciliadas da cóclea fazem sinapse com neurônios do gânglio espiral, cujos axônios se prolongam na porção proximal ao tronco encefálico do nervo vestibulococlear e se projetam aos núcleos cocleares dorsal e ventral localizados na altura do bulbo, dando início à representação do som na via auditiva central. Aproximadamente 70% dos neurônios de segunda ordem decussam pelo corpo trapezoide e seguem a via contralateral no tronco encefálico para terminar nos núcleos do complexo olivar superior e uma minoria segue o trato ascendente para o complexo olivar superior ipsilateral. Do núcleo olivar superior, a via segue pelo lemnisco lateral e parte dos neurônios se desviam e se destinam ao colículo inferior, no mesencéfalo. Os axônios aferentes do colículo inferior chegam ao encéfalo e se conectam ao núcleo geniculado medial do tálamo. Por fim, a via segue através da radiação auditiva até o córtex auditivo que se situa

majoritariamente no plano supratemporal do giro temporal superior e também ocupa a lateral do lobo temporal, sobre grande parte do córtex insular, até a porção lateral do opérculo parietal no giro superior do lobo temporal (Phillips, 2002; Sanfins, Takemoto e Bongiovanni, 2020) (Figura 3).

Figura 3. Apresentação esquemática da via auditiva central



As vias auditivas eferentes, ou descendentes, permitem o controle dos centros superiores sobre os centros inferiores, e sobre o órgão sensorial periférico. Isso ocorre porque o córtex controla constantemente a intensidade dos estímulos, interferindo no tônus dos músculos tensor do tímpano e estapédio, aliviando, assim, a vibração e a intensidade sonora, preservando o ouvido de traumas acústicos. A via eferente tem implicações significativas na detecção e inibição do sinal no ruído de fundo e nas funções relacionadas à memória (Guida *et al.*, 2007; Ramos, B.A.; Alvarez, A.M.; Sanchez, 2013).

A via periférica está para a sensação auditiva assim como a via central está para a percepção auditiva, razão pela qual o termo processamento auditivo central (PAC) foi inicialmente estabelecido para definir o “conjunto de habilidades específicas das quais o indivíduo depende para interpretar o que ouve” (Katz, Burkard e Medwetsky, 2002). O PAC

refere-se à capacidade de organizar e compreender os estímulos sonoros que recebemos e pode ser definido como a série de operações mentais que o indivíduo realiza ao lidar com informações recebidas via o sentido da audição e que dependem de uma capacidade biológica inata e de experientiação no meio acústico(Pereira, 2004). Ou seja, PAC é o processamento perceptual da informação auditiva pelo sistema auditivo nervoso central e a atividade neurobiológica subjacente (American Speech-Language-Hearing Association, 2005).

O processamento do sinal acústico acontece desde a via auditiva periférica. Na cóclea se inicia a resolução temporal e espectral do som. As informações de diferença na chegada do som entre as orelhas e suas características físicas são transmitidas e replicadas ao longo da via auditiva central. A partir dos núcleos cocleares, a informação passa por refinamentos e redundâncias intrínsecas e extrínsecas a fim de que sua representação cortical seja otimizada. O desenvolvimento e a eficiência das habilidades auditivas dependem do adequado funcionamento destas estruturas e da comunicação entre elas. A alteração em uma ou mais habilidades auditivas caracteriza a alteração do PAC (American Speech-Language-Hearing Association, 2005; Cacace e McFarland, 2005).

O caminho ascendente do som na via auditiva central também é conhecido como processamento *bottom-up* do sinal acústico. O processo *bottom-up* envolve a codificação do sinal auditivo desde a orelha até o cérebro e diz respeito ao sinal acústico de entrada e à integridade das vias auditivas centrais. Os recursos centrais de ordem superior que modulam a resposta *bottom-up* são chamados de processo *top-down*. O processo *top-down* envolve habilidades cognitivas como a atenção, acesso e resgate de memórias de curto e longo prazo, linguagem, metacognição e funções executivas. Assim, o processo *bottom-up* é sensorial e o processo *top-down* é cognitivo, sendo necessária sua coexistência e inter-relação para o adequada função auditiva central e compreensão auditiva (American Academy of Audiology, 2010; Anderson *et al.*, 2013).

Os processos *bottom-up* e *top-down* compartilham vias, estruturas e mecanismos fisiológicos de forma bastante complexa, o que reforça a existência de um sistema auditivo cognitivo, com envolvimento do PAC, cognição e experiências de vida do indivíduo no desenvolvimento e função das habilidades auditiva (Anderson *et al.*, 2013). Estudos demonstraram associação entre o pior desempenho em testes de processamento auditivo central e diagnóstico de doença de Alzheimer ou comprometimento cognitivo leve em adultos idosos sem perda auditiva (Idrizbegovic *et al.*, 2011, 2013; Krishnamurti *et al.*, 2013; Strouse, Hall e Burger, 1995) e também em idosos com perda de audição relacionada à idade (Gates *et al.*, 1995, 2008, 2010; Uhlmann, Larson e Koepsell, 1986). Uma revisão de literatura concluiu que

os testes de avaliação do PAC podem demonstrar uma manifestação precoce de doença de Alzheimer e antecipar o diagnóstico clínico em 5 a 10 anos (Iliadou e Kaprinis, 2003). Os estudos de Gates e colaboradores demonstraram que a disfunção auditiva central é um precursor do declínio auditivo e que os testes de PAC podem ajudar a prever o risco de um diagnóstico posterior de doença de Alzheimer (Gates *et al.*, 2002, 2008, 2011).

Apesar da literatura apresentar consistentemente uma relação entre as habilidades do PAC e a função cognitiva no comprometimento cognitivo leve e na demência, os testes individuais da bateria podem ser consideravelmente menos sensíveis à função cognitiva. Assim, a interpretação da associação entre os resultados de desempenho auditivo e cognitivo pode ser confundida pela influência e modulação dos processos *top-down* necessários para o desempenho das tarefas dos testes de PAC. Além disso, administrar uma bateria completa de testes do PAC é um processo demorado, demanda conhecimento técnico e experiência do examinador, e compreensão de ordens complexas ou conceitos abstratos por parte do paciente, o que pode tornar a avaliação do PAC clinicamente viável em um contexto de triagem para detecção precoce de alterações cognitivas (Sheft *et al.*, 2015).

Por meio dos testes comportamentais padronizados do PAC é possível mensurar as habilidades auditivas alteradas e obter informações qualitativas sobre a performance do indivíduo em diferentes situações de escuta. Já a avaliação eletrofisiológica fornece respostas objetivas e tonotópicas da sincronia neural frente à estimulação auditiva. Por isso, a avaliação do processamento auditivo deve contemplar, além da avaliação audiológica básica, testes comportamentais e medidas eletrofisiológicas da audição (Hall, 2007; Jerger e Musiek, 2000). Além da necessidade de interpretação integrada dos testes auditivos, o uso conjunto de medidas comportamentais e eletrofisiológicas pode aumentar a acurácia da avaliação do processamento auditivo, já que as diferentes áreas da via auditiva central compartilham habilidades e processos subjacentes a outros processos cognitivos e neuropsicológicos (Jerger e Musiek, 2000; Murphy, LaTorre e Schochat, 2013).

2.5 Potencial evocado auditivo cognitivo P300

Estudos sobre a cognição envolvendo potenciais evocados na população com a infecção pelo HTLV-1 são escassos. Um estudo avaliou pacientes com HAM/TSP e controles por meio de diferentes potenciais evocados, dentre eles os potenciais auditivos N100, P200, N200 e P300 e encontrou latência do P300 significativamente aumentada no grupo com HAM/TSP quando

comparado ao grupo sem a infecção pelo HTLV-1 (Fukushima *et al.*, 1994). Tais achados podem sugerir possível comprometimento cognitivo na HAM/TSP diagnosticável pelo P300.

O P300 é um potencial de longa latência relacionado principalmente à atenção e ao reconhecimento do estímulo e foi assim denominado por surgir em torno de 300ms após apresentação do estímulo (McPherson, 1996). Para que ocorra a formação desse potencial, o indivíduo deve processar algum estímulo não esperado, que pode ser visto como uma manifestação eletrofisiológica da estratégia utilizada pelo SNC numa tarefa que exija atenção, sendo conhecido como potencial cognitivo (Hall, 2007). Diversas regiões do cérebro contribuem para a geração do P300, incluindo estruturas subcorticais, como o hipocampo e outros centros dentro do sistema límbico e do tálamo, regiões auditivas do córtex e lobo frontal (Hall, 2007). Assim, o P300 reflete o processo de cognição de atenção e memória e tem sido utilizado como marcador de várias funções cognitivas.

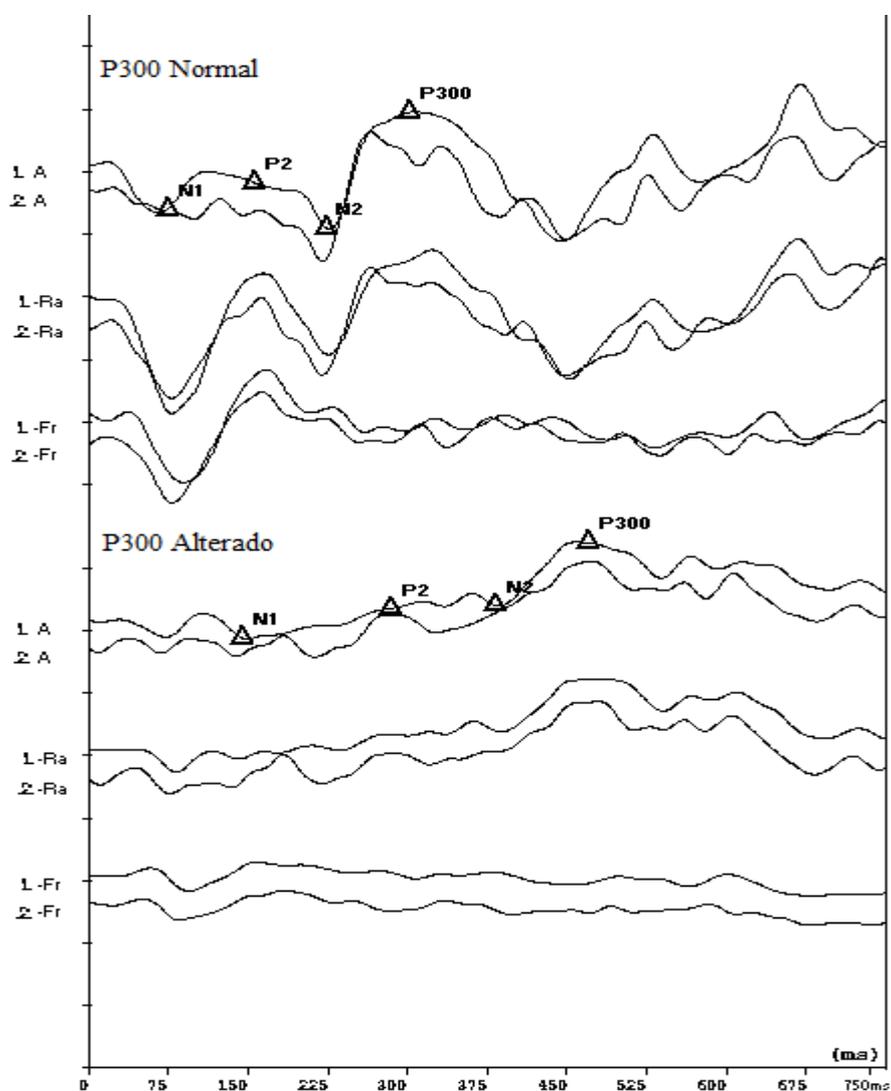
Na execução do P300, um estímulo auditivo frequente e previsível (sinal frequente) gera um tipo de resposta auditiva tardia, enquanto o estímulo infrequente (alvo) e imprevisível (apresentado aleatoriamente) e sendo diferente do primeiro sinal produz uma onda positiva cerca de 300ms após o estímulo. Os sinais auditivos frequente (padrão) e raro (alvo) são distinguidos através de diferentes frequências (por exemplo, 1000Hz e 2000Hz, respectivamente). O P300 pode ser registrado em indivíduos normais entre 250ms e 400ms (Figura 4)(Hall, 2007). A presença da resposta P300 depende de um processo cognitivo que envolve a discriminação das características do som, o processamento auditivo temporal, atenção e memória (Hall, 2007). As alterações nos limiares auditivos nas duas frequências, devem ser consideradas na interpretação (McPherson, 1996).

Potenciais relacionados a eventos tem sido utilizados em psiquiatria e desordens neurológicas como marcadores de várias funções cognitivas (Polich *et al.*, 1986). Em particular, o potencial P300 tem sido utilizado no estudo do envelhecimento e das demências porque o componente P300 é de fácil observação e reflete o processo de atenção e memória (Polich *et al.*, 1986; Stenklev e Laukli, 2004).

Quanto a geração do P300, na análise dos potenciais relacionados a eventos resultantes de uma média de apresentações de estímulos repetidos, observa-se uma variação em forma e amplitude para diferentes regiões de registro, o que fornece a indicação topográfica da localização da atividade cerebral subjacente (Katada *et al.*, 2004). A Figura 4 sinaliza os dados de um paradigma auditivo excêntrico (*oddball*) e mostra os potenciais evocados auditivos originados do estímulo raro e frequente.

O eletrodo no qual as deflexões máximas são vistas para uma determinada parte da onda é selecionado para estudar a sequência temporal do processamento de eventos. As ondas são numeradas consecutivamente e prefixadas para N (negativo) ou P (positivo) (Katada *et al.*, 2004). A linha de base é definida pelo nível de tensão de um eletrodo de referência de um modo geral é colocado nos lóbulos das orelhas. Possivelmente a fonte geradora de P1 é a transição entre tálamo e córtex auditivo, N1 o córtex auditivo supratemporal e P2 o córtex auditivo supratemporal látero-frontal. N2 seria um potencial na faixa de transição, sendo originário do córtex auditivo supratemporal (Figura 4) (Munhoz *et al.*, 2000).

Figura 4. Exemplo do registro de potenciais evocados de longa latência com a marcação de latência das ondas do complexo N1-P2-N2 e P300



ms=milissegundos; A = onda resultante; Ra = onda para estímulo raro; Fr = onda para estímulo frequente

Fonte: Arquivo pessoal. Registro coletado no equipamento MASBE ACTPlus Contronic®.

2.6 Avaliação comportamental do processamento auditivo

O rastreio para as alterações do PAC envolve a observação sistemática do comportamento de escuta e/ou desempenho em testes de função auditiva para identificar aqueles indivíduos que estão em risco. Neste momento, não há método universalmente aceito de rastreamento. No Brasil, utiliza-se uma bateria de testes que avaliam o comportamento auditivo frente a diferentes situações de escuta por meio de tarefas de localização, discriminação, reconhecimento, compreensão, atenção seletiva, organização e memória (Pereira e Schochat, 2011; Wilson e Arnott, 2013). O resultado da avaliação do PAC indica as habilidades e mecanismos fisiológicos alterados no funcionamento da via auditiva central e norteia as condutas para que a percepção auditiva não seja uma barreira ao desenvolvimento e desempenho social, comunicativo, laboral e acadêmico do indivíduo.

Os testes comportamentais do processamento auditivo simulam situações desafiantes ao desempenho das habilidades auditivas, comuns no dia a dia, em um ambiente controlado. O PAC envolve, mas não se limita, aos mecanismos de processamento temporal, escuta competitiva em tarefa dicótica, escuta monoaural de baixa redundância e interação binaural. O processamento temporal refere-se ao modo como o SNAC analisa aspectos temporais do sinal acústico; é o mecanismo auditivo mais elaborado, pois inclui muitas habilidades auditivas e muitos níveis do SNAC. A habilidade de percepção do contorno do sinal acústico contribui para o reconhecimento dos aspectos de prosódia, como ritmo, tonicidade e entonação. A escuta dicótica caracteriza-se pela condição em que diferentes estímulos são apresentados para cada orelha simultaneamente, situação de escuta em que as vias contralaterais dominam e suprimem as vias ipsilaterais. Avalia a função hemisférica, a transferência inter-hemisférica de informação via corpo caloso, maturação e desenvolvimento do SNAC. O mecanismo auditivo monoaural de baixa redundância ocorre quando há a redução da redundância extrínseca do sinal de fala e avalia a habilidade de fechamento auditivo. Essa habilidade é necessária para que o indivíduo complete a informação quando parte dela for perdida durante interferências no sinal de fala. Estão envolvidas nessa função, a discriminação auditiva e a decodificação. A interação binaural refere-se à habilidade do SNAC em receber informações díspares, embora complementares, e unificá-las em um evento perceptual. Este processo depende primariamente da integridade de estruturas do tronco encefálico, além do sistema auditivo periférico. No entanto, podem ser afetados por alterações em nível cortical. As funções auditivas que dependem da interação são a localização e lateralização da fonte sonora, diminuição de mascaramento binaural, detecção

de sinais no ruído e fusão binaural (American Speech-Language-Hearing Association, 2005; Musiek, 1999; Phillips, 2002).

As habilidades auditivas são moduladas pelas funções cognitivas na via *top-down* do PAC, permitindo a adequação das respostas aos estímulos sensoriais. Esta relação entre percepção e cognição tem sido objeto de estudos que buscam melhorar o desempenho nas funções de atenção, memória e velocidade de processamento em diversas populações (Anderson e Jenkins, 2015; Loo, Rosen e Bamiou, 2016; Sharma, Purdy e Kelly, 2012; Tremblay *et al.*, 2001; Weihing, Chermak e Musiek, 2015). A inclusão de testes que avaliem a função de outras áreas do neuroeixo, como o córtex auditivo e áreas associativas de cognição, pode favorecer o diagnóstico da doença em estágios iniciais, possibilitando a intervenção precoce e melhor prognóstico para o paciente. A avaliação do PAC permite evidenciar a presença de alterações na condução do estímulo elétrico ao longo da via auditiva. Testes especiais permitem avaliar a percepção auditiva em condição de escuta difícil por meio de tarefas comportamentais, que podem ser um instrumento complementar de grande validade para o acesso ao funcionamento cortical (Murphy, LaTorre e Schochat, 2013).

O objetivo da avaliação comportamental do PAC é avaliar a funcionalidade do SNAC, ou seja, as habilidades envolvidas na detecção, discriminação, reconhecimento, localização, compreensão, memória e atenção seletiva dos estímulos sonoros. Os testes avaliam as vias do sistema nervoso auditivo desde sua entrada no tronco encefálico até sua chegada no córtex auditivo central e conexões inter-hemisféricas e permite estabelecer relações entre as habilidades auditivas, processos cognitivos e a memória (American Speech-Language-Hearing Association, 2005; Brenneman *et al.*, 2017).

A avaliação do PAC consiste na aplicação de uma bateria de testes especiais comportamentais gravados em CD, compostos de estímulos verbais (sílabas, palavras e frases) e não verbais (padrões sonoros, ruídos, sons instrumentais), especialmente gravados de modo a permitir a apresentação de sons de forma monótica (estímulos apresentados em cada orelha separadamente), diótica (o mesmo estímulo apresentado nas duas orelhas simultaneamente), dicótica (estímulos diferentes nas duas orelhas ao mesmo tempo) e com distorções (aplicação de filtros, presença de ruídos ou mensagens competitivas). Os testes são padronizados por faixa etária e são realizados em ambiente acusticamente tratado e com audiômetro com dois canais independentes para a apresentação dos estímulos acústicos (American Academy of Audiology, 2010; Pereira e Schochat, 2011).

3 - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os estudos da coorte GIPH e outros dados da literatura atual mostram de forma consistente que o HTLV-1 está mais relacionado a uma doença neurológica que não se limita ao trato medular. O novo paradigma é diferenciar a infecção assintomática da infecção “não-HAM/TSP”. Para tanto, é necessário ampliar as ferramentas e as perspectivas sobre como podemos avaliar as manifestações clínicas e subclínicas da progressão do HTLV-1. Nossa hipótese científica supõe que as alterações cognitivas causadas pela infecção pelo HTLV-1 podem ser detectadas precocemente no curso da infecção por meio da avaliação do processamento auditivo central, resultando na antecipação do horizonte clínico e otimização do manejo clínico da doença neurológica associada ao vírus. Nossos resultados, apresentados por meio de artigos de pesquisa, tem caráter científico inédito e exploram estratégias alinhadas com as demandas de atenção das pessoas vivendo com o HTLV-1 no âmbito do sistema público de saúde.

4 - OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar as respostas comportamentais e eletrofisiológicas do processamento auditivo central em diferentes fases clínicas da infecção pelo HTLV-1 e correlacioná-las à autopercepção da memória do dia a dia.

4.2 Objetivos específicos

- Analisar e descrever os achados comportamentais do PAC;
- Analisar e descrever os achados eletrofisiológicos do PAC;
- Analisar e descrever o escore de autopercepção de memória;
- Comparar os resultados da avaliação do PAC entre grupos de indivíduos infectados pelo HTLV-1 em diferentes estágios de doença neurológica e controles soronegativos;
- Analisar a associação entre os resultados da avaliação do PAC e o escore de autopercepção de memória;
- Avaliar o escore de autopercepção de memória como um instrumento triagem na avaliação da cognição na infecção pelo HTLV-1.

5 - MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Estudo comparativo observacional analítico aninhado a uma coorte de ex-doadores de sangue infectados pelo HTLV-1 e controles não infectados acompanhados pelo GIPH.

5.2 Coleta de dados

Os dados apresentados neste volume foram coletados pela pesquisadora em parceria com alunos de doutorado, pós-doutorado e iniciação científica do Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical da UFMG entre agosto de 2016 a abril de 2019, no Hospital São Geraldo – anexo Hospital das Clínicas da UFMG.

5.3 Aspectos éticos

A pesquisa foi conduzida de acordo com as determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde – Resolução Nº510, de 07 de abril de 2016. Por tratar-se do seguimento de uma coorte já existente na linha de pesquisa em “*Infeções virais: HIV/AIDS, HTLV-1/2 e outros vírus*” do Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical da UFMG, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG sob o protocolo CAAE: 92928518.3.0000.5149 (ANEXO II). Todos os participantes assinaram o Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (APÊNDICE A). Os indivíduos recrutados, foram informados sobre a liberdade de aceitar ou não participar, bem como poder retirar o consentimento de participação do estudo a qualquer momento.

5.4 Participantes do estudo

Os participantes do estudo são oriundos da coorte do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV-1 (GIPH) que acompanha ex-doadores de sangue infectados pelo HTLV do estado de Minas Gerais, Brasil, em uma coorte aberta, desde 1997 (Allain *et al.*, 2009). O GIPH tem como objetivo estudar a história natural, as manifestações clínicas e aspectos epidemiológicos da infecção pelo HTLV, buscando a melhoria do diagnóstico clínico e laboratorial, identificação de marcadores de risco de doenças, melhoria dos cuidados com pacientes, identificação de medicamentos e alvos terapêuticos. No momento da realização do presente estudo, a coorte era

composta por aproximadamente 650 indivíduos infectados pelo HTLV-1 e 250 não infectados (doadores de sangue).

Inúmeros estudos vêm sendo desenvolvidos a partir da coorte do GIPH em caráter multidisciplinar. Inicialmente, foi realizada uma triagem de prontuários para seleção dos participantes. Aqueles que se enquadravam nos critérios de inclusão foram convidados para compor a amostra do estudo. A amostra foi composta por participantes subdivididos nos grupos:

- **Grupo controle:** composto por doadores de sangue da Fundação Hemominas acompanhados na coorte GIPH com sorologia negativa para o HTLV-1 pelo teste ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay).
- **Grupo assintomático:** composto por ex-doadores de sangue da Fundação Hemominas acompanhados na coorte GIPH com soropositividade definida pelo teste ELISA e confirmado por meio dos testes Western Blot ou PCR, sem sintomas clínicos de acordo com os critérios propostos por Castro-Costa et al., 2006, classificados com zero pontos conforme a Escala de Incapacidade Motora de Osame - OMDS (Osame, 1990).
- **Grupo HAM/TSP:** composto por ex-doadores de sangue da Fundação Hemominas acompanhados na coorte GIPH com soropositividade definida pelo teste ELISA e confirmado por meio dos testes Western Blot ou PCR, com sinais clínicos suficientes, de acordo com os critérios propostos por Castro-Costa et al., 2006, classificados com um ou mais pontos conforme pontuação OMDS.

5.5 Critérios de inclusão

- Fazer parte da coorte GIPH;
- Ter idade de 18 anos até 65 anos;
- Apresentar sorologia negativa para o HTLV-1 detectada pelo ELISA – grupo controle;
- Apresentar sorologia positiva para o HTLV-1 detectada pelo ELISA e confirmada pelo Western Blot ou PCR – grupos HAM/TSP e assintomático;
- Ter sido submetido a avaliação neurológica nos últimos 12 meses;

5.6 Critérios de exclusão

- Participantes com sintomas possíveis ou prováveis de doença neurológica causada pelo HTLV-1 mas sem HAM/TSP definida (Castro-costa *et al.*, 2006).
- Co-infecção (HIV, HTLV-2, Hepatite, Sífilis, Esquistossomose);
- Perda auditiva periférica (média de 500, 1000, 2000 e 4000Hz acima de 25dB);

- Depressão (escore acima de 5 na Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens(Almeida e Almeida, 1999; Castelo *et al.*, 2010).
- Doenças sistêmicas com ação microvascular não controladas (eg. diabetes mellitus);
- Outras doenças neurológicas (e.g. esclerose múltipla, mielopatias autoimunes, etc).

5.7 Composição da amostra

Este estudo apresenta os dados obtidos por meio da análise de resultados em uma amostra não-probabilística. A partir da análise inicial de registros do banco de dados do GIPH, 133 indivíduos atendiam aos critérios de inclusão do estudo. Destes, não foi possível contatar um participante devido a mudança de endereço e telefone e outros sete se recusaram a participar do estudo alegando indisponibilidade de horário ou para deslocar-se até o local da avaliação. Após o filtro inicial, 89 indivíduos soropositivos atendiam aos critérios de inclusão para compor o grupo de infectados pelo HTLV-1 e 38 indivíduos soronegativos atendiam aos critérios de inclusão para compor o grupo controle. Após a triagem inicial, os indivíduos foram contatados por telefone e convidados a participar do estudo. A tabela 1 apresenta o detalhamento das perdas amostrais por motivo e por grupo.

Tabela 1. Detalhamento das perdas amostrais por critério de exclusão e por grupo

Motivo da perda amostral	Perdas amostrais (em números absolutos)		
	HAM/TSP	Assintomático	Controle
Sintomático sem HAM/TSP definida	36	0	0
Co-infecção	3	1	0
Perda auditiva	4	2	2
Depressão	3	0	0
Doenças sistêmicas não controladas	2	1	1
Outras doenças neurológicas	0	0	0
Não foi possível realizar a avaliação	0	0	0
Total	48	4	3

A amostra final do estudo contou com 15 (21,4%) infectados com HAM/TSP, 20 (28,6%) infectados assintomáticos para HAM/TSP e 35(50%) controles seronegativos. A Tabela 2 apresenta características gerais da amostra do estudo, bem como a análise comparativa das medianas e frequências entre grupos de estudo. Apesar de os grupos não serem homogêneos quanto à distribuição das características da amostra, a análise estatística demonstrou que os

grupos são comparáveis em todos os cenários de associação com relação ao sexo, idade e escolaridade.

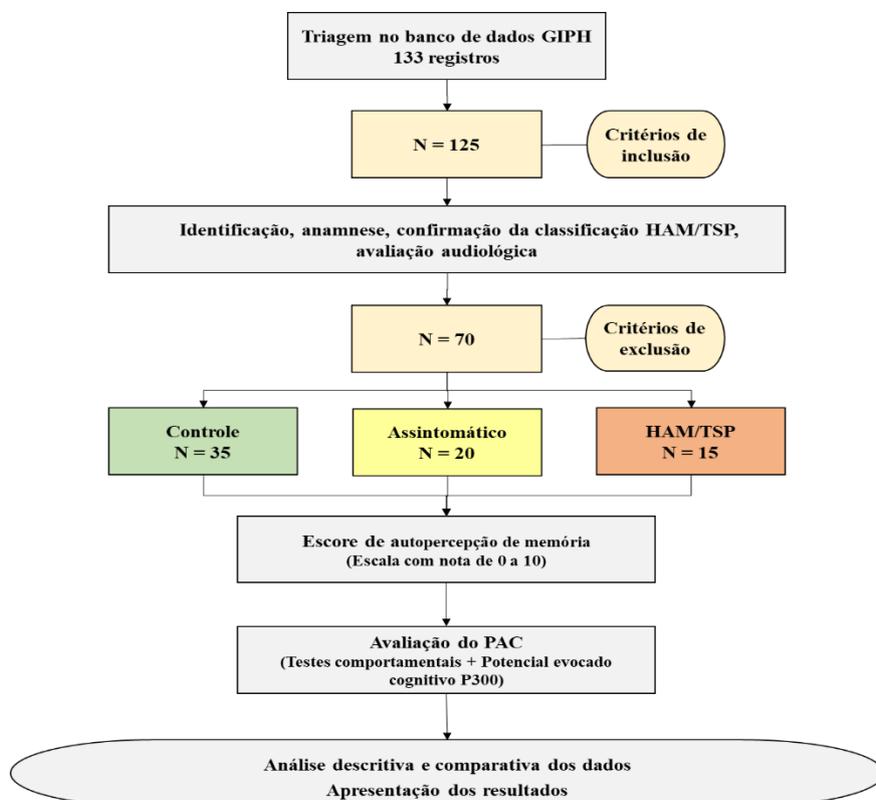
Tabela 2. Características gerais da amostra do estudo

Características gerais	HAM (N = 15)	Assintomático (N = 20)	Controle (N = 35)	Valor-p	Comparação	Valor-p
Idade (anos)	57.9 ± 4.7	54.7 ± 7.6	52.8 ± 8.6	0.139	Controle x AC	0.371
					Controle x HAM	0.059
					AC x HAM	0.277
Sexo				0.487	Controle x AC	0.593
					Controle x HAM	0.351
Escolaridade (anos de estudo formal)	7 [5/7]	8 [8/11]	9 [6/9]	0.274	Controle x AC	0.608
					Controle x HAM	0.218
					AC x HAM	0.122

N = número

5.8 Fluxograma do estudo

Figura 5. Fluxograma de desenvolvimento do estudo



N = número; GIPH = Grupo interdisciplinar de Pesquisa em HTLV; HAM/TSP = Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical; PAC = Processamento auditivo central

5.9 Procedimentos e recursos

5.9.1 Avaliação eletrofisiológica (P300)

A função auditiva central foi avaliada pela resposta ao potencial relacionado a eventos (P300), também descrito como potencial evocado cognitivo, elicitado por estímulo auditivo (McPherson, 1996). O teste foi realizado pela própria pesquisadora e um colaborador em consultório médico no Hospital das Clínicas da UFMG. O equipamento para geração do estímulo auditivo e captação da resposta eletrofisiológica foi o modelo MASBE / ActPlus (Contronic Ltda., Pelotas, Brasil). Os resultados da avaliação eletrofisiológica foram anotados no protocolo de coleta de dados da pesquisa (APÊNDICE B).

O participante foi acomodado em uma poltrona reclinável e realizou-se a limpeza da pele com pasta abrasiva. Utilizou-se uma pasta eletrolítica entre a pele e o eletrodo para melhor condutividade da corrente elétrica. O posicionamento dos eletrodos seguiu o padrão do International Electrode System (IES) 10-20 (American Encephalographic Society, 1994) sendo fixado o eletrodo ativo na região frontal em linha média (Fz), os eletrodos negativos, nos lóbulos das orelhas direita (A1) e esquerda (A2) e o terra, na frente (Fp1). Os eletrodos foram ligados ao pré-amplificador e foi verificada a impedância, sendo que a impedância máxima aceita foi de $3k\Omega$ e a diferença entre eletrodos não deveria passar de $1k\Omega$.

Os estímulos auditivos foram apresentados por meio de fones de ouvido TDH-39. Foi utilizado o tone burst com apresentação binaural, utilizando as frequências de 1.000 Hz como estímulo frequente e de 2.000 Hz como estímulo raro. A intensidade apresentada foi de 90 dBNA. Para cada exame foram apresentados 300 estímulos, sendo 80% frequentes e 20% raros. O ritmo de apresentação foi de 0,8 estímulos por segundo. Antes de iniciar o exame, os estímulos raro e frequente foram apresentados para que os participantes se familiarizassem com o teste. Os indivíduos foram orientados a identificar e contar mentalmente os estímulos raros. A amplitude de traçado inicial foi de $5\ \mu V$, utilizou-se o filtro passa alta de 1 Hz, passa baixa de 20 Hz e filtro de 60 Hz. A janela temporal foi de 750 ms e o eletroencefalograma foi ampliado em 50.000 vezes. O procedimento foi repetido uma vez para garantir a replicação.

O primeiro pico positivo após 250 milissegundos foi considerado como a resposta P300. Valores de latência (milissegundos) e amplitudes (microvolts) do P300 foram medidos neste pico (McPherson, 1996). A aquisição do P300 foi realizada por especialista em avaliação eletrofisiológica e as ondas foram analisadas por dois especialistas diferentes em um processo de análise cega para controle da concordância interobservadores.

5.9.2 Avaliação comportamental do PAC

Seguindo as recomendações internacionais para avaliação do PAC (American Speech-Language-Hearing Association, 2005), a bateria de exames comportamentais foi composta por pelo menos um teste com tarefa de escuta dicótica (Teste Dicótico de Dígitos - TDD), processamento temporal (Pitch Pattern Sequence – PPS; Gaps in Noise Test - GIN), interação binaural (Masking Level Difference - MLD) e reconhecimento de fala com sinal acusticamente degradado (Synthetic Sentence Identification – SSI). Os testes comportamentais foram realizados em ambiente silencioso, com uso do audiômetro de dois canais AD-629 e Interacoustics, acoplado a um reproduzidor de mídia e fones TDH 39. A Figura 6 apresenta os parâmetros de coleta e interpretação dos testes comportamentais do PAC. Os resultados da avaliação comportamental do PAC foram anotados no protocolo de coleta de dados da pesquisa (APÊNDICE B) e no protocolo de marcação dos resultados da avaliação comportamental do PAC (APÊNDICE C).

Figura 6. Parâmetros de coleta e interpretação da avaliação comportamental do processamento auditivo central

Teste	Parâmetros de realização	Habilidade / Função	Interpretação
DD	Apresentação dicótica de 40 de pares dígitos a 50 dBNS. Versão do Português brasileiro	Figura- fundo auditiva em tarefa dicótica Integração auditiva	Normalidade: $\geq 95\%$ (Pereira e Schochat, 2011)
SSI	Apresentação de frases a 40dBNS com mensagem competitiva ipsilateral na relação S/R=-10	Figura-fundo auditiva Associação auditivo-visual	Normalidade: $\geq 70\%$ (Pereira e Schochat, 2011)
PPS	Apresentação sequências de três tons puros nas frequências grave (880Hz) e aguda (1122Hz) a 40dBNS	Ordenação temporal	Normalidade: $\geq 90\%$ (Auditec, 1997)
GIN	Apresentação binaural de ruído de banda larga com intervalos de 2 a 20ms (gaps) a 40dBNS	Resolução temporal	Normalidade: $< 8\text{ms}$ (Musiek <i>et al.</i> , 2005)
MLD	Apresentação binaural de ruído e tom pulsátil de 500Hz, em condição homofásica (SoNo) e heterofásica (S π No), a 50dBNS	Interação binaural	Normalidade: $\geq 10\text{dB}$ (Wilson <i>et al.</i> , 2003)

DD: Teste Dicótico de Dígitos; SSI: Identificação de sentenças sintéticas (*Synthetic Sentence Identification*); GIN: Intervalos no ruído (*Gaps in Noise*); MLD: Limiar diferencial de mascaramento (*Masking Level Difference*); dBNS: decibel nível de sensação; dBNA: decibel nível de audição; S/R: sinal ruído; Hz: hertz; ms: milissegundos;

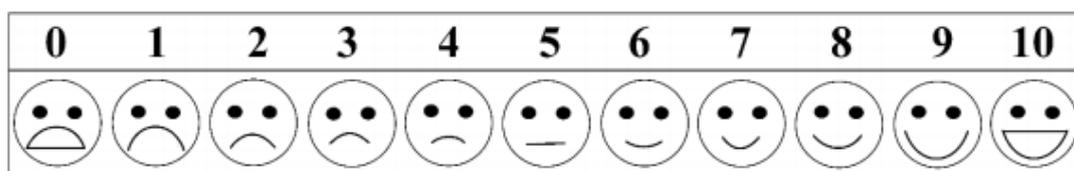
5.9.3 Escore de autopercepção de memória

Para complementar a avaliação do comprometimento cognitivo, os participantes foram instruídos a pontuar sua memória para tarefas e situações do dia a dia com uma nota de zero a 10, sendo zero era a pior nota e 10 a melhor nota. Foi utilizada uma escala numérica ilustrada com desenhos indicando expressão positiva, neutra ou negativa referentes aos números, cuja resposta resultou no escore de autopercepção de memória (Figura 1).

A escala seguiu o modelo Likert com ponto central (neutro) referente à nota cinco, o extremo negativo no número zero e desenho com expressão extremamente infeliz e o extremo positivo no número dez e desenho com expressão extremamente feliz. Em seguida, a examinadora fez a seguinte pergunta: “De zero a dez, que nota você dá para a sua memória em tarefas e situações do dia a dia?”.

Os desenhos foram adicionados à escala numerada a fim de reduzir o viés de aferição devido à falta de compreensão da gradação numérica associada à autopercepção do indivíduo.

Figura 7. Escala numérica ilustrada com desenhos indicando expressão positiva, neutra ou negativa utilizada para aferição do escore de autopercepção de memória



5.10 Análise estatística dos dados

As respostas comportamentais e eletrofisiológicas da avaliação do PAC e o escore de autopercepção de memória foram transformadas em frequências descritivas, comparadas e analisadas utilizando-se o pacote estatístico SPSS versão 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). As variáveis contínuas apresentaram distribuição não-normal (Kolmogorov-Smirnov; $p < 0,200$) e foram analisadas pelos testes não paramétricos Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas foram analisadas pelos testes Qui-quadrado e Exato de Fisher. Os resultados foram apresentados por meio de frequências (porcentagem) e medianas [interquartil]. A análise de correlação intraclasse (ICC) do valor de latência do P300 determinada de forma cega por dois avaliadores foi considerada aceitável se maior que 0,75 (Koo e Li, 2016).

As variáveis de escore nos testes comportamentais do PAC [DD (OD), DD (OE), SSI (OD), SSI (OE), PPS, GIN e MLD], latência do P300, amplitude do P300 e SMS foram

dicotomizadas visando sua utilização na prática clínica. A curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi realizada para identificar a sensibilidade, especificidade e pontos de corte de cada teste para a identificação de comprometimento cognitivo. O padrão ouro para definição do ponto de corte para a latência do P300 considerou o grupo controle como referência do P300 normal e o grupo HAM/TSP como referência do P300 alterado. A suposição de que o grupo HAM/TSP apresentava comprometimento cognitivo e P300 alterado foi baseada em uma análise eletrofisiológica e metabólica prévia dos participantes do grupo HAM/TSP apresentando alterações cognitivas (Champs et al., 2019; Silva et al., 2020). Esses resultados concordaram com o prolongamento da latência do P300 encontrado no grupo HAM/TSP do presente estudo. Em seguida, foram construídas as demais curvas ROC com base no resultado do P300 categorizado como normal ou alterado no ponto de corte definido e foram calculadas a sensibilidade e a especificidade de cada teste. Os cálculos relativos à curva ROC foram realizados com auxílio do pacote estatístico MedCalc versão 19.0.7 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). A significância estatística adotada foi de 5% ($p < 0,05$) e a área sob a curva (AUC) ROC adequada de $\geq 80\%$ (Riffenburgh, 2006).

6 - RESULTADOS

Os resultados da presente tese de doutorado serão apresentados em formato de artigos científicos, os quais seguem as normas de formatação do periódico de submissão, e uma seção com dados parciais de parte da pesquisa realizada. A fim de tornar a leitura mais agradável e fluida, organizamos a apresentação dos artigos na seguinte ordem:

1. Artigo 1: *Castro et al.* Cognitive impairment without spinal cord disease may be the first sign of HTLV-1 neurological alteration. *Am. J Trop Med Hyg.* 2020,102(2):366-369.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0218>
2. Artigo 2: *Castro et al.* Cognitive screening in HTLV-1–infected people using a self-perceived memory score and auditory P300. *J. Neurovirol.* 2022,28:123–132.
<https://doi.org/10.1007/s13365-021-01044-1>
3. Artigo 3: *Castro et al.* Macular amyloidosis in HTLV-I infection: a possible sign of HAM/TSP progression.
Aguardando decisão: Brazilian Journal of Infectious Diseases
4. Dados parciais: Achados da avaliação comportamental do processamento auditivo central na infecção pelo HTLV-1.

6.1 Artigo 1 - CASE REPORT: COGNITIVE IMPAIRMENT WITHOUT CLINICAL SPINAL DISEASE MAY BE THE FIRST SIGN OF HTLV-1 NEUROLOGICAL ALTERATION

Am. J. Trop. Med. Hyg., 102(2), 2020, pp. 366–369
doi:10.4269/ajtmh.19-0218
Copyright © 2020 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Case Report: Cognitive Impairment without Clinical Spinal Disease May Be the First Sign of HTLV-1 Neurological Alteration

Aline Rejane Rosa de Castro,^{1,2} Ludimila Labanca,^{1,2} Luciana Macedo de Resende,² and Denise Utsch-Gonçalves^{1,2*}

¹Infectious Diseases and Tropical Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ²Speech Language and Hearing Sciences, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Abstract. Human t-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy (HAM) is a progressive neuro-logical disease whose diagnosis is defined by clinical manifestations and seropositivity for HTLV-1 infection. Cognitive impairment (CI) is considered to occur after spinal impairment. A 51-year-old HTLV-1-infected man classified as an asymptomatic carrier presented difficulties in listening comprehension and executive memory. He was assessed for central auditory processing (CAP), cognition (event-related auditory evoked potential [P300]), and otoneurological functions (galvanic vestibular-evoked myogenic potential [gVEMP]). Altered responses were found in CAP, P300, and gVEMP, but the neurological examination and cognitive screening were normal. After a 2-year follow-up, we disclosed a positive Babinski sign, a mild CI, worsened P300, and gVEMP latencies, and the patient reported progressive lumbar pain and difficulty running. He was, then, reclassified as HAM. The first examination, in 2016, had already shown abnormal results in P300 and gVEMP despite the HTLV-1-asymptomatic carrier status. Therefore, tests that provide subclinical measures of neurological disease progression can be useful tools for an early diagnosis and intervention in HTLV-1 patients. Electrophysiological results had worsened as well as the clinical status and the cognitive function and the progression from asymptomatic status to an HTLV-1-associated neurological disease occurred within 2 years. Thus, HTLV-1-infected individuals with complaints of CI, hearing, or otoneurological manifestations should be submitted to neuropsychological and electrophysiological tests, allowing them to be properly cared in case of HAM progression.

INTRODUCTION

Human t-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy (HAM) is a progressive neurological disease.^{1–3} Approximately 4% of infected individuals will develop HAM.^{4,5} However, subclinical manifestations may precede the diagnosis of HAM and extrapolate its typical medullary symptoms, including otoneurological,^{6–8} subcortical, and cortical^{9,10} impairment.

Human t-cell lymphotropic virus type 1-asymptomatic carriers have shown abnormalities in immunological,¹¹ electrophysiological,^{6,7} and imaging^{9,12,13} tests. Neuropsychological tests have shown that both HTLV-1-asymptomatic carriers and patients with a HAM diagnosis had an increased degree of cognitive impairment (CI),^{14–16} although CI is not expected to occur early in the infection. It is believed that CI will appear in later stages of disease progression and not as its first symptom.^{10,14} This study presents a case report of auditory and cognitive alterations in an HTLV-1-asymptomatic carrier who was 2 years later diagnosed with HAM.

CASE REPORT

A 51-year-old Brazilian man was first evaluated with HTLV-1 infection in 2016 and has been followed semiannually since then. The seropositivity for HTLV-1 was detected during a blood donation screening assessed by ELISA and confirmed by Western blot analysis (WB HTLV 2.4, Genelabs Diag-nostics, Singapore) and by qualitative PCR of DNA extracted from blood cells. Tests for HIV and syphilis were negative. He denied a history of epilepsy, major psychiatric disorders,

traumatic brain injury, alcoholism, and drug addiction. Thyroid function and B12/folate were normal. Proviral load and cerebrospinal fluid analyses were not available. He had 14 years of formal education. As he reported memory and listening comprehension difficulties that had been interfering in his professional activities for about 1 year, he underwent hearing screening tests, central auditory processing (CAP), and electrophysiological assessments. Other possible causes of CI and neurological diseases were excluded by a normal magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. He had no other complaints and presented positive personality characteristics.

Audiometric thresholds and word recognition scores were within normal ranges. Middle ear impedance was normal, but the contralateral acoustic reflexes were absent. The CAP assessment consisted of behavioral and electrophysiological measures. Event-related auditory evoked potential (P300) response was obtained from an Fz-A1-A2 electrode array with 300 alternate tone bursts of 1,000 Hz and 2,000 Hz (rare), 0.9/s rate, 90 dB SPL, 1-to-30 Hz filter, 20/80 oddball paradigm, and a maximum 5 K Ω of electrode impedance. The behavioral auditory tests consisted of Staggered Spondaic Words (SSW), Synthetic Sentence Identification test with Ipsilateral Competing Message, Masking Level Difference, Pitch Pattern Sequence, Gaps-in-Noise (GIN), and Words-in-Noise tests. The tests were performed in a soundproof booth using a two-channel audiometer coupled to a media player and Telephonics® TDH-39 headphones.

Both behavioral and electrophysiological assessments showed abnormal responses. The results on SSW, SSI-MCI, and GIN tests were altered for a normal-hearing adult. The P300 wave was delayed as it was registered at 401.97 ms. As we found a normal peripheral hearing with an unexpected CAP alteration, the patient was subjected to otoneurological assessment and image examinations.

Galvanic vestibular-evoked myogenic potential (gVEMP)¹⁷ of the inferior limb was performed to test patient's postural

*Address correspondence to Denise Utsch-Gonçalves, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte 30130-100, Brazil. E-mail: deniseg@medicina.ufmg.br

reflex, and the result was altered, characterized by a latency delay of both short and middle wave peaks. The neurological examination was normal as well as the Osame's Motor Disability Score (OMDS).¹⁸ The screening for depression indicated normal mood.¹⁹ The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)²⁰ indicated normal cognitive skills. The MRI of the brain and the spine was normal. Despite the subclinical alterations found in behavioral CAP tests, P300, and gVEMP, the patient was classified as an HTLV-1-asymptomatic carrier according to the criteria for HAM diagnosis.¹

Two years later, the patient complained of executive memory worsening. We performed the same test battery formerly conducted. The peripheral hearing remained normal. The behavioral CAP tests showed the same previous alterations. Event-related auditory evoked potential and gVEMP results worsened when compared with those in 2016. The screening for depression was normal. Differently, the MoCA indicated a mild CI, and the neurological examination disclosed a Babinski sign. When asked about his motor and sensitive skills, the patient reported the onset of difficulty running and progressive lumbar pain. According to the literature, low back pain is a frequent early symptom of HAM manifestation.^{21,22} The OMDS changed to grade 1 (normal gait but runs slowly). The patient was reclassified as HAM based on the clinical criteria and exclusion of other disorders that could resemble HAM.¹ The initial and final assessment results are shown in Table 1.

DISCUSSION

Human t-cell lymphotropic virus-associated myelopathy affects mainly the lumbar spine and follows an upward impairment, although the entire neuroaxis can be compromised from the beginning.^{2,3,23} Later on, with the disease progression, the cerebral structures can be affected.^{9,13} Based on the present case, the subcortical and cortical involvement in HTLV-1 infection can precede the spinal cord involvement,

which, to date, has been scarcely noticed in the literature. Because HTLV-1 has been considered a neglected disease, and the treatment of HAM is palliative and symptom-centered,⁵ CAP deficits can be improved through auditory training associated with enhanced neuroplasticity and neuro-cognitive performance, thereby resulting in a better quality of life.²⁴

The initial gVEMP responses showed an unexpected subclinical functional spinal damage because the patient had been classified as an HTLV-1-asymptomatic carrier by that time.^{6,7} In the nervous system pattern of damage caused by HTLV-1, a progressive impairment of the motor spine occurs and lumbar pain has been linked to early stages of HAM manifestation.^{21,22} After 2 years, he progressed to neurological alterations compatible with HAM. A wide variation in the progression rates of HAM has been described.²⁵ Some infected individuals are classified as rapid progressors, which means evolving from asymptomatic status to advanced HAM in around 2 years.²³ The pattern of rapid progression has been observed in the present case, although the patient has not reached the advanced HAM stage. Currently, the progressive impairment of the motor spine in HAM precedes the CI; however, the cognitive tests have not been considered in the neurological evaluation of HTLV-1-asymptomatic infection.^{1,3,5,18}

Little is known about the CAP in HTLV-1-infected individuals, although CI is evident during HAM progression.^{14–16,26,27}

Poor performance in tasks of selective attention, auditory memory, and temporal processing pointed to functional deficits in the auditory pathway. Fukushima et al.²⁶ used P300 to show the occurrence of CI in HAM patients. They found a latency delay of the P300 wave in HAM patients when compared with normal controls. The same P300 alteration was found in the present case with HTLV-1-asymptomatic infection. Therefore, the cortex involvement may occur in parallel or before spinal cord involvement in HTLV-1 infection.¹⁵ In addition, absent acoustic reflexes corroborate that the central auditory nervous system had been affected.²⁸

TABLE 1

Patient's performance on central auditory processing, behavioral and electrophysiological tests, cognitive and motor screenings, and clinical status during the initial and the final assessments: results of a 2-year follow-up

		2016	2018	Reference
Spondaic Staggered Word (dichotic listening task) (%)	Left	90	90	³ 90
	Right	50*	55*	³ 90
Synthetic Sentence Identification (monotic listening task) (%)	Left	50*	60*	³ 70
	Right	90	90	³ 70
Words-in-Noise test (%)	Left	100	96	³ 70
	Right	96	92	³ 70
Pitch Pattern Sequence (temporal ordination task) (%)	–	96,6	93,3	³ 90
Gaps-in-Noise (temporal resolution task) (ms)	–	8*	8*	< 8
Masking Level Difference (binaural integration task) (n)	–	10	10	³ 10
Event-related auditory evoked potential (ms)	–	401.97*	404.35*	£ 380
Vestibular-evoked myogenic potential (ms)	Short	79.54*	80.80*	£ 64
	Middle	135.05*	138.35*	£ 125
Montreal Cognitive Assessment (n)	–	26	23*	³ 26
Osame's motor disability scale (n)	–	0 (normal)	1 (abnormal)*	–
Clinical status	–	Asymptomatic	Human t-cell lymphotropic virus-associated myelopathy*	–

* Altered result.

Causes other than HTLV-1 were considered for the alterations in behavioral tests and P300, but nothing was found. For example, the mood was normal as well as the brain MRI and the patient referred a very good level of schooling. De-pression and attention deficits can interfere in P300, but these diagnoses are not plausible for the present case because the patient reported a high performance in daily life and in pro-fessional and social activities along with no complaints related to depression. Therefore, these major confounding variables were most likely controlled. Thus, we consider that CAP def-icits and CI were related to subtle alterations in auditory pathways and subcortical and cortical areas caused by early and subclinical stages of HAM. The borderline score at MoCA in the first evaluation, associated with the altered P300, was an indication of a CI in progress, which was confirmed by the worsening of the patient's MoCA score 2 years later, characterizing a mild CI.²⁹ The normal periph-eral hearing was normal, and P300 and MoCA alterations have pointed to a CI that had occurred before the HAM diagnosis.

Along with the electrophysiological alteration, poor performance was observed in selective attention, integration, and temporal processing tasks. These auditory abilities are key in CAP and are directly related to cognitive functioning.³⁰ Both behavioral and electrophysiological results can be affected by aging, lower educational level, hearing loss, and mood status. None of these variables were present, and the P300 latency more than 400 ms, which was found, is certainly classified as a delayed latency for a 51-year-old person with normal peripheral hearing and with a high level of formal education.³¹

In the present case report, we have followed the progression from HTLV-1-asymptomatic status to HAM and have showed that the impairment of subcortical and cortical func-tion can be detected early in HTLV-1 neurological disease progression through an electrophysiological assessment. Although presented as a case report, this patient participates in an open cohort of HTLV-1-infected ex-blood donors who have been followed by the HTLV-1/2 Interdisciplinary Re-search Group (GIPH) since 1997.³² We believe that the di-agnosis of CI has been more frequent and detected earlier by the GIPH when compared with the literature because of the use of electrophysiological measures and screening for cognitive functions in the individuals with an HTLV-1-asymptomatic infection. Some of them, later on, have evolved to HAM.^{4,6-8,33} We consider that an HTLV-1-asymptomatic carrier that complains of any cognitive-related manifestations should undergo a battery of neuropsychological and electro-physiological tests to assess subclinical changes regardless of HAM diagnosis.

Received March 19, 2019. Accepted for publication October 20, 2019.

Published online December 12, 2019.

Acknowledgment: The American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) assisted with publication expenses.

Authors' addresses: Aline Rejane Rosa de Castro, Ludimila Labanca, and Denise Utsch-Gonçalves, Health Sciences, Infectious Diseases and Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brazil, E-mails: acaastro.rrc@gmail.com, ludlabanca@gmail.com, and deniseg@medicina.ufmg.br. Luciana Macedo de Resende, Health Sciences-Speech, Language, and Hearing Sciences, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brazil, E-mail: lmacedo.luciana@gmail.com.

REFERENCES

1. Castro-costa CMDE et al., 2006. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). *AIDS Res Hum Retroviruses* 22: 931-935.
2. Cervilla J, Cartier L, Garcí'a L, 2006. Brain and spinal cord mag-netic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus [article in Spanish]. *Rev Med Chil* 134: 1010-1018.
3. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M, 1986. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1: 1031-1032.
4. Romanelli LC, Caramelli P, Martins ML, Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Carneiro-Proietti AB, 2013. 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* 29: 1199-1202.
5. Tanajura D, Castro N, Oliveira P, Neto A, Muniz A, Carvalho NB, Orge G, Santos S, Glesby MJ, Carvalho EM, 2015. Neurological manifestations in human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected individuals without HTLV-1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis: a longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis* 61: 49-56.
6. Felipe L, Goncalves DU, Santos MAR, Proietti FA, Ribas JGR, Carneiro-Proietti AB, Lambertucci JR, 2008. Vestibular-evoked myogenic potential (VEMP) to evaluate cervical myelopathy in human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Spine (Phila Pa 1976)* 33: 1180-1184.
7. Felipe L, Kingma H, Lambertucci JR, Carneiro-Proietti AB, Goncalves DU, 2013. Testing the vestibular evoked myogenic potential (VEMP) to identify subclinical neurological alterations in different phases of human T-lymphotropic virus type 1 in-fection. *Spine J* 13: 397-401.
8. Labanca L, Starling ALB, de Sousa-Pereira SR, Romanelli LCF, de Freitas Carneiro-Proietti AB, Carvalho LN, Fernandes DR, Utsch Goncalves D, 2015. Electrophysiological analysis shows dizziness as the first symptom in human T cell lymphotropic virus type-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31: 649-654.
9. Schutze M, Romanelli LCF, Rosa DV, Carneiro-Proietti ABF, Nicolato R, Romano-Silva MA, Brammer M, de Miranda DM, 2017. Brain metabolism changes in patients infected with HTLV-1. *Front Mol Neurosci* 10: 52.
10. Champs APS, de Azeredo Passos VM, Carvalho G, Barreto SM, Meirelles C, Caramelli P, 2019. Cognitive impairment in HTLV-1-associated myelopathy, proviral load and inflammatory markers. *Int J Infect Dis* 84: 121-126.
11. Starling ALB et al., 2015. Immunological signature of the different clinical stages of the HTLV-1 infection: Establishing serum biomarkers for HTLV-1-associated disease morbidity. *Bio-markers* 20: 502-512.
12. Mattson DH, Mcfarlin DE, Mora C, Zaninovic V, 1987. Central-nervous-system lesions detected by magnetic resonance imaging in an HTLV-1 antibody positive symptomless individual. *Lancet* 2: 49.
13. Morgan DJ et al., 2007. Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not dis-criminate from HAM/TSP. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 1499-1504.
14. Silva MTT, Mattos P, Alfano A, Araujo AQC, 2003. Neuro-psychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1085-1089.
15. Gascon MRP, Casseb J, Smid J, Vidal JE, Fonseca LAM, Paiva A, Haziot MJ, Penalva de Oliveira AC, 2017. Cognitive impairment is frequent among symptomatic carriers of human T-cell lym-photropic virus type 1 (HTLV-1), regardless of their clinical status. *J Neurol Sci* 377: 185-189.
16. Raulino Goncalves L, Fernandes Barbosa LN, Machado Ribeiro Magalhaes P, Sampaio Rocha-Filho PA, 2017. Characteriza-tion of cognitive performance and evaluation of quality of life among patients with HTLV-1. *Clin Neurol Neurosurg* 160: 142-146.

17. Labanca L et al., 2018. Vestibular-evoked myogenic potential triggered by galvanic vestibular stimulation may reveal sub-clinical alterations in human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *PLoS One* 13: e0200536.
18. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, Osame M, 1995. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1: 50–61.
19. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP, 2012. Validation of the Brazilian Portuguese version of the beck depression inventory-II in a community sample. *Braz J Psychiatry* 34: 389–394.
20. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV, 2013. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry* 28: 34–40.
21. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme A-M, Cairampoma R, Vizcarra D, Cabada M, Narvarte G, De las Casas C, 2004. Clinical characteristics of patients in Peru with human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 39: 939–944.
22. Castro-Costa CM, Araujo Ade Q, Camara CC, Ferreira AS, Santos Tde JT, de Castro-Costa SB, Alcantara RN, Taylor GP, 2009. Pain in tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy patients. *Arq Neuropsiquiatr* 67: 866–870.
23. Sato T et al., 2018. Proposal of classification criteria for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis disease activity. *Front Microbiol* 9: 1651.
24. Anderson S, Jenkins K, 2015. Electrophysiologic assessment of auditory training benefits in older adults. *Semin Hear* 36: 250–262.
25. Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, Inoue E, Takata A, Yamano Y, 2016. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* 11: 69.
26. Fukushima T, Ikeda T, Uyama E, Uchino M, Okabe H, Ando M, 1994. Cognitive event-related potentials and brain magnetic resonance imaging in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). *J Neurol Sci* 126: 30–39.
27. Zorzi G, Mancuso R, Nardocci N, Farina L, Guerini FR, Ferrante P, 2010. Childhood-onset HAM/TSP with progressive cognitive impairment. *Neurol Sci* 31: 209–212.
28. Canale A, Albera R, Lacilla M, Canosa A, Albera A, Sacco F, Chio A, Calvo A, 2017. Acoustic reflex patterns in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274: 679–683.
29. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H, 2005. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53: 695–699.
30. Gates GA, Anderson ML, McCurry SM, Feeney MP, Larson EB, 2011. Central auditory dysfunction as a harbinger of alzheimer dementia. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 137: 390.
31. Polich J, 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118: 2128–2148.
32. Allain J-P, Stramer SL, Carneiro-Proietti ABF, Martins ML, Lopes da Silva SN, Ribeiro M, Proietti FA, Reesink HW, 2009. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 37: 71–77.
33. Matos Cunha LC, Tavares MC, Criollo CJT, Labanca L, Dos Santos Couto Paz CC, Martins HR, De Freitas carneiro-Proietti AB, Goncalves DU, 2013. Contribution of galvanic vestibular stimulation for the diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Clin Neurol* 9: 252–288.

6.2 Artigo 2 - COGNITIVE SCREENING IN HTLV-1–INFECTED PEOPLE USING A SELF-PERCEIVED MEMORY SCORE AND AUDITORY P300

Journal of NeuroVirology (2022) 28:123–132
<https://doi.org/10.1007/s13365-021-01044-1>



Cognitive screening in HTLV-1–infected people using a self-perceived memory score and auditory P300

Allne Rejane Rosa de Castro¹ · Ludimila Labanca^{1,2} · Luciana Macedo de Resende² · Marjore Rhalssa de Sousa¹ · Rafael Telxela Scoralick Dias¹ · Júlia Fonseca de Moraes Caporali¹ · Denise Utsch-Gonçalves^{1,2}

Received: 12 July 2021 / Revised: 21 November 2021 / Accepted: 9 December 2021 / Published online: 15 February 2022
 © Journal of NeuroVirology, Inc. 2022

Abstract

The HTLV-1–associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is the most common neurological manifestation associated with human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) infection. Although cognitive impairment has been highlighted in the spectrum of HTLV-1 neurological manifestations, it may go unnoticed in those who do not spontaneously report it. We aimed at evaluating the applicability of a self-perceived memory score (SMS) and the cognitive event-related potential (P300) for early detection of cognitive impairment in HTLV-1–infected people. The SMS was measured by a 0–10 point numeric scale combined with a sad–happy face rating scale. The higher the number, the better was the SMS. The P300 was obtained through an oddball paradigm with a mental counting task. The participants were 15 (21.4%) individuals with HAM/TSP, 20 (28.6%) HTLV-1 asymptomatic carriers, and 35 (50%) seronegative controls. We found that SMS ($p < 0.001$) and P300 latency ($p < 0.001$) got progressively worse from the seronegative controls to the asymptomatic carriers and then to the HAM/TSP. The results that indicated cognitive impairment were SMS < 7.2 points and P300 latency > 369.0 ms. The HAM/TSP group showed the highest prevalence of altered P300 (80%) and SMS (87%). Interestingly, the asymptomatic group also presented significantly higher prevalence of altered SMS (60%) and P300 (35%) when compared to controls ($< 10%$). The frequency of cognitive impairment was 16 times higher in the HTLV-1 asymptomatic group and 69 times higher in the HAM/TSP group when compared to controls. The use of SMS in the medical consultation was a useful and easy-to-apply method to screen HTLV-1–infected subjects for everyday memory complaints.

Keywords HTLV-1 · HAM/TSP · Cognitive impairment · Memory · Visual analog scale · Event-related potentials-P300

Introduction

The first descriptions of the neurological disease associated with HTLV-1 infections were based on the motor function assessed by mobility and strength disability (Osame et al. 1986; Osame 1990; Nakagawa et al. 1995). The HTLV-1–associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a chronic, slow-progressing neurological inflammatory disease

that affects approximately 4% of the infected individuals (Romanelli et al. 2013; Tanajura et al. 2015). However, the prevalence of neurological disorders that do not meet the criteria for definite HAM/TSP, such as urinary disorders, sexual dysfunction, and skin lesions, can occur in around 30% of those individuals classified as HTLV-1 asymptomatic carriers (Tanajura et al. 2015; Carneiro-Proietti et al. 2002; Nobre et al. 2007). In fact, non-medullary symptoms have been neglected in the HTLV-1 infection (Martin et al. 2010).

Recent evidences have showed that HTLV-1 is related to a complex of neurological manifestations that are not limited to the clinical spectrum of HAM/TSP, affecting all the segments of the central nervous system to a greater or lesser extent (Romanelli et al. 2013, 2018; de Moraes Caporali et al. 2016; Schütze et al. 2017; Silva et al. 2020; de Castro et al. 2020; Champs et al. 2013; 2019; Felipe et al. 2008, 2013; Labanca et al. 2015, 2018). In this context, cognitive impairment has been reported as one of the manifestations

✉ Denise Utsch-Gonçalves
 deniseg@medicina.ufmg.br

¹ Graduate Program of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

² Graduate Program of Speech, Language, and Hearing Sciences, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190, sala 199, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP 30110130, Brazil

of the HTLV-1 infection (de Castro et al. 2020; Champs et al. 2019; Fukushima et al. 1994; Gascón et al. 2017, 2019; Goncalves et al. 2017; Silva et al. 2003; Zorzi et al. 2010). On the other hand, HAM/TSP remains as the most important neurological disease associated with HTLV-1 (Castro-Costa et al. 2006). Therefore, cognitive impairment can be underdiagnosed and may go unnoticed in those individuals who do not spontaneously report a decline in cognitive functions (Roberts et al. 2009).

Memory difficulties are present in HTLV-1 infection at different stages of the neurological disease, and the worsening in the performance of daily tasks, together with electrophysiological changes, can be an early sign of cognitive impairment when the individual is in the stage of asymptomatic infection (de Castro et al. 2020; Champs et al. 2013; Gascón et al. 2017, 2019; Araujo and Silva 2006; Mendes et al. 2014).

The working memory reflects the capacity of retaining crucial information for immediate processing and use. It is important for everyday tasks, for everyday reasoning, and decision-making processes (Baddeley 2003). The working memory difficulties have been reported as a sign of cognitive impairment associated with HTLV-1 infection at different stages of this neurological disease (Champs et al. 2013; Gascón et al. 2017, 2019; Araujo and Silva 2006; Mendes et al. 2014). Recently, it has been suggested, based on a complete neuropsychological exam battery, that memory dysfunction in the HTLV-1 neurological spectrum may occur between the asymptomatic and the HAM/TSP stages (Gascón et al. 2019) and it could be related to a neurological impairment caused by subcortical and cortical white matter lesions (Araujo and Silva 2006; Osame et al. 1987). The worsening in memory functioning, along with electrophysiological alterations, may be an early sign of cognitive impairment in HTLV-1 asymptomatic infection (de Castro et al. 2020). Therefore, a challenge in the diagnosis and clinical management of this population is to differentiate the true asymptomatic infection from the “non-HAM/TSP” neurological signs since the clinical phenotype of HTLV-1 neurological manifestations appears to be wide and underdiagnosed.

Event-related potentials (ERPs) are the brain's response to specific sensory or cognitive events. The auditory P300 ERP is commonly elicited through an oddball task and consists of neural activity originating from presumably the prefrontal cortex, the temporoparietal junction, the primary auditory cortex, and possibly more sources (Friedman 2003). The P300 ERP has been associated with the stimulus-driven frontal attention mechanisms during task processing and working memory (Donchin and Coles 1988; Polich 2007). P300 has a relatively large size wave in comparison to the other components of the ERPs, which makes it easier to detect, so that it has been used to test early cognitive impairment in the clinical practice (Diniz et al. 2016; Tokic et al. 2016; Fath-Elbab et al. 2018; López-Góngora et al. 2015).

One study evaluated patients with HAM/TSP and controls using different evoked potentials, including P300, and found that P300 latency was significantly increased in the HAM/TSP group when compared to the healthy controls. Delayed P300 response in the HAM/TSP group was associated with a higher prevalence of cognitive impairment that was detected by cognitive screening and image exams (Fukushima et al. 1994).

Another electrophysiological test that has been used to improve the diagnostic accuracy in HTLV-1 neurological manifestation is the vestibular evoked myogenic potential (VEMP) (Silva et al. 2020; Felipe et al. 2013; Labanca et al. 2015, 2018; Caporali et al. 2018). VEMP was able to assess the extent of neurological impairment in HTLV-1 infection and to detect mesencephalic alteration in 70.1% of the HAM/TSP patients and in 11.5% of the asymptomatic carriers (Silva et al. 2020). In fact, recent publications have called attention to global cognitive impairment and executive dysfunction as long-term clinical manifestations linked to a persistent inflammatory activity in the central nervous system that usually occurs in this disease (Champs et al. 2019).

The memory complaint, especially for everyday tasks and situations, is frequent in individuals with some degree of cognitive impairment. Although some studies have refuted the association between self-reported measures and the diagnosis of cognitive impairment (Pearman et al. 2014; Purser et al. 2006), the presence of subjective memory complaints has been systematically used as a starting point for a more detailed investigation of possible cognitive changes (Gifford et al. 2015; van Harten et al. 2018; Studart and Nitrini 2016; Tales et al. 2015). The self-report of a subjective cognitive decline has been accepted to have a predictive value for mild cognitive impairment and it has been seen in the earliest stages of Alzheimer's disease (van Harten et al. 2018; Studart and Nitrini 2016; Tales et al. 2015; Torrens-Burton et al. 2017). The visual scales, either presenting numbers, figures, or both, have been used to test the self-perception of cognitive impairment (Torrens-Burton et al. 2017; Aji and Lerner 2017). These scales are easy to apply during medical consultation and could be included in the HTLV-1 neurological exam battery.

The objective of the present study was to evaluate the applicability of a self-perceived memory score and P300 for the early detection of cognitive impairment in HTLV-1-infected people going from the stage of an asymptomatic carrier to the definite HAM/TSP.

Methods

This cross-sectional comparative study was conducted with HTLV-1-infected people (asymptomatic carriers and HAM/TSP) and seronegative controls. The participants

were questioned about their self-perceived memory score (SMS) and then were tested for the P300 ERP.

Participants

The participants were recruited from an open cohort of HTLV-1-infected ex-blood donors and healthy blood donors (controls) that have been followed by the Brazilian HTLV Interdisciplinary Research Group (GIPH) since 1997 (Allain et al. 2009). The seropositivity for HTLV-1 was tested by ELISA screening and confirmed by Western blot analysis (WB HTLV 2.4, Genelabs Diagnostics, Singapore) and by qualitative PCR of DNA extracted from blood cells (Andrade et al. 2010).

In the GIPH HTLV open cohort, participants undergo a clinical interview and a structured neurological examination with a neurologist at baseline repeated every 2 years. In 2007, after 10 years of follow-up, the cohort comprised 570 blood donors, including 333 (58.4%) HTLV-1/2 seropositive, 237 (41.6%) indeterminate, 97 seropositive or sero-indeterminate relatives, 166 seronegative blood donors (controls), and 160 patients with HAM/TSP, who were also followed in Sarah hospital, a reference hospital for neurological rehabilitation (Allain et al. 2009). The incidence density of HAM/TSP in this cohort from 1997 to 2011 was 5.3 cases per 1000 HTLV-1 seropositive cases per year (Romanelli et al. 2013).

The selected participants for the present study included 133 individuals who have been regularly followed by GIPH and were classified as either HTLV-1 asymptomatic carriers or HAM/TSP. The relatives of these participants were excluded. Regarding the final selection, one participant was not contacted due to address and phone number change, and seven refused to participate due to logistic reasons. Over-all, 125 individuals were contacted and 55 were excluded because of the following reasons: 36 HTLV-1-infected persons referred some neurological symptom, but they did not meet the criteria for definite HAM/TSP in the neurological examination; 2 had HIV co-infection; 2 had syphilis co-infection; 8 presented hearing loss at the basic audiological evaluation, preventing them from being tested for P300 ERP (World Health Organization 1991); 4 had uncontrolled diabetes mellitus; and 3 had depression complaints and scores above five at the 15-item Geriatric Depression Scale (Castelo et al. 2010; Almeida and Almeida 1999).

The final selected participants consisted of 15 (21.4%) with definite HAM/TSP, 20 (28.6%) HTLV-1 asymptomatic carriers (AC), and 35 (50%) HTLV-1 seronegative controls. The classification of neurological status had been previously defined by physical and neurological exam in the last visit as part of the GIPH cohort follow-up and was reconfirmed in the entrance in the present study (Castro-Costa et al. 2006). These 70 participants have signed an

informed consent form. The study was approved by the Ethics Committee from the academic institution, number CAAE: 92,928,518.3.0000.5149, and was conducted according to the World Medical Association Code of Ethics (Declaration of Helsinki).

Self-perceived memory score – SMS

To decide on the appropriate scaling method, we applied a pilot test in five respondents using a 5-point item Likert scale, and a central trend bias in the responses was detected. So, a Likert-style 11-point item scale was used in others to increase reliability (Taherdoost 2019). We adapted the use of visual pain scales to measure the self-perception of memory loss, resulting in the self-perception memory score – SMS. The participants were instructed to score their memory for everyday tasks and situations with a grade from zero to 10, with zero being the worst grade and 10 being the best grade. This numerical scale was combined with a sad–happy face rating scale to facilitate the self-perception assessment since the respondents presented low schooling. During the medical consultation, the examiner asked the following question: “From zero to ten, which grade do you give to your memory in everyday tasks and situations?” and then the analog scale was presented together with the sad–happy face scales on a sheet of paper to make the options clearer (Fig. 1).

Electrophysiological assessment of cognitive function – P300

The objective assessment of the cognitive function was performed through the P300 ERP using the single-channel MASBE/ActPlus system (Contronica Ltda., Pelotas, Brazil) to generate the auditory stimulus and capture the electrophysiological response. The participant was accommodated in a reclining chair and the skin was cleaned with abrasive paste before positioning the electrodes. An electrolytic paste was used for better conductivity of the electric current. The positioning of the electrodes followed the pattern of the international electrode 10–20 system with the active electrode being fixed in the midline frontal (Fz); the negative electrodes were fixed in the lobes of the right (A1) and left (A2) ears; and the earth electrode was fixed on the forehead (Fp1) (American Encephalographic Society 1994). Commonly, the active electrode is fixed in the mid-parietal

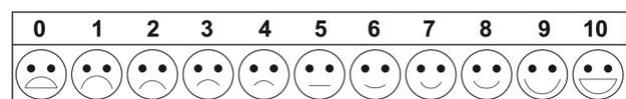


Fig. 1 Visual analog scale combined with sad–happy faces rating scale used for self-perceived memory score measurement

line (Pz) which is better for detecting the P300 electrophysiological wave; however, in the case of HTLV-1 cognitive assessment, previous studies considered the placement of the electrode in the Fz position, which is more specific to detect HTLV-1 cognitive changes (Schütze et al. 2017; Fukushima et al. 1994). The electrodes were connected to the preamplifier and the impedance was checked, with the maximum accepted impedance being 3 k Ω and the difference between electrodes should not exceed 1 k Ω . Silver electrodes were used in all the sites.

Auditory stimuli were presented using TDH-39 headphones. A tone burst with the binaural presentation was used, with the frequencies of 1000 Hz as the frequent stimulus and 2000 Hz as the rare stimulus. The intensity presented was 90 dBHL. For each exam, 300 stimuli were presented, 80% frequent and 20% rare. The presentation rate was 0.8 stimuli per second and the individuals were instructed to identify and count the rare stimuli in silence. Before starting the exam, the stimuli were presented so that the participants became used to the test. The initial tracing amplitude was 5 μ V; the 1 Hz high-pass filter, 20 Hz low-pass filter, and 60 Hz filter were used. The temporal window was 750 ms, and the electroencephalogram was enlarged 50,000 times. The procedure was repeated once more to guarantee the replication of the electrophysiological wave. Participants were instructed to react to the rare (infrequent) stimuli by mental counting.

The first positive peak after 250 ms was considered as the P300 response. P300 latency values (milliseconds) and amplitudes (microvolts) were measured at this peak (McPherson 1996). The acquisition of the P300 was performed by an expert in the electrophysiological evaluation and the waves were analyzed by two different specialists in a blind analysis process to control inter-observer agreement. Figure 2 shows a sample of P300 waveforms for each group.

A, resultant waveform; *Ra*, rare (infrequent) auditory stimulus; *Fr*, frequent auditory stimulus. The auditory evoked long latency potentials, denominated N1-P2-N2 complex and that precedes the P300 wave, were marked for each waveform record.

Statistics

Electrophysiological and self-perception responses were transformed into descriptive frequencies. They were compared and analyzed using the SPSS statistical package version 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). The continuous variables that presented non-normal distribution (Kolmogorov–Smirnov; $p < 0.200$) were analyzed using the non-parametric Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests. Those with a normal distribution (Kolmogorov–Smirnov; $p \geq 0.200$) were compared by one-way ANOVA and Student's-*t* tests. Categorical variables were analyzed using

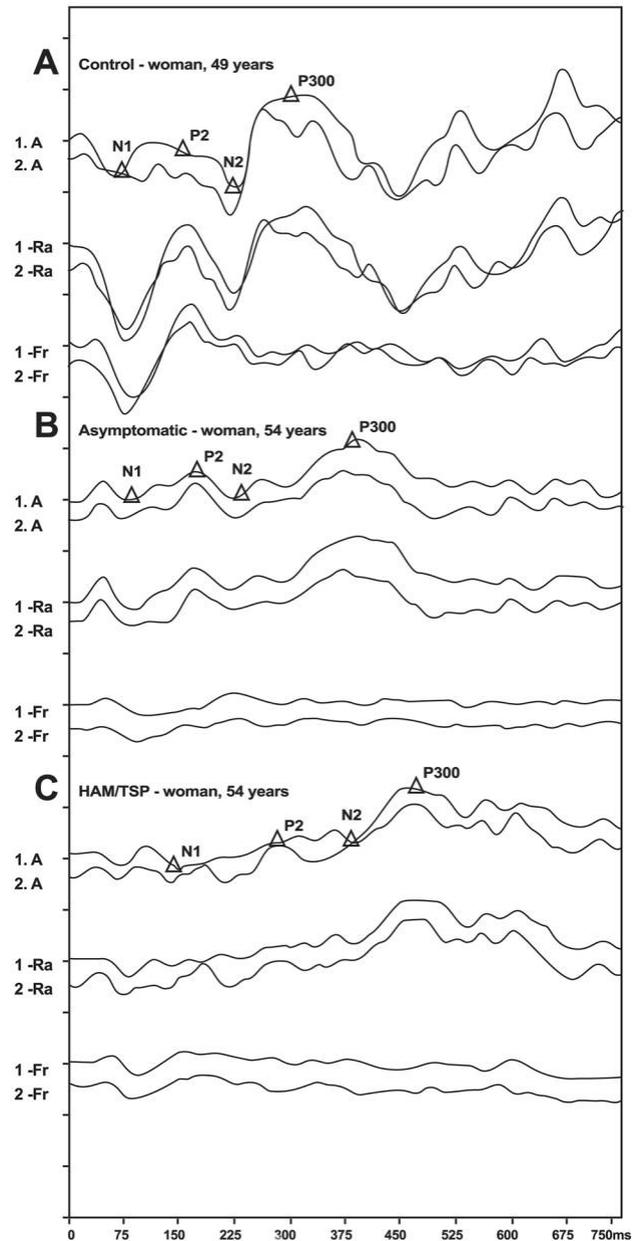


Fig. 2 P300 waveforms to represent the profiles of the control (A), asymptomatic (B), and HAM/TSP (C) groups

the Chi-square and Fisher's exact tests. The results were presented using frequencies (percentages), means \pm standard deviation, and medians (interquartile). The inter-rater agreement of the P300 latency value was assessed by an intraclass correlation (ICC) analysis that was considered acceptable if greater than 0.75 (Koo and Li 2016). The variables SMS and P300 latency were categorized aiming at their use in clinical practice. The statistical significance adopted was 5% ($p < 0.05$) (Riffenburgh 2006).

Results

Demographic characteristics

The characteristics of each group regarding age, sex, years of education, SMS, P300 latency, and P300 amplitude are shown in Table 1. The groups were comparable in sex (Fisher's exact test, $p = 0.139$), age (one-way ANOVA, $p = 0.487$), and years of education (Kruskal–Wallis, $p = 0.274$). The female sex predominated among the HTLV-1–infected participants ($n = 40$; 66.7%), representing the GIPH demographic characteristic which is in accordance with the worldwide higher prevalence of HAM/TSP in women (Romanelli et al. 2013).

Inter-rater agreement of the P300 analysis— intraclass correlation coefficient (ICC)

Concerning the P300 measurement errors and variability, the inter-rater agreement analysis showed an intraclass

correlation coefficient $ICC = 0.878$ (95% confidence interval = 0.758–0.941), indicating a “good” to “excellent” reliability of the P300 response measurement (Koo and Li 2016).

Between group comparisons

The comparison of means among HAM/TSP, asymptomatic, and control groups has shown an association between the worsening in the neurological status and a lower SMS grade (one-way ANOVA, $p < 0.001$) together with shorter P300 amplitude (one-way ANOVA; $p = 0.001$) and prolongation in P300 latency (one-way ANOVA; $p < 0.001$) (Table 1).

The age ($p = 0.477$), sex ($p = 0.974$), and years of education ($p = 0.581$) showed no significant correlation to the variation in the SMS results $p = 0.223$; $R = 0.216$). The lack of significant correlation was found for the influence of age ($p = 0.140$), sex ($p = 0.503$), and years of education ($p = 0.311$) on the P300 latency variation between groups ($p = 0.245$; $R = 0.211$) (Table 1). These findings indicate that the neurological status, and not the characteristics of

Table 1 Descriptive and comparative analysis of age, sex, years of education, self-perceived memory score (SMS), P300 latency, and P300 amplitude results among HAM/TSP, asymptomatic, and control groups

Variables		HAM/TSP ($N = 15$)	Asymptomatic ($N = 20$)	Control ($N = 35$)	p -value	Comparison groups	p -value
Age (years)		57.9 ± 4.7	54.7 ± 7.6	52.8 ± 8.6	0.108 ^a	Control × AC Control × HAM AC × HAM	0.421 ^d 0.059 ^d 0.163 ^d
Sex	Female	11 (73)	11 (55)	20 (57)	0.487 ^b	Control × AC Control × HAM AC × HAM	0.593 ^b 0.351 ^b 0.312 ^b
	Male	4 (27)	9 (45)	15 (43)			
Years of education		7 [5/7]	8 [8/11]	9 [6/9]	0.274 ^c	Control × AC Control × HAM AC × HAM	0.608 ^c 0.218 ^c 0.122 ^c
SMS (number from 0 to 10)		5.9 ± 1.3	7.0 ± 1.3	8.43 ± 0.6	<0.001 ^a	Control × AC Control × HAM AC × HAM	<0.001 ^d <0.001 ^d 0.019 ^d
P300 latency (milliseconds)		394.5 ± 45.1	357.3 ± 47.0	327.4 ± 20.8	<0.001 ^a	Control × AC Control × HAM AC × HAM	0.002 ^d <0.001 ^d 0.024 ^d
P300 amplitude (microvolts)		5.1 ± 2.77	4.1 ± 1.8	7.1 ± 3.5	0.001 ^a	Control × AC Control × HAM AC × HAM	0.001 ^d 0.054 ^d 0.185 ^d

N number of participants, HAM/TSP HTLV-1–associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, SMS self-perceived memory score; mean \pm standard deviation for continuous variables with normal distribution; median [1st quartile/3rd quartile] for continuous variables with asymmetric distribution; absolute number (percentage) for categorical variables

^aOne-way ANOVA test

^bFisher's exact test

^cKruskal–Wallis test

^dStudent's- t test

^eMann–Whitney test; **bold mark**, statistically significant result ($p < 0.05$)

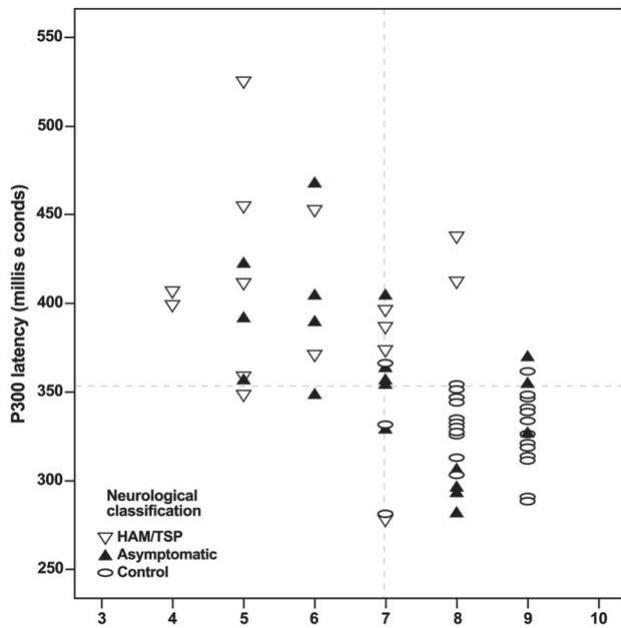


Fig. 3 Scatter graph showing self-perceived memory score and P300 latency dichotomized as normal and altered results

each participant, could explain the progressively worse results in SMS and P300 latency when comparing the control, the asymptomatic, and the HAM/TSP groups.

Progressively worse results

The comparison of means showed that SMS and P300 latency were progressively worse from the asymptomatic to the HAM/TSP groups. The P300 mean latency in the asymptomatic group was between the values found in the HAM/TSP group and the controls, suggesting a progressive P300 latency prolongation that began in the clinical asymptomatic phase of the HTLV-1 infection. The P300 amplitude was not

significantly different between the control and the HAM/TSP groups, and between the asymptomatic and the HAM/TSP groups (Table 1). Thus, the amplitude was not an accurate parameter to differentiate normal from altered cognitive function in this scenario.

Cognitive impairment in HAM/TSP, HTLV-1 asymptomatic carriers, and controls

The results of P300 latency and SMS were dichotomized into normal and altered considering the control group mean ± 2 standard deviations for SMS and P300 latency. Thus, SMS below 7.23 points and P300 latency above 369 ms were considered altered. Figure 3 shows the scatter graphic distribution of participants for P300 latency and SMS according to normal and altered results in both tests.

N, number of participants; *HAM/TSP*, HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. The dashed line at the scattered graph represents the normality for P300 latency (horizontal) and self-perceived memory score (vertical). The marks that are located in the upper left square using the crossed dashed lines reference represent the cases with cognitive impairment in the sample.

HAM/TSP cases were concentrated around the area of altered results for both SMS and P300 while the asymptomatic cases were spread on both normal and altered areas; the control cases were concentrated around the area of normal results for both SMS and P300. Table 2 shows the comparative analysis of categorical results. HAM/TSP group showed the highest prevalence of altered results (87%). Interestingly, the asymptomatic carriers also presented a higher prevalence of altered SMS (60%) and P300 (35%) compared to the healthy controls (< 10%). The comparative analysis of the SMS results showed that the frequency of cognitive impairment was 16 times higher in the asymptomatic group and 69 times higher in the HAM/TSP group when compared to the controls (Table 2).

Table 2 Comparison of normal and altered cognitive function defined by self-perceived memory score and P300

Variables		HAM/TSP (<i>N</i> = 15)	AC (<i>N</i> = 20)	Control (<i>N</i> = 35)	Comparison groups	<i>p</i> -value	<i>OR</i>	<i>CI</i>
SMS	Normal	2 (13)	8 (40)	32 (91)	Control × AC	<0.001 ^a	16.0	3.6–70.5
					Control × HAM	<0.001 ^a	69.3	10.3–464.4
	Altered (< 7.23 points)	13 (87)	12 (60)	2 (9)	AC × HAM	0.098 ^a	4.3	0.76–24.6
P300 Latency	Normal	3 (20)	13 (65)	35 (100)	Control × AC	0.008 ^a	19.4	2.2–173.1
					Control × HAM	<0.001 ^a	144	13.6–1518.4
	Altered (>369 ms)	12 (80)	7 (35)	0 (0)	AC × HAM	0.012 ^a	7.4	1.5–35.5

N number of participants, *HAM/TSP* HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, *AC* HTLV-1 asymptomatic carriers, *OR* odds ratio, *CI* confidence interval, *ms* milliseconds, *SMS* self-perceived memory score; absolute number (percentage) for categorical variables

^aFisher's exact test (*p* < 0.05)

Discussion

The main contribution of the present study was to show that the self-perceived memory score together with the P300 was able to detect cognitive impairment in the HTLV-1-infected individual classified as asymptomatic, and this alteration was more frequent than in the healthy controls. Many screening tests for cognitive impairment are available. The assessment of cognitive deficit includes testing various skills and memory processes, and an early detection depends on the use of instruments with adequate sensitivity and specificity. (Nasreddine et al. 2005 ; Bidelman et al. 2017; Parra et al. 2012). However, these screening methods are time-consuming.

P300 is an electrophysiological test that shows cortical activation in face of an auditory task associated with attention and memory processes, and thus is a valid method for the evaluation of cognitive impairment (Polich 2007; Picton 1992). It is not time-consuming, and it is easy to apply.

The cognitive processing can be influenced by aging, sex, years of education, and depressive symptoms, which were factors that we have controlled for the interpretation of the P300 as an indicator of cognitive deterioration in the present study (Table 1) (Pavarini et al. 2018; Pedroso et al. 2021; Jiang et al. 2015). A P300 latency delay was observed in the HTLV-1-asymptomatic carriers and in HAM/TSP, showing a parallel and progressive worsening of the neurological disease and memory dysfunction when compared to healthy controls. We considered the use of a visual scale to screen memory dysfunction together with a 0–10 analog score (Gorrall et al. 2016). An 11-point item scale was preferred to a 5-point item scale because rating scales with more options better express the feeling adequacy and a more accurate rating is obtained from respondents (Preston and Colman 2000). The 11-point item scale is highly correlated with the visual analog scale, and we use the association of both as a strategy to reinforce the respondents' understanding (Larroy 2002). Despite the limitation of focusing on defined aspects of cognitive skills, SMS assessed through sad–happy face and numeric analog scales was useful for screening cognitive dysfunction, since the population who was considered asymptomatic but who had reported an SMS < 7.23 presented a predominance of P300 > 369 ms, which was considered an altered P300 based on the average P300 result of the seronegative control group and of the HAM/TSP group evaluated herein (Table 2). P300 is an objective test of attention and working memory. (Parra et al. 2012; Gironell et al. 2005; Bennys et al. 2007; Saliasi et al. 2013).

Deficits in memory and selective attention were described in the HTLV-1 infection and are closely linked to auditory processing (Gascón et al. 2019; Silva et al. 2003; Magnie et al. 2007). The alteration in the auditory processing

represents a higher risk of cognitive impairment. In fact, the P300 alteration has already been reported for the early detection of cognitive impairment due to an HTLV-1 infection (de Castro et al. 2020; Fukushima et al. 1994). Fukushima and colleagues used P300 in conjunction with imaging exams to detect cognitive impairment in individuals with HAM/TSP (Fukushima et al. 1994). They found that, compared to healthy controls, HAM/TSP individuals have presented an evident P300 latency delay. There was no correlation between magnetic resonance imaging and P300. However, individuals with HAM/TSP had white matter lesions and atrophy in the cortical and subcortical areas, especially in the frontoparietal region. Our study corroborates P300 as a complementary diagnostic tool for cognitive impairment in the HTLV-1-infected population and additionally it expanded the analysis when we evaluated the HTLV-1 asymptomatic carriers and found that an altered P300 was correlated to the HTLV-1 neurological spectrum, going from the asymptomatic status to HAM/TSP and to the self-perception of memory dysfunction. The P300 latency was more prolonged in the HAM/TSP group when compared to the asymptomatic carriers, who in turn had worse results than healthy controls (Table 1 and Fig. 3). Therefore, the worse the P300 latency, the worse the neurological status was something which confirms that cognitive damage is part of the HTLV-1 neurological disease (Gascón et al. 2017; Goncalves et al. 2017; Silva et al. 2003). Several studies have shown that the neurological manifestations related to HTLV-1 are frequent even at the asymptomatic stage (Tanajura et al. 2015; de Castro et al. 2020; Gascón et al. 2017, 2019; Goncalves et al. 2017; Silva et al. 2003; Starling et al. 2015). The involvement of the spinal cord has been the target in the neurological assessment of HTLV-1-infected patients for decades and cognitive screening is not routinely performed. However, cognitive impairment is part of the HTLV-1 neurological spectrum of damage (Tanajura et al. 2015; Gascón et al. 2017, 2019). In the present study, we found that 35% of the HTLV-1 asymptomatic carriers presented a delay in the P300 latency compared to the controls. This result confirms the broad subclinical impairment which is part of the neurological pathophysiology of HTLV-1 disclosed by the neurophysiological tests (Silva et al. 2011; de Castro et al. 2020; Labanca et al. 2018; dos Santos et al. 2015).

The small sample size may have limited the accuracy of some results. The statistical difference in relation to an altered SMS was not found in the comparison between the HTLV-1 asymptomatic and HAM/TSP groups ($p = 0.098$, Table 2). In contrast, the statistical difference in relation to an altered P300 was found in favor of more altered results in the HAM/TSP group ($p = 0.012$, Table 2). Possibly, there was an overvaluation of the HTLV-1 asymptomatic carriers about their cognitive dysfunction. Another possibility was that a lack of

difference in altered SMS between groups was due to a biased type II error related to the small sample size. In any case, the proposed screening test, which is easy to understand and quick to perform, was able to screen all possible affected people. A limitation of the present study in terms of cognitive assessment was the lack of a battery of neuropsychological tests to evaluate memory dysfunction. The reason was that a full battery of neuropsychological tests for memory and attention is time consuming and tiring. Frailty is a characteristic of the HAM/TSP population, and our intention was to focus on a specific cognitive ability. P300 can be an electrophysiological measure of memory impairment in HTLV-1-infected people because this test is effective to detect dysfunction in the working memory and selective attention, which are the most commonly affected cognitive abilities in the HTLV-1 infection (de Castro et al. 2020; Champs et al. 2019; Gascón et al. 2017, 2019; Silva et al. 2003). It is not comparable, for example, to the Mini-Mental State Examination, which has been widely used to assess cognitive function in the elderly and includes several cognitive abilities such as orientation, attention, memory, language, and visual-spatial skills that were not considered in the present study.

Conclusion

The HTLV-1 asymptomatic carrier may have a subclinical cognitive impairment. The use of a 0–10 numeric scale associated with a sad–happy face visual scale as a measure of the self-perceived memory score in the medical consultation of people living with HTLV-1 can drive the attention to the non-medullary neurological symptoms.

Abbreviations HTLV-1: Human T-lymphotropic virus type 1; HAM/TSP: HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; GIPH: Interdisciplinary HTLV Research Group; SMS: Self-perceived memory score; AUC: Area under the curve; ERP: Event-related potential; VEMP: Vestibular evoked myogenic potential; AC: HTLV-1 asymptomatic carrier; dBHL: Decibels hearing level; ms: Millisecond; ICC: Intraclass correlation

Author contribution DU-G, LMR, and ARRC conceived the study. DU-G, LMR, LL, and ARRC contributed to the design and implementation of the research. ARRC, LL, RTSD, and MRS performed the assessments and collected the data. ARRC and JFMC processed the data and performed the analysis. ARRC designed the figures. ARRC, JFMC, and DU-G contributed to the analysis of the results and to the writing of the manuscript. ARRC and DU-G drafted the manuscript, and DU-G and LMR supervised the project. All authors contributed to and approved the manuscript.

Funding The Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPQ/UFMG)—<https://www.ufmg.br/prpq/>, the funders, had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials The data bank is available as supplementary material.

Declarations

Ethics approval This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, Brazil, under the number CAAE 92928518.3.0000.5149, and has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Consent to participate The participants gave their written consent of participation.

Consent for publication The participants gave their written consent of publication of the present data.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

- Aji BM, Larner AJ (2017) Screening for dementia: single yes/no question or Likert scale? *Clin Med* 17:93–94
- Allain J-P, Stramer SL, Carneiro-Proietti ABF, Martins ML, da Silva SNL, Ribeiro M et al (2009) Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 37:71–77
- Almeida OP, Almeida SA (1999) Reliability of the Brazilian version of the geriatric depression scale (GDS) short form. *Arq Neuropsiquiatr* 57:421–426
- American Encephalographic Society (1994) Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 11:111–113
- Andrade RG, Ribeiro MA, Namen-Lopes MSS, Silva SMN, Basques FV, Ribas JG et al (2010) Evaluation of the use of real-time PCR for human T cell lymphotropic virus 1 and 2 as a confirmatory test in screening for blood donors. *Rev Soc Bras Med Trop* 43:111–115
- Araujo AQ, Silva MTT (2006) The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol* 5:1068–1076
- Baddeley A (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4:829–839
- Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G (2007) Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Neurophysiol* 24:405–412
- Bidelman GM, Lowther JE, Tak SH, Alain C (2017) Mild cognitive impairment is characterized by deficient brainstem and cortical representations of speech. *J Neurosci* 37:3610–3620
- Caporali JFDM, Labanca L, Florentino KR, Souza BO, Gonçalves DU (2018) Intrarater and interrater agreement and reliability of vestibular evoked myogenic potential triggered by galvanic vestibular stimulation (galvanic-VEMP) for HTLV-1 associated myelopathy testing. *PLoS One* 13:e0204449
- Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho OA et al (2002) Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-1/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 35:499–508
- Castelo MS, Coelho-Filho JM, Carvalho AF, Lima JWO, Noletto JCS, Ribeiro KG et al (2010) Validity of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) among primary care patients. *Int Psychogeriatrics* 22:119–123

- Castro-Costa CMDE, Araújo AQC, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, Silva ELMDA et al (2006) Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *AIDS Res Hum Retroviruses* 22:931–935
- Champs APS, Passos VMDA, Barreto SM, Caramelli P, de Melo CM, Carvalho G et al (2013) Encephalomyelopathy associated with HTLV-1: a primary disease or coexisting with multiple sclerosis? *Dement Neuropsychol*. 7:439–443
- de Castro ARR, Labanca L, de Resende LM, Utsch-Gonçalves D (2020) Case report: Cognitive impairment without clinical spinal disease may be the first sign of HTLV-1 neurological alteration. *Am J Trop Med Hyg* 102:366–369
- de Moraes Caporali JF, Gonçalves DU, Labanca L, de Oliveira LD, de Melo Trindade GV, de Almeida PT et al (2016) Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) triggered by galvanic ves-tibular stimulation (GVS): a promising tool to assess spinal cord function in schistosomal myeloradiculopathy. *PLoS Negl Trop Dis* 10:e0004672
- Diniz JTCP, Tupinambas U, Labanca L, Barbara SM, Souza O, Gonçalves DU (2016) The cognitive impairment of elderly living with human immunodeficiency virus (HIV): a cross-sectional study about the role of viral neurotoxicity. *J Neuroinfectious Dis* 7:224
- Donchin E, Coles MGH (1988) Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 11:357–374
- dos Santos TS, Mancini PC, Sancio LP, Castro AR, Labanca L, de Resende LM (2015) Achados da avaliação comportamental e eletrofisiológica do processamento auditivo. *Audiol - Commun Res* 20:225–232
- Fath-Elbab HK, Ahmed E, Mansour DF, Soliman WT (2018) Event-related evoked potential versus clinical tests in assessment of sub-clinical cognitive impairment in chronic hepatitis C virus. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 54:35
- Felipe L, Goncalves DU, Santos MAR, Proietti FA, Ribas JGR, Carneiro-Proietti AB et al (2008) Vestibular-evoked myogenic potential (VEMP) to evaluate cervical myelopathy in human T-cell lympho-tropic virus type I infection. *Spine* 33:1180–1184
- Felipe L, Kingma H, Lambertucci JR, Carneiro-Proietti AB, Gonçalves DU (2013) Testing the vestibular evoked myogenic potential (VEMP) to identify subclinical neurological alterations in dif-ferent phases of human T-lymphotropic virus type I infection. *Spine J* 13:397–401
- Friedman D (2003) Cognition and aging: a highly selective overview of event-related potential (ERP) data. *J Clin Exp Neuropsychol* 25:702–720
- Fukushima T, Ikeda T, Uyama E, Uchino M, Okabe H, Ando M (1994) Cognitive event-related potentials and brain magnetic resonance imaging in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). *J Neurol Sci* 126:30–39
- Gascón MR, Haziot ME, Assone T, Fonseca LAM, Smid J, de Oliveira ACP et al (2019) Memory impairment: an intermediate clinical syndrome symptom in HTLV-1-infected patients? *Arq Neurop-siquiatr* 77:429–435
- Gascón MRP, Casseb J, Smid J, Vidal JE, Fonseca LAM, Paiva A et al (2017) Cognitive impairment is frequent among symptomatic car-riers of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), regard-less of their clinical status. *J Neurol Sci* 377:185–189
- Gifford KA, Liu D, Damon SM, Chapman WG, Romano RR, Samuels LR et al (2015) Subjective memory complaint only relates to ver-bal episodic memory performance in mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* 44:309–318
- Gironell A, García-Sánchez C, Estévez-González A, Boltes A, Kulisevsky J (2005) Usefulness of P300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 22:279–284
- Goncalves LR, Barbosa LNF, Magalhaes PMR, Rocha- Filho PAS (2017) Characterization of cognitive performance and evaluation of quality of life among patients with HTLV-1. *Clin Neurol Neu-ro-surg* 160:142–146
- Gorrall B, Curtis J, Little T, Panko P (2016) Innovations in measurement: visual analog scales and retrospective pretest self-report designs. *Actual En Psicol* 30:2–7
- Jiang S, Qu C, Wang F, Liu Y, Qiao Z, Qiu X et al (2015) Using event-related potential P300 as an electrophysiological marker for differential diagnosis and to predict the progression of mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurol Sci* 36:1005–1012
- Koo TK, Li MY (2016) A guideline of selecting and reporting intra-class correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* 15:155–163
- Labanca L, de Moraes Caporali JF, da Silva Carvalho SA, Lambertucci JR, Carneiro Proietti ABDF, Claudio L et al (2018) Vestibular-evoked myogenic potential triggered by galvanic vestibular stimulation may reveal subclinical alterations in human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *PLoS One* 13:e0200536
- Labanca L, Starling ALB, de Sousa-Pereira SR, Romanelli LCF, de Freitas Carneiro -Proietti AB, Carvalho LN et al (2015) Elec-trophysiological analysis shows dizziness as the first symptom in human T cell lymphotropic virus type-associated myelopa-thy/tropical spastic paraparesis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31:649–654
- Larroy C (2002) Comparing visual- analog and numeric scales for assessing menstrual pain. *Behav Med United States* 27:179–181
- López-Góngora M, Escartín A, Martínez-Horta S, Fernández-Bobadilla R, Querol L, Romero S et al (2015) Neurophysiological evidence of compensatory brain mechanisms in early-stage multiple sclerosis. *PLoS One* 10:e0136786
- Magnie MN, Bensa C, Laloux L, Bertogliati C, Faure S, Lebrun C (2007) Contribution of cognitive evoked potentials for detecting early cognitive disorders in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 163:1065–1074
- Martin F, Fedina A, Youshya S, Taylor GP (2010) A 15-year prospec-tive longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:1336–1340
- McPherson DL (1996) Late potentials of the auditory system. Stein L (ed). *Evoked Potentials Ser.* San Diego: Singular Publishing Group, Inc
- Mendes GB, Kalil RS, Rosadas C, de Freitas MRG, Puccioni-Sohler M (2014) Temporal lesions and widespread involvement of white matter associated with multi-organ inflammatory disease in human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Int J Infect Dis* 25:1–3
- Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M et al (1995) HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neu-rovirol* 1:50–61
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53:695–699
- Nobre V, Guedes AC, Proietti FA, Martins ML, Nassif G, Serufo JC et al (2007) Increased prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 in patients attending a Brazilian dermatology clinic. *Intervirol* 50:316–318
- Osame M (1990) Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner W (ed) *Hum retrovirol, HTLV.* Raven Press, New York, pp 191–197

- Osame M, Matsumoto M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H et al (1987) Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemialike cells. *Ann Neurol* 21:117–122
- Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A et al (1986) HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1:1031–1032
- Parra MA, Ascencio LL, Urquina HF, Manes F, Ibáñez AM (2012) P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and alzheimer dementia. *Front Neurol* 3:172
- Pavarini SCI, Brigola AG, Luchesi BM, Souza ÉN, Rossetti ES, Fraga FJ et al (2018) On the use of the P300 as a tool for cognitive processing assessment in healthy aging: a review. *Dement Neuropsychol* 12:1–11
- Pearman A, Hertzog C, Gerstorf D (2014) Little evidence for links between memory complaints and memory performance in very old age: longitudinal analyses from the Berlin aging study. *Psychol Aging* 29:828–842
- Pedroso RV, Fraga FJ, Pavarini SCI, Nascimento CMC, Ayán C, Cominetti MR (2021) A systematic review of altered P300 event-related potential in apolipoprotein E4 (APOE4) carriers. *Clin EEG Neurosci* 52:193–200
- Picton TW (1992) The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 9:456–479
- Polich J (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118:2128–2148
- Preston CC, Colman AM (2000) Optimal number of response categories in rating scales: reliability, validity, discriminating power, and respondent preferences. *Acta Psychol (amst)* 104:1–15
- Purser JL, Fillenbaum GG, Wallace RB (2006) Memory complaint is not necessary for diagnosis of mild cognitive impairment and does not predict 10-year trajectories of functional disability, word recall, or short portable mental status questionnaire limitations. *J Am Geriatr Soc* 54:355–358
- Riffenburgh RH (2006) *Statistics in medicine*, 2nd edn. Academic Press, Cambridge, MA
- Roberts JL, Clare L, Woods RT (2009) Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28:95–109
- Romanelli LCF, Caramelli P, Martins ML, Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG et al (2013) 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* 29:1199–1202
- Romanelli LCF, Miranda DM, Carneiro-Proietti ABF, Mamede M, Vasconcelos HMM, Martins ML et al (2018) Spinal cord hypomyelination associated with infection by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *PLoS Negl Trop Dis* 12:e0006720
- Saliasi E, Geerlings L, Lorist MM, Maurits NM (2013) The relationship between P3 amplitude and working memory performance differs in young and older adults. *PLoS One* 8:e63701
- Schütze M, Romanelli LCF, Rosa DV, Carneiro-Proietti ABF, Nicolato R, Romano-Silva MA et al (2017) Brain metabolism changes in patients infected with HTLV-1. *Front Mol Neurosci* 10:52
- Silva MTT, Mattos P, Alfano A, Araújo AQC (2003) Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1085–1089
- Silva TR, Santos MAR, de Resende LM, Labanca L, Caporali JFDM, Dias RTS et al (2020) Vestibular evoked myogenic potential on ocular, cervical, and soleus muscles to assess the extent of neuro-logical impairment in HTLV-1 infection. *Front Neurol* 11:433
- Starling ALB, Coelho-Dos-Reis JGA, Peruhype-Magalhães V, Pascoal-Xavier MA, Gonçalves DU, Béla SR et al (2015) Immunological signature of the different clinical stages of the HTLV-1 infection: establishing serum biomarkers for HTLV-1-associated disease morbidity. *Biomarkers* 20:502–512
- Stuart AN, Nitrini R (2016) Subjective cognitive decline: the first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol* 10:170–177
- Taherdoost H (2019) What is the best response scale for survey and questionnaire design; review of different lengths of rating scale / attitude scale / Likert scale. *Int J Acad Res Manag* 8:hal-02557308
- Tales A, Jessen F, Butler C, Wilcock G, Phillips J, Bayer T (2015) Subjective cognitive decline. *J Alzheimer's Dis* 48(Suppl 1):S1-3
- Tanajura D, Castro N, Oliveira P, Neto A, Muniz A, Carvalho NB et al (2015) Neurological manifestations in human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected individuals without HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis* 61:49–56
- Tokic K, Titlic M, Beganovic-Petrovic A, Suljic E, Romac R, Silic S (2016) P300 wave changes in patients with parkinson's disease. *Med Arch* 70:453–456
- Torrens-Burton A, Basoudan N, Bayer AJ, Tales A (2017) Perception and reality of cognitive function: information processing speed, perceived memory function, and perceived task difficulty in older adults. *J Alzheimers Dis* 60:1601–1609
- van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, Hagen CE, Edwards KK, Roberts RO et al (2018) Subjective cognitive decline and risk of MCI: the Mayo Clinic study of aging. *Neurology United States* 91:e300–e312
- World Health Organization (1991) WHO report of the informal working group on prevention of deafness and hearing impairment programme planning. Geneva. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58839>. Accessed 02 July 2021
- Zorzi G, Mancuso R, Nardocci N, Farina L, Guerini FR, Ferrante P (2010) Childhood-onset HAM/TSP with progressive cognitive impairment. *Neurol Sci* 31:209–212

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

6.3 Artigo 3 - MACULAR AMYLOIDOSIS IN HTLV-1 INFECTION: A POSSIBLE SIGN OF HAM/TSP PROGRESSION

Aline Rejane Rosa de Castro¹, Ludimila Labanca¹, Luciana Macedo de Resende², Denise Utsch Gonçalves¹

¹ Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

² Programa de Pós-graduação em Ciências Fonoaudiológicas – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

ABSTRACT

Human t-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a neglected disease with endemic seroprevalence in Brazil. Several dermatological manifestations are more common and more severe in HTLV-1 seropositive individuals when compared to seronegative controls. Although dermatological lesions could be an early sign of disease manifestation or its progression, there is no previous report of macular amyloidosis associated with this infection and HTLV-1 associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in the literature. We described the case of a 51-year-old Brazilian male with confirmed seropositivity for HTLV-1. A macular amyloidosis (MA) lesion was disclosed during the asymptomatic infection, that later progressed to HAM/TSP concomitantly with a worsening in the dermatological lesion. Along with typical HAM/TSP symptoms, the dermatological lesion showed the variability of clinical manifestation of HTLV-1 spectrum. We followed the patient for two years and found that MA progressed from the back to the lower limbs as well as the neurological status progressed from asymptomatic carrier to HAM/TSP, characterizing a rapid progression to HAM/TSP. We believe that the dermatological finding presented on this report, as well as other clinical entities that may have been underdiagnosed in HTLV-1 population, can support future studies on atypical presentations of HTLV-1 clinical progression. Currently, HAM/TSP treatment is palliative and symptom-centered. In the case of new and effective therapeutic possibilities, the early diagnose of those individuals who have more chance of evolving to HAM/TSP will be crucial and MA may be a possible skin biomarker of the disease.

Keywords: HTLV-1; HAM/TSP; macular amyloidosis

INTRODUCTION

Human t-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a neglected disease with endemic seroprevalence in Brazil[1]. Several dermatological manifestations are more common and more severe in HTLV-1 seropositive individuals when compared to seronegative controls[2]. Although dermatological lesions could be an early sign of disease manifestation or its progression, there is no previous report of macular amyloidosis associated with this infection and HTLV-1 associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in the literature.

CASE REPORT

A 51-year-old Brazilian male had the seropositivity for HTLV-1 detected during a blood donation screening assessed by ELISA. The infection was confirmed by Western blot analysis (WB HTLV 2.4, Genelabs Diagnostics, Singapore) and by real-time polymerase chain reaction of DNA extracted from blood cells. Tests for HIV, HTLV-2, and syphilis were negative. Thyroid function and B12/folate were normal as well as routine blood tests. Proviral load and cerebrospinal fluid analysis were not available. The clinical exam was normal except for a hyperpigmented skin lesion on the back (Fig. 1A). As similar dermatological findings had been previously reported in a patient with concomitant HAM/TSP, uveitis, and smoldering T-cell leukemia[3], a skin biopsy and an ophthalmological examination were conducted. The skin biopsy showed compact and lamellated hyperkeratosis on the epidermic tissue, amorphous deposits of amyloid and melanophages in the dermal papillae (Fig. 2). MA was confirmed by the presence of perivascular superficial infiltration of melanophages. Systemic amyloidosis was ruled out based on normal blood exams, normal cardiac function, and normal image of lung and kidney. Ophthalmological examination excluded uveitis.

At the first evaluation, the neurological exam was normal as well as the Osame's Motor Disability Score (OMDS)[4]. The patient was classified as an HTLV-1-asymptomatic carrier according to the criteria for HAM/TSP diagnosis[5]. Two years later, in 2018, the patient reported difficulty to run and progressive lumbar pain during a follow-up examination. The dermatological reassessment showed the previous hyperpigmented lesions and the appearing of new macular amyloidosis lesions on the lower limbs (Fig. 1B). At this time, the neurological exam disclosed a Babinski sign and the OMDS changed from grade 0 (normal mobility) to grade 1 (normal gait but runs slowly). The patient was reclassified as HAM/TSP according to clinical criteria[5].



Figure 1A. Localized hyperpigmented skin lesions on the upper back and middle back.

Figure 1B. Localized hyperpigmented skin lesion on lower limbs (disclosed at second clinical evaluation).

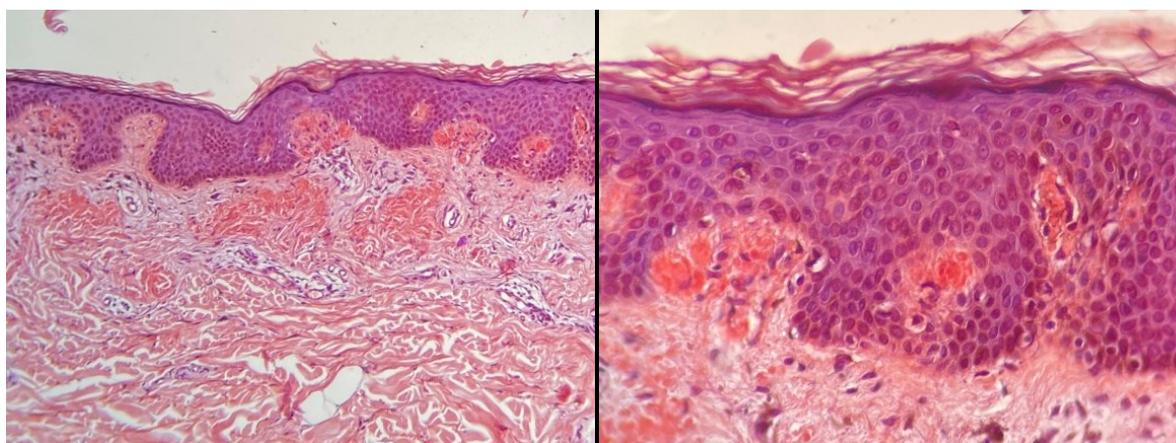


Figure 2. Congo red staining of hyperpigmented lesion biopsy, showing an amorphous eosinophilic material that is compatible with macular amyloidosis.

DISCUSSION

This report describes a case of MA disclosed in an HTLV-1 asymptomatic carrier who later progressed to HAM/TSP concomitant with a worsening in the dermatological lesion. Although dermatological lesions are frequent in HTLV-I infection[2], [6]–[8] there is no

previous report of MA manifestation along with HTLV-1 neurological disease progression in the literature. MA is a rare chronic skin disease histologically characterized by the accumulation of amyloid deposits in the dermis and clinically characterized by hyperkeratotic gray-brown macules in the back and limbs[9]. Despite their major presentation as skin lesions, amyloid deposits can also occur in the brain in the form of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis[10]. HAM/TSP is also a neurodegenerative disease. Even though it is a motor neuron's disease and not share the same mechanisms as the amyloid diseases, we hypothesized that the MA manifestation and progression in the present case may be related to the worsening on the neurological and clinical status of the patient.

The most prominent association of HTLV-1 and dermatological lesions is the infective dermatitis, a severe eczema, more common in children, that has been considered a biomarker of late development of adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL)[11] and also of HAM/TSP[7], [12]. The immunological characteristics in infective dermatitis, such as higher production of TNF- α and IFN- γ , are similar to those found in HAM/TSP[12]. Except for the infective dermatitis, all other skin lesions reported in HTLV-1 infected subjects are nonspecific, such as superficial mycoses, xerosis ichthyosis, and seborrheic dermatitis[2], [6], [7]. Concerning MA, its immunological signature is not well established. However, a recent hypothesis that MA may be caused by genetic mutations in two genes biologically associated with the cytokine receptor located on chromosome 5[13] suggests a similarity with the over-production of pro-inflammatory cytokines in HAM/TSP.

Gonçalves and colleagues reported the first case of concomitant HAM/TSP and ATLL by finding an acanthosis nigricans-like lesion at the cervical area of an HTLV-1 seropositive subject. The histological analysis of the cutaneous hyperpigmented and irregularly bordered plaque revealed a lymphohistiocytic infiltrate with the presence of foamy cells[3]. Along with typical HAM/TSP symptoms, the dermatological lesion showed the variability of clinical manifestation of HTLV-1 spectrum. From the data we have so far, we know that subclinical manifestations may also co-occur with a dermatological lesion, even in the HTLV-1-asymptomatic carriers or in early-stage HAM/TSP[6]–[8]. We followed the patient for two years and found that MA progressed from the back to the lower limbs as well as the neurological status progressed from asymptomatic carrier to HAM/TSP, characterizing a rapid progression to HAM/TSP[14]. We believe that the dermatological finding presented on this report, as well as other clinical entities that may have been underdiagnosed in HTLV-1 population, can support future studies on atypical presentations of HTLV-1 clinical progression. Currently, HTLV-1

infection is considered to be a neglected disease and HAM/TSP treatment is palliative and symptom-centered. In the case of new and effective therapeutic possibilities, the early diagnose of those individuals who have more chance of evolving to HAM/TSP will be crucial and MA may be a possible skin biomarker of HAM/TSP.

REFERENCES

1. Romanelli LC, Caramelli P, Martins ML, Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, 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):1199-202
2. Dantas L, Netto E, Glesby MJ, Carvalho EM, Machado P. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Int J Dermatol*. 2014;53(9):1098–102.
3. Gonçalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti ABF, Pinheiro SR, Catalan-Soares B, Proietti FA, et al. Simultaneous occurrence of HTLV-I associated myelopathy, uveitis and smouldering adult T cell leukaemia. *Int J STD AIDS*. 1999;
4. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol*. 1995;1(1):50–61.
5. 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.
6. Goncalves DU, Guedes ACM, Proietti AB de FC, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-1. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(5):562–5.
7. Nobre V, Guedes ACM, Proietti FA, Stancioli E, Martins ML, Serufo JC, et al. [Dermatologic lesions in patients infected with the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(1):43–52.
8. Yazdanpanah MJ, Maleki M, Joneidi N, Khalighi AR, Azarpazhooh MR, Khajedaluae M, et al. Cutaneous Manifestations in HTLV-I Positive Blood Donors. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(3):273–7.
9. Mehrotra K, Dewan R, Kumar J V., Dewan A. Primary cutaneous amyloidosis: A clinical, histopathological and immunofluorescence study. *J Clin Diagnostic Res*. 2017; 11(8):WC01–WC05.

10. Botelho MG, Lupi O. Protein folding and cutaneous diseases. *Int J Dermatol*. 2008;47(12):1225–33.
11. Hanchard B, Lagrenade L, Carberry C, Fletcher V, Williams E, Cranston B, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *The Lancet*. 1991;21-28;338(8782-8783):1593-4.
12. Nascimento MCF, Primo J, Bittencourt A, Siqueira I, de Fátima Oliveira M, Meyer R, et al. Infective dermatitis has similar immunological features to human T lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2009 Jun;156(3):455–62.
13. Lin M-W, Lee D-D, Liu T-T, Lin Y-F, Chen S-Y, Huang C-C, et al. Novel IL31RA gene mutation and ancestral OSMR mutant allele in familial primary cutaneous amyloidosis. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(1):26–32.
14. 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;9:1651.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Dr. Daniel Vitor Vasconcelos Santos for his contribution to carrying out the ophthalmic clinical examination. We thank Dr. Moisés Salgado Pedrosa for his contribution to carrying out the laboratorial analysis. This work was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

ABREVIATIONS

ATLL = Adult T-cell leukaemia/lymphoma

HAM/TSP = HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis

HTLV-1 = Human T-cell lymphotropic virus type-1

MA = Macular amyloidosis

OMDS = Osame's Motor Disability Score

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing financial interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

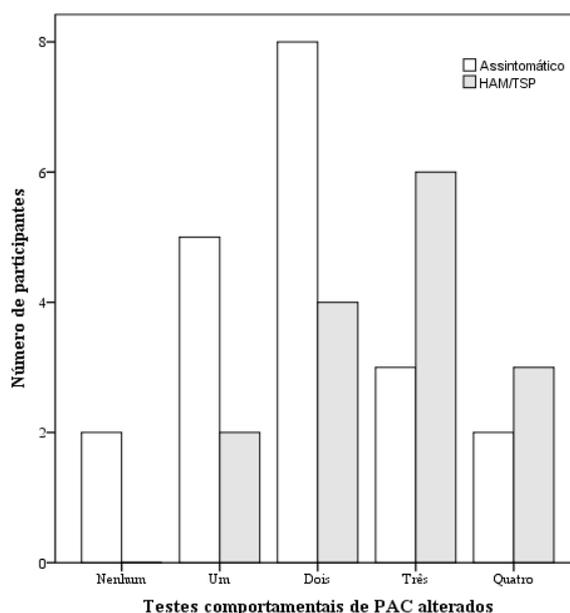
DU-G, LMR and ARRC conceived the study. DU-G, LMR, LL and ARRC contributed to the design and implementation of the research. ARRC and LL performed the assessments and collected the data. ARRC processed the data and the figures. ARRC and DU-G drafted the manuscript. DU-G and LMR revised the writing. DU-G and LMR supervised the project. All authors contributed to and approved the manuscript.

6.4 Dados parciais - ACHADOS DA AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DO PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL NA INFECÇÃO PELO HTLV-1

Apresentamos nesta seção os dados referentes à avaliação comportamental do processamento auditivo em indivíduos infectados pelo HTLV-1, sendo 20 (57%) assintomáticos e 15 (43%) com HAM/TSP (Castro-costa *et al.*, 2006). As características da amostra quanto à idade, sexo e escolaridade já foram descritas na sessão de métodos do presente volume. Os parâmetros idade, sexo e escolaridade não se correlacionaram com variação nos resultados dos testes de PAC ($p \geq 0,05$) segundo análise bivariada pelo coeficiente de Spearman.

Considerando os valores normativos para adultos sem perda auditiva, 33 (94,3%) participantes apresentaram alteração em uma ou mais habilidades auditivas e, portanto, alteração do PAC (American Speech-Language-Hearing Association, 2005). É importante verificar que 23 (92%) dos participantes considerados assintomáticos apresentaram pelo menos um teste comportamental de PAC alterado. A seguir são apresentadas a prevalência (Figura 8), a análise descritiva e a comparação de resultados dicotomizados em PAC normal ou alterado, para cada teste de PAC, entre os grupos assintomático (AC) e HAM/TSP (Tabela 3). A dicotomização entre resultados normais e alterados para os testes de PAC foi realizada de acordo com os padrões de normalidade para adultos com audição normal descritos na literatura e referenciados no item 5.9.2 deste volume (Figura 6).

Figura 8. Gráfico comparativo com a distribuição quantitativa de resultados alterados entre os testes comportamentais de PAC em 20 portadores assintomáticos do HTLV-1 e 15 HAM/TSP.



Apenas o grupo assintomático apresentou avaliação comportamental do PAC sem alteração (10%). O grupo com HAM/TSP apresentou maior quantidade de habilidades auditivas alteradas quando comparado com o grupo assintomático (Mann-Whitney; $p=0,042$).

Tabela 3. Análise comparativa dos resultados dicotomizados em normal ou alterado para cada teste de processamento auditivo central em 20 portadores assintomáticos do HTLV-1 e 15 HAM/TSP.

Teste		Assintomático (N = 20)		HAM/TSP (N = 15)		Valor-p
		N	%	N	%	
DD (OD)	Normal	12	60,0	5	33,3	0,118
	Alterado	8	40,0	10	66,7	
DD (OE)	Normal	14	70,0	5	33,3	0,031¹
	Alterado	6	30,0	10	66,7	
SSI (OD)	Normal	15	88,0	7	53,8	0,055
	Alterado	2	12,0	6	46,2	
SSI (OE)	Normal	13	76,5	9	69,2	0,698
	Alterado	4	23,5	4	30,8	
PPS	Normal	6	30,0	4	26,7	1,000
	Alterado	14	70,0	11	73,3	
GIN	Normal	11	55,0	3	20,0	0,046²
	Alterado	9	45,0	12	80,0	
MLD	Normal	16	80,0	13	86,7	0,68
	Alterado	4	20,0	2	13,3	

N: número; DD: Teste dicótico de dígitos; SSI: Teste de identificação de sentenças com mensagem competitiva; PPS: Teste padrão de frequência; GIN: Teste de percepção de intervalos no ruído; MLD: Teste limiar diferencial de mascaramento; OD: Orelha direita; OE: Orelha esquerda; ¹Teste Qui-quadrado; ²Teste Exato de Fisher

Observou-se prevalência elevada de habilidades auditivas alteradas mesmo em indivíduos considerados assintomáticos. Entranto, ausência de um grupo controle soronegativo limita a extrapolação dos dados. Os resultados dos testes Dicótico de dígitos na orelha esquerda (Qui-quadrado; $p=0,031$) e GIN (Exato de Fisher; $p=0,046$) foram significativamente mais alterados no grupo HAM/TSP quando comparados ao grupo de assintomáticos. Isto significa que as habilidades auditivas de figura-fundo para sons linguísticos e resolução temporal estão mais alteradas no grupo com maior alteração neurológica.

Também foi realizada a análise descritiva e comparativa dos escores obtidos em cada teste de PAC entre os grupos. A mediana do teste Dicótico de dígitos na orelha esquerda foi o

único resultado a apresentar diferença significativa na comparação entre os grupos (Mann-Whitney, $p=0,028$), sendo observados escores mais reduzidos no grupo HAM/TSP em comparação ao grupo assintomático (Tabela 4).

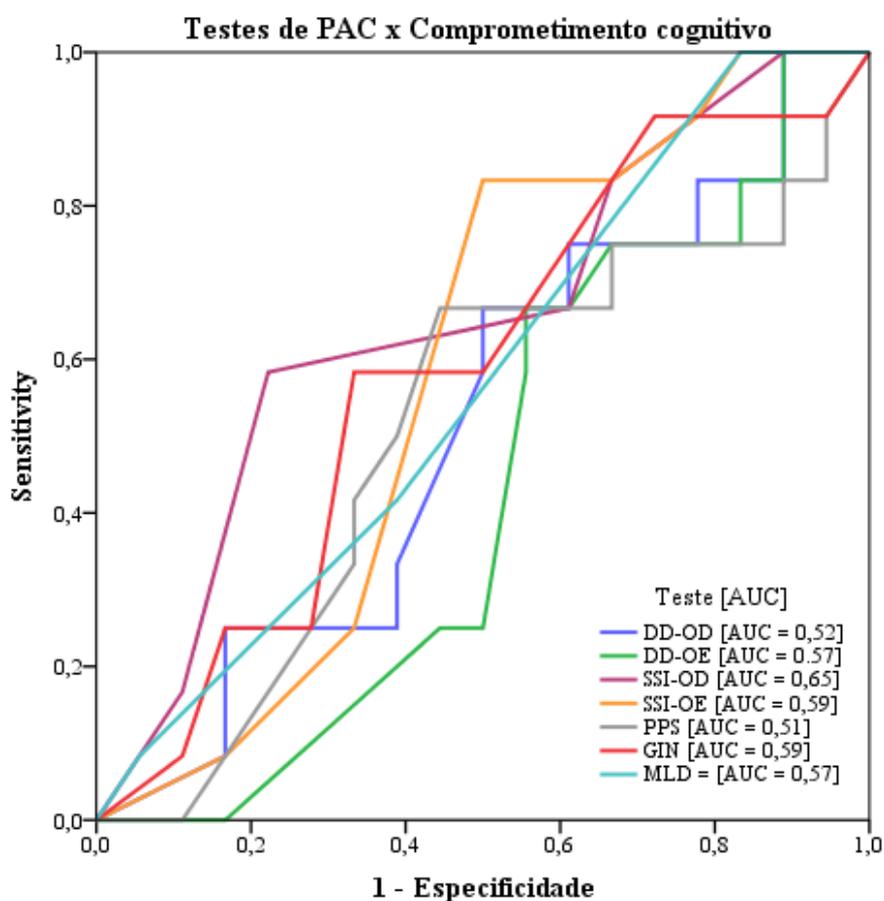
Tabela 4. Análise comparativa da avaliação comportamental do processamento auditivo central entre os grupos assintomático (N=20) e HAM/TSP (N=15).

	Assintomático (N=20)					HAM/TSP (N=15)					Valor-p
	MED	MIN	MAX	Q1	Q3	MED	MIN	MAX	Q1	Q3	
DD(OD) (%)	95,0	35	100	75,3	98,4	88,7	31,2	100	52,5	96,7	0,192
DD(OE) (%)	95,9	37,5	100	89,7	97,5	86,2	38,75	97,5	55,0	95,0	0,028¹
SSI(OD) (%)	80,0	50,0	100	70,0	95,0	80,0	40,0	90,0	55,0	85,0	0,070
SSI(OE) (%)	80,0	40,0	100	65,0	90,0	80,0	40,0	100	60,0	90,0	0,932
PPS (%)	76,6	40,0	100	68,3	93,3	66,6	40,0	100	50,0	93,3	0,131
GIN (ms)	6,0	3,0	15,0	4,2	11,5	10,0	4,0	20,0	8,0	12,0	0,106
MLD (dB)	10,0	6,0	12,0	10,0	12,0	10,0	6,0	14,0	10,0	12,0	0,464

N: número; MED: Mediana; MIN: Mínimo; MAX: Máximo; Q1: primeiro intervalo interquartil; Q3: terceiro intervalo interquartil; DD: Teste dicótico de dígitos; SSI: Teste de identificação de sentenças com mensagem competitiva; PPS: Teste padrão de frequência; GIN: Teste de percepção de intervalos no ruído; MLD: Teste limiar de mascaramento; OD: Orelha direita; OE: Orelha esquerda; ms: milissegundos; dB: decibel. ¹Teste Mann-Whitney

A amostra foi então dicotomizada entre participantes com e sem comprometimento cognitivo considerando como padrão ouro os resultados da latência do P300 e o escore de autopercepção de memória (vide descrição detalhada no artigo “*The screening of cognitive impairment in HTLV-1 infection using a self-perceived memory score and auditory P300*” apresentado no item 6.3 deste volume). Ao realizarmos a análise da curva ROC, foi observada área sobre a curva, sensibilidade e especificidade abaixo do aceitável para estabelecer uma associação significativa para a predição de comprometimento cognitivo pelo resultado dos testes comportamentais do PAC (Figura 9). Ou seja, os testes dicótico de dígitos, SSI, PPS, GIN e MLD não foram efetivos para diferenciar participantes com e sem comprometimento cognitivo na amostra.

Figura 9. Curva ROC de correlação entre os resultados dos testes comportamentais do processamento auditivo central e comprometimento cognitivo em indivíduos infectados pelo HTLV-1



AUC = área sob a curva; DD: Teste dicótico de dígitos; SSI: Teste de identificação de sentenças sintéticas; PPS: Teste padrão de frequência; GIN: Teste de percepção de intervalos no ruído *Gaps in noise*; MLD: Limiar diferencial de mascaramento; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda

A principal contribuição deste estudo foi apresentar dados inéditos sobre a avaliação comportamental do PAC em indivíduos com infecção pelo HTLV-1, cuja análise demonstrou alta prevalência de alteração das habilidades auditivas desde a fase assintomática da doença e resultados significativamente piores nas habilidades de figura-fundo para sons linguísticos e resolução temporal no grupo com doença neurológica mais avançada. Quando investigada a aplicabilidade dos testes de PAC para a detecção de comprometimento cognitivo, nenhum dos testes utilizados demonstrou sensibilidade e especificidade adequadas para a predição de alteração cognitiva na amostra.

A avaliação comportamental do PAC é realizada por meio de testes especiais que visam avaliar o desempenho auditivo do indivíduo em situações próximas às vivenciadas no dia a dia.

As habilidades auditivas (processo *bottom-up*) compartilham vias, estruturas e mecanismos fisiológicos com processos cognitivos responsáveis pela memória, atenção e linguagem e funções executivas (processo *top-down*) (Murphy, LaTorre e Schochat, 2013; Prando *et al.*, 2010; Sharma, Purdy e Kelly, 2012). Desta forma, a alteração do PAC pode ser influenciada e influenciar fatores não auditivos tais como a cognição. Ou seja, a alteração do PAC não é causada, mas pode coexistir com outros transtornos de ordem superior, como a demência (Bidelman *et al.*, 2017; Gates *et al.*, 2002, 2011; Livingston *et al.*, 2017). Déficits de memória verbal e atenção seletiva foram descritos como parte das alterações cognitivas na infecção pelo HTLV-1 (Gascón *et al.*, 2019, 2017).

Alterações do PAC estão associadas a um maior risco de desenvolver disfunções cognitivas, além de poderem preceder o diagnóstico de demência em muitos anos (Gates *et al.*, 2002, 2011). Em uma coorte prospectiva de 740 adultos e idosos seguidos por 3 a 12 anos, a alteração na habilidade de figura-fundo auditiva apresentou valor preditivo para demência tipo Alzheimer em 47% dos casos, sendo que 17,5% dos pacientes efetivamente desenvolveram a doença ao longo do seguimento. Ainda, a presença de alteração na habilidade de atenção seletiva mensurada na avaliação do PAC aumentou em 23,3% o risco de aparecimento da demência tipo Alzheimer (Gates *et al.*, 2002). Nossos achados acrescentam referências normativas para a utilização de testes comportamentais do PAC como coadjuvantes no diagnóstico de alterações cognitivas no HTLV-1. Entretanto, sua aplicabilidade se mostrou limitada para a detecção precoce de comprometimento cognitivo nestes pacientes.

Os resultados dos testes comportamentais do PAC foram melhores no grupo de indivíduos assintomáticos do que naqueles já classificados como alterados dentro do espectro da HAM/TSP, principalmente nos mecanismos de processamento temporal e atenção seletiva. Estudos com a coorte GIPH demonstraram que os grupos de participantes com HAM/TSP apresentaram maior prevalência de alterações cognitivas quando comparados a controles não infectados pelo HTLV-1 (Champs *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2020). Estudos observacionais corroboram que alterações no teste dicótico de dígitos já são aparentes em estágios iniciais de declínio cognitivo, sendo este teste um indicador na identificação precoce do grupo de risco para a doença de Alzheimer ou para o comprometimento cognitivo leve (Idrizbegovic *et al.*, 2011; Rahman *et al.*, 2011). Os autores recomendam a análise combinada dos resultados do teste dicótico de dígitos, do PPS e uma prova de memória auditiva em detrimento do uso isolado de um teste de PAC, a fim de que a avaliação ofereça sensibilidade e especificidade adequadas à detecção de declínio do desempenho cognitivo relacionado às habilidades auditivas (Rahman *et al.*, 2011). Não obstante, os testes dicótico de dígitos, PPS e GIN são descritos como os de

melhor balanço entre sensibilidade e especificidade na avaliação do PAC e no topodiagnóstico de lesões neurológicas associadas (Musiek, 1983, 1994; Musiek e Weihing, 2011).

Nossos achados apontam que os indivíduos do grupo com HAM/TSP, ou seja, com doença neurológica clinicamente definida, possuem maior alteração no desempenho da orelha esquerda em tarefa dicótica. A tarefa de escuta dicótica segue a teoria de perceptiva na qual existe uma vantagem da orelha direita para o processamento de sons verbais, uma vez que a via auditiva contralateral a esta orelha segue um caminho mais rápido até o hemisfério esquerdo, em cujo lobo temporal serão processados os sons de fala. O som verbal recebido simultaneamente na orelha esquerda tem um caminho mais longo, pois chega ao hemisfério direito, especializado no processamento de sons não verbais e aspectos suprasegmentais da fala, e precisa cruzar pelo corpo caloso para ser processado no hemisfério esquerdo (Kimura, 1961a; b; Musiek e Weihing, 2011). Dentre as diversas teorias que explicam a doença neurológica progressiva causada pela infecção pelo HTLV-1, a teoria desmielinizante levanta a hipótese de lesão axonal e da bainha de mielina causada por mecanismo citotóxico resultante do processo inflamatório em fases mais tardias da doença (Ribas e Melo, 2002). Considerando a importância da mielinização das fibras do corpo caloso para a efetiva condução e integração dos estímulos auditivos entre os hemisférios cerebrais, e considerando o desempenho significativamente pior no desempenho da orelha esquerda para sons verbais no grupo HAM/TSP em comparação aos assintomáticos, nossos achados corroboram o acometimento neurológico ao longo de todo o neuroeixo e o envolvimento de estruturas subcorticais principalmente em fases mais avançadas da doença neurológica (Cartier R e Gormaz W, 1999; Cervilla, Cartier e García, 2006; Silva *et al.*, 2020).

A alteração na resolução temporal também corrobora a existência de um processo de desmielinização em estruturas relacionadas ao processamento auditivo em indivíduos com HTLV-1. A partir dos resultados do GIN nota-se os indivíduos com HAM/TSP precisaram de um intervalo de tempo prolongado para que o sistema auditivo pudesse processar flutuações do estímulo, sugerindo um déficit na habilidade auditiva (Iliadou *et al.*, 2017; Musiek *et al.*, 2005). A precisão com que os sons são processados ao longo da via auditiva central depende da condução eficiente do estímulo, além da integridade funcional das estruturas ao longo da via. Hipotetizamos que a desmielinização causada pela infecção no HTLV-1, e principalmente pela progressão da doença neurológica, pode ser uma das justificativas para o limiar de detecção de gaps significativamente maior no grupo com HAM/TSP em comparação a indivíduos assintomáticos. Entretanto, é necessário controlar rigorosamente covariáveis, como envelhecimento por exemplo, para que esta suposição seja validada.

Os dados obtidos neste estudo reforçam o conceito atual de que a progressão clínica do HTLV-1 pode estar sendo subdiagnosticada em função de limitações nos critérios diagnósticos utilizados para a classificação dos pacientes. O exame clínico, com apoio de escalas de avaliação física e neurológica, é utilizado como o padrão ouro para determinação do status clínico do paciente (Castro-costa *et al.*, 2006; Kurtzke, 1983; Nakagawa *et al.*, 1995; Osame, 1990; Tanajura *et al.*, 2015). Com base nestes critérios, considera-se que 4% dos portadores assintomáticos irão desenvolver HAM/TSP e que os sintomas medulares serão primariamente manifestados ou diagnosticados (Caskey *et al.*, 2007; Morgan *et al.*, 2007; Romanelli *et al.*, 2013; Schütze *et al.*, 2017; Tanajura *et al.*, 2015). Assim, o novo paradigma no diagnóstico e manejo clínico desta população é diferenciar a infecção assintomática da infecção “não-HAM/TSP”, uma vez que o fenótipo clínico da infecção pelo HTLV-1 é amplo e subdiagnosticado. Os estudos da coorte GIPH corroboram as recentes evidências de que o HTLV-1 está mais relacionado a uma doença neurológica que não se limita ao espectro clínico HAM/TSP e pode acometer todos os segmentos do sistema nervoso central em maior ou menor grau (Caporali *et al.*, 2016; Castro *et al.*, 2020; Champs *et al.*, 2013, 2019; Felipe *et al.*, 2008, 2013; Labanca *et al.*, 2015; Romanelli *et al.*, 2013, 2018; Schütze *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2020). Nossos achados com testes comportamentais do PAC, que refletem a funcionalidade do sistema nervoso auditivo central, corroboram o alto número de exames alterados em indivíduos considerados assintomáticos no espectro da HAM/TSP.

Os dados obtidos podem ter sido superestimados ou subestimados em razão do uso de um critério não validado para definição de comprometimento cognitivo entre os participantes. O fato de 94,3% da amostra apresentar alteração em pelo menos um dos testes também levanta a questão sobre a aplicabilidade em incorporar a avaliação do PAC aos protocolos de triagem ou diagnóstico na população infectada pelo HTLV-1. Desta forma, é válido supor que a avaliação comportamental do PAC não teria caráter decisivo na mudança ou antecipação de condutas clínicas com efeito na detecção precoce de alterações subclínicas relacionadas ao comprometimento cognitivo.

Considerando o impacto da abordagem assertiva e otimizada no diagnóstico e tratamento de indivíduos infectados pelo HTLV-1, concluímos que a avaliação comportamental do processamento auditivo, e particularmente a realização dos testes Dicótico de dígitos e GIN, pode contribuir de forma coadjuvante na investigação de alterações subclínicas no curso da infecção pelo HTLV-1. Entretanto, sua utilidade e generalização para a detecção precoce de comprometimento cognitivo se mostraram limitadas na presente amostra. Estudos com

metodologia mais robusta são necessários para avaliarmos a real aplicabilidade do uso de testes comportamentais de PAC como parte da rotina clínica de avaliação e manejo desta população.

Referências

CASTRO-COSTA, C. M. D. E. et al. Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I- Associated Myelopathy (HAM/TSP). *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 22, n. 10, p. 931–935, 2006.

AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. (Central) Auditory Processing Disorder - The Role of the Audiologist. American Speech-Language-Hearing Association, 2005.

MURPHY, C. F. B.; LATORRE, R.; SCHOCHAT, E. Association between top-down skills and auditory processing tests. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 79, n. 6, p. 753–759, 2013.

PRANDO, M. L. et al. Relação entre habilidades de processamento auditivo e funções neuropsicológicas em adolescentes. *Revista CEFAC*, 2010.

SHARMA, M.; PURDY, S. C.; KELLY, A. S. A randomized control trial of interventions in school-aged children with auditory processing disorders. *International journal of audiology*, v. 51, n. 7, p. 506–518, 2012.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care *The Lancet*, 2017.

GASCÓN, M. R. et al. Memory impairment: an intermediate clinical syndrome symptom in HTLV-1-infected patients? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, n. 6, p. 429–35, 2019.

GASCÓN, M. R. P. et al. Cognitive impairment is frequent among symptomatic carriers of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), regardless of their clinical status. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 377, p. 185–189, 2017.

MUSIEK, F. E. Assessment of central auditory dysfunction: The dichotic digit test revisited. *Ear and Hearing*, 1983.

MUSIEK, F. E. Frequency (pitch) and duration pattern tests. *Journal of the American Academy of Audiology*, 1994.

MUSIEK, F. E.; WEIHING, J. Perspectives on dichotic listening and the corpus callosum. *Brain and Cognition*, 2011.

KIMURA, D. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie*, 1961a.

KIMURA, D. Some effects of temporal-lobe damage on auditory perception. *Canadian journal of psychology*, 1961b.

RIBAS, J. G. R.; MELO, G. C. N. DE. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, n. 4, p. 377–384, ago. 2002.

CARTIER R, L.; GORMAZ W, A. Demencia subcortical en paraparesia espástica tropical asociada a HTLV-I: Estudio de 43 casos. *Revista Medica de Chile*, 1999.

- CERVILLA, J.; CARTIER, L.; GARCÍA, L. Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus. *Revista médica de Chile*, v. 134, n. 8, p. 1010–8, 2006.
- SILVA, T. R. et al. Vestibular Evoked Myogenic Potential on Ocular, Cervical, and Soleus Muscles to Assess the Extent of Neurological Impairment in HTLV-1 Infection. *Frontiers in Neurology*, v. 11, p. 433, 2020.
- ILIADOU, V. et al. The use of the gaps-in-noise test as an index of the enhanced left temporal cortical thinning associated with the transition between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the American Academy of Audiology*, 2017.
- MUSIEK, F. E. et al. GIN (Gaps-In-Noise) test performance in subjects with confirmed central auditory nervous system involvement. *Ear and hearing*, v. 26, n. 6, p. 608–618, dez. 2005.
- KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, n. 11, p. 1444–1452, nov. 1983.
- NAKAGAWA, M. et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *Journal of neurovirology*, v. 1, n. 1, p. 50–61, 1995.
- OSAME, M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: BLATTNER, W. (Ed.). *Hum retrovirol, HTLV*. New York: Raven Press, 1990. p. 191–7.
- TANAJURA, D. et al. Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Infectious Diseases*, v.61, n.1, p.49–56, 2015.
- CASKEY, M. F. et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS research and human retroviruses*, v. 23, n. 3, p. 365–371, mar. 2007.
- MORGAN, D. J. et al. Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. *AIDS research and human retroviruses*, v. 23, n. 12, p. 1499–504, 2007.
- ROMANELLI, L. C. 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*, v. 29, p. 1199–202, 2013.
- SCHÜTZE, M. et al. Brain Metabolism Changes in Patients Infected with HTLV-1. *Frontiers in molecular neuroscience*, v. 10, p. 52, 2017.
- CAPORALI, J. F. DE M. et al. Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) Triggered by Galvanic Vestibular Stimulation (GVS): A Promising Tool to Assess Spinal Cord Function in Schistosomal Myeloradiculopathy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 4, p. e0004672, 2016.
- CASTRO, A. R. R. DE et al. Case report: Cognitive impairment without clinical spinal disease may be the first sign of HTLV-1 neurological alteration. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 102, n. 2, p. 366–69, 2020.
- CHAMPS, A. P. S. et al. Encephalomyelopathy associated with HTLV-I: A primary disease or coexisting with multiple sclerosis? *Dementia & Neuropsychologia*, v. 7, n. 4, p. 439–43, 2013.
- CHAMPS, A. P. S. et al. Cognitive impairment in HTLV-1-associated myelopathy, proviral load and inflammatory markers. *Int journal of infectious diseases*, v. 84, p. 121–6, 2019.
- FELIPE, L. et al. Vestibular-evoked myogenic potential (VEMP) to evaluate cervical myelopathy in human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Spine*, v. 33, p. 1180–4, 2008.

FELIPE, L. et al. Testing the vestibular evoked myogenic potential (VEMP) to identify subclinical neurological alterations in different phases of human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Spine Journal*, v. 13, n. 2, p. 397–401, 2013.

LABANCA, L. et al. Electrophysiological Analysis Shows Dizziness as the First Symptom in Human T Cell Lymphotropic Virus Type-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *AIDS Research and Human Retroviruses*, v. 31, n. 6, p. 649–54, 2015.

ROMANELLI, L. C. F. et al. Spinal cord hypometabolism associated with infection by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 12, n. 8, p. e0006720, 2018.

7 - CONCLUSÕES

- A latência do P300 e o escore de autopercepção de memória foram progressivamente piores nos grupos assintomático e HAM/TSP em comparação aos controles.
- A análise da curva ROC demonstrou área sob a curva AUC = 92,1%, sensibilidade (86,7%) e especificidade (94,3%) no ponto de corte de 354 milissegundos para a latência do P300, e AUC = 95%, sensibilidade (86,7%) e especificidade (91,3%) no ponto de corte de 7 pontos para o escore de autopercepção de memória para diferenciar função cognitiva normal de alterada.
- Considerando dois desvios-padrão, latência do P300 acima de 395ms e escore de autopercepção de memória abaixo de 7 pontos foram estabelecidos como critério para normalidade dos resultados.
- O grupo HAM/TSP apresentou a maior prevalência de resultados alterados (60%), mas o grupo assintomático também apresentou alta prevalência de P300 (20%) e escore de autopercepção de memória (35%).
- A frequência de comprometimento cognitivo foi 40 vezes maior no grupo assintomático e 103 vezes maior no grupo HAM/TSP quando comparados aos controles, considerando os resultados do P300 e do escore de autopercepção de memória.
- O uso do escore de autopercepção de memória para queixas de memória do dia a dia na consulta médica foi um método útil e de fácil aplicação para a triagem de portadores assintomáticos do HTLV-1 quanto às alterações cognitivas.
- Observou-se elevada prevalência habilidades auditivas alteradas mesmo em indivíduos considerados assintomáticos (92%).
- Na análise de dados categóricos, os resultados dos testes Dicótico de dígitos na orelha esquerda (Qui-quadrado; $p=0,031$) e GIN (Exato de Fisher; $p=0,046$) foram significativamente mais alterados no grupo HAM/TSP quando comparados ao grupo de assintomáticos.
- Na análise de dados contínuos, a mediana do teste dicótico de dígitos na orelha esquerda foi o único resultado a apresentar diferença significativa na comparação entre os grupos (Mann-Whitney, $p=0,028$), sendo observados escores mais reduzidos no grupo HAM/TSP em comparação ao grupo assintomático.
- Os testes dicótico de dígitos, SSI, PPS, GIN e MLD não foram efetivos para diferenciar participantes com e sem comprometimento cognitivo na amostra.

8 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresentou os achados comportamentais e eletrofisiológicos da avaliação do PAC em uma amostra representativa de indivíduos em diferentes estágios de comprometimento neurológico associado à infecção pelo HTLV-1. Foi possível verificar que a avaliação eletrofisiológica do PAC possui maior acurácia para a detecção de alterações subclínicas e comprometimento cognitivo em indivíduos soropositivos em comparação com controles não infectados desde a fase assintomática da infecção.

O comprometimento cognitivo mensurado pela autopercepção de dificuldades na memória para tarefas e situações do dia a dia, em conjunto com os achados eletrofisiológicos do potencial evocado cognitivo P300, tem prevalência significativa mesmo em indivíduos considerados assintomáticos para a HAM/TSP, quando comparados a controles não infectados. A triagem do comprometimento cognitivo utilizando-se o escore de autopercepção de memória e encaminhando os indivíduos com resposta inferior a sete pontos para serem submetidos a posterior avaliação cognitiva, demonstrou aplicabilidade e acurácia para a abordagem assertiva e otimizada no diagnóstico e tratamento de indivíduos infectados pelo HTLV-1.

É importante ressaltar que a avaliação do PAC busca encontrar bloqueios ou alterações na função auditiva central e, portanto, a bateria ideal de avaliação do PAC deve minimizar o uso de testes com maior demanda de processamento linguístico e cognitivo (Cacace e McFarland, 2013; Chermak *et al.*, 2017). A bateria utilizada contou com testes com menor influência dos processos top-down. Entretanto, todos os testes, em maior ou menor grau, são influenciados pela capacidade de atenção, memória e linguagem do indivíduo. Como um dos objetivos do nosso estudo foi evidenciar alterações cognitivas de forma precoce na infecção pelo HTLV-1, o uso de testes com maior demanda cognitiva poderia ter suscitado resultados ainda mais significativos nas diferenças de performance entre os grupos. Neste caso, entretanto, estaríamos utilizando um teste com menor acurácia para a detecção de alterações de origem *bottom up*, que traduzem de forma mais específica o funcionamento do PAC.

Os testes dicótico de dígitos, SSI, PPS, GIN e MLD não foram efetivos para diferenciar participantes com e sem comprometimento cognitivo na amostra. Entretanto, os testes dicótico de dígitos e GIN mostraram-se promissores para contribuir de forma coadjuvante na investigação de alterações subclínicas e possivelmente do comprometimento cognitivo no curso da infecção pelo HTLV-1. Entretanto, estudos com metodologia mais robusta e uso de critério validado para diagnóstico de comprometimento cognitivo são necessários para avaliarmos a

real aplicabilidade do uso de testes comportamentais de PAC como parte da rotina clínica de avaliação e manejo desta população.

Nossos objetivos foram alcançados por meio dos resultados obtidos. Apesar das limitações metodológicas do estudo, como a caracterização de comprometimento cognitivo por instrumento não validado, nosso estudo ampliou a compreensão sobre a existência de um espectro amplo de manifestações clínicas e subclínicas na infecção pelo HTLV-1 ao agregar dados normativos de medidas subjetivas e objetivas do PAC e a autopercepção de memória entre indivíduos infectados em diferentes estágios da doença neurológica.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, M. S. *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 270–279, maio 2011.
- ALLAIN, J.-P. *et al.* Transfusion-transmitted infectious diseases. **Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization**, v. 37, n. 2, p. 71–77, abr. 2009.
- ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Reliability of the Brazilian version of the geriatric depression scale (GDS) short form. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 57, p. 421–6, 1999.
- AMERICAN ACADEMY OF AUDIOLOGY. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Management of Children and Adults with Central Auditory Processing Disorder. **American Academy of Audiology**, n. August, p. 51, 2010.
- AMERICAN ENCEPHALOGRAPHIC SOCIETY. Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. **J Clin Neurophysiol**, v. 11, p. 111–113, 1994.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)**. [s.l: s.n.].
- AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION. (Central) Auditory Processing Disorder - The Role of the Audiologist. **American Speech-Language-Hearing Association**, 2005.
- ANDERSON, S. *et al.* A dynamic auditory-cognitive system supports speech-in-noise perception in older adults. **Hearing Research**, v. 300, p. 18–32, 2013.
- ANDERSON, S.; JENKINS, K. Electrophysiologic Assessment of Auditory Training Benefits in Older Adults. **Seminars in Hearing**, 2015.
- ANDRADE, R. G. *et al.* Evaluation of the use of real-time PCR for human T cell lymphotropic virus 1 and 2 as a confirmatory test in screening for blood donors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 111–5, 2010.
- ARAÚJO, A. *et al.* Management of HAM/TSP Systematic review and consensus-based recommendations 2019le. **Neurology Clinical Practice**, 2020.
- ARAÚJO, A. Q.; SILVA, M. T. T. The HTLV-1 neurological complex. **Lancet Neurology**, v.

5, n. 12, p. 1068–1076, 2006.

AUDITEC. **Evaluation manual of pitch pattern sequence and duration pattern sequence**. St. Louis, MO Auditec, Inc., , 1997.

AYE, M. M. *et al.* Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. **Acta neuropathologica**, v. 100, n. 3, p. 245–252, set. 2000.

BADDELEY, A. Working memory: looking back and looking forward. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 10, p. 829–839, 2003.

BIDELMAN, G. M. *et al.* Mild Cognitive Impairment Is Characterized by Deficient Brainstem and Cortical Representations of Speech. **The Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 13, p. 3610–3620, 2017.

BORDUCCHI, D. M. M.; KERBAUY, J.; OLIVEIRA, J. S. R. DE. Linfoma/Leucemia de células T do adulto. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 1, p. 63–70, mar. 1999.

BRENNEMAN, L. *et al.* The relationship between central auditory processing, language, and cognition in children being evaluated for central auditory processing disorder. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 28, n. 8, p. 758–69, 2017.

CACACE, A. T.; MCFARLAND, D. J. The importance of modality specificity in diagnosing central auditory processing disorder. **American Journal of Audiology**, 2005.

____. Factors influencing tests of auditory processing: A perspective on current issues and relevant concerns. **Journal of the American Academy of Audiology**, 2013.

CAPORALI, J. F. DE M. *et al.* Vestibular Evoked Myogenic Potential (VEMP) Triggered by Galvanic Vestibular Stimulation (GVS): A Promising Tool to Assess Spinal Cord Function in Schistosomal Myeloradiculopathy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 4, p. e0004672, 2016.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. *et al.* Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 499–508, 2002.

CARTIER R, L.; GORMAZ W, A. Demencia subcortical en paraparesia espástica tropical asociada a HTLV-I: Estudio de 43 casos. **Revista Medica de Chile**, 1999.

CASKEY, M. F. *et al.* Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. **AIDS research and human retroviruses**, v. 23, n. 3, p. 365–371, mar. 2007.

CASTELO, M. S. *et al.* Validity of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) among primary care patients. **International Psychogeriatrics**, v. 22, n. 1, p. 119–23, 2010.

CASTRO-COSTA, C. M. D. E. *et al.* Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I- Associated Myelopathy (HAM/TSP). **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 22, n. 10, p. 931–935, 2006.

CASTRO, A. R. R. DE *et al.* Case report: Cognitive impairment without clinical spinal disease may be the first sign of HTLV-1 neurological alteration. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 2, p. 366–69, 2020.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. DE F.; PROIETTI, F. A. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, 2005.

CERVILLA, J.; CARTIER, L.; GARCÍA, L. Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus. **Revista médica de Chile**, v. 134, n. 8, p. 1010–8, 2006.

CHAMPS, A. P. S. *et al.* Mielopatia associada ao HTLV-1: Análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 668–672, 2010.

____. Encephalomyelopathy associated with HTLV-I: A primary disease or coexisting with multiple sclerosis? **Dementia & Neuropsychologia**, v. 7, n. 4, p. 439–43, 2013.

____. Cognitive impairment in HTLV-1-associated myelopathy, proviral load and inflammatory markers. **International journal of infectious diseases**, v. 84, p. 121–126, jul. 2019.

CHERMAK, G. D. *et al.* Practical guidelines to minimise language and cognitive confounds in the diagnosis of CAPD: a brief tutorial. **International Journal of Audiology**, 2017.

COLER-REILLY, A. L. G. *et al.* Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). **Orphanet journal of rare diseases**, v. 11, n. 1, p. 69, maio 2016.

COOPER, S. A.; LOEFF, M. S. VAN DER; TAYLOR, G. P. **The neurology of HTLV-1 infection***Practical Neurology*, 2009.

DAHMAN, N. Z. AL; FELICE, F. G. DE; MUNOZ, D. P. Potentials and Pitfalls of Cross-Translational Models of Cognitive Impairment. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 13, p. 48, 2019.

DIMBER, R. *et al.* Evidence of Brain Inflammation in Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy (HAM): A Pilot, Multimodal Imaging Study Using 11C-PBR28 PET, MR T1-Weighted, and Diffusion-Weighted Imaging. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 12, p. 1905–1912, 2016.

FELIPE, L. *et al.* Vestibular-evoked myogenic potential (VEMP) to evaluate cervical myelopathy in human T-cell lymphotropic virus type I infection. **Spine**, v. 33, p. 1180–4, 2008.

____. Testing the vestibular evoked myogenic potential (VEMP) to identify subclinical neurological alterations in different phases of human T-lymphotropic virus type 1 infection. **Spine Journal**, v. 13, n. 2, p. 397–401, 2013.

FERGUSON, M. A.; HENSHAW, H. Auditory training can improve working memory, attention, and communication in adverse conditions for adults with hearing loss. **Frontiers in Psychology**, 2015.

FILLEY, C. M. The behavioral neurology of cerebral white matter. **Neurology**, v. 50, n. 6, p. 1535–1540, jun. 1998.

FORLENZA, O. V. *et al.* Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 2, p. 178–185, jun. 2013.

FUKUSHIMA, T. *et al.* Cognitive event-related potentials and brain magnetic resonance imaging in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). **Journal of the Neurological Sciences**, v. 126, n. 1, p. 30–39, 1994.

GALLO, R. C. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 5926–5930, set. 2005.

GASCÓN, M. R. *et al.* Memory impairment: an intermediate clinical syndrome symptom in HTLV-1-infected patients? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 6, p. 429–35, 2019.

GASCÓN, M. R. P. *et al.* Cognitive impairment is frequent among symptomatic carriers of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), regardless of their clinical status. **Journal**

of the **Neurological Sciences**, v. 377, p. 185–189, 2017.

GATES, G. A. *et al.* Auditory Dysfunction in Aging and Senile Dementia of the Alzheimer's Type. **Archives of Neurology**, 1995.

____. Central auditory dysfunction may precede the onset of clinical dementia in people with probable Alzheimer's disease. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 3, p. 482–488, 2002.

____. Central auditory dysfunction in older persons with memory impairment or alzheimer dementia. **Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, 2008.

____. Executive dysfunction and presbycusis in older persons with and without memory loss and dementia. **Cognitive and Behavioral Neurology**, 2010.

____. Central Auditory Dysfunction as a Harbinger of Alzheimer Dementia. **Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 137, n. 4, p. 390, 2011.

GIFFORD, K. A. *et al.* Subjective memory complaint only relates to verbal episodic memory performance in mild cognitive impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 44, n. 1, p. 309–18, 2015.

GONÇALVES, D. U. *et al.* Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, 2010.

GOTUZZO, E. *et al.* Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. **Infectious disease clinics of North America**, v. 14, n. 1, p. 211–39, x– xi, mar. 2000.

GUIDA, H. L. *et al.* Revisão anatômica e fisiológica do processamento auditivo. **Acta ORL**, v. 25, n. 3, p. 177–181, 2007.

HALL, J. W. (JAMES W. **New handbook of auditory evoked responses**. [s.l.] Pearson, 2007.

HARTEN, A. C. VAN *et al.* Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. **Neurology**, v. 91, n. 4, p. e300–e312, jul. 2018.

IDRIZBEGOVIC, E. *et al.* Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. **Age and Ageing**, 2011.

____. Short-Term Longitudinal Study of Central Auditory Function in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**, 2013.

ILIADOU, V. *et al.* The use of the gaps-in-noise test as an index of the enhanced left temporal cortical thinning associated with the transition between mild cognitive impairment and

Alzheimer's disease. **Journal of the American Academy of Audiology**, 2017.

ILIADOU, V.; KAPRINIS, S. Clinical psychoacoustic in Alzheimer's disease central auditory processing disorders and speech deterioration. **Annals of General Hospital Psychiatry**, 2003.

IWASAKI, Y. Human T cell Leukemia Virus Type I Infection and Chronic Myelopathy. **Brain Pathology**, v. 3, n. 1, p. 1–10, 5 nov. 2018.

JERGER, J.; MUSIEK, F. Report of the Consensus Conference on the Diagnosis of Auditory Processing Disorders in School-Aged Children. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 11, n. 9, p. 467–74, out. 2000.

JOHNSON, R. T. Emerging viral infections of the nervous system. **Journal of neurovirology**, v. 9, n. 2, p. 140–147, abr. 2003.

KATADA, E. *et al.* Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease. **Current Alzheimer research**, v. 1, n. 1, p. 63–69, fev. 2004.

KATZ, J.; BURKARD, R.; MEDWETSKY, L. **Handbook of clinical audiology**. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

KIMURA, D. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. **Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie**, 1961a.

_____. Some effects of temporal-lobe damage on auditory perception. **Canadian journal of psychology**, 1961b.

KOO, T. K.; LI, M. Y. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. **Journal of chiropractic medicine**, v. 15, n. 2, p. 155–163, jun. 2016.

KRISHNAMURTI, S. *et al.* Auditory Processing Deficits in Alzheimer's Disease. **American Journal of Alzheimer's Disease**, 2013.

KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology**, v. 33, n. 11, p. 1444–1452, nov. 1983.

LABANCA, L. *et al.* Electrophysiological Analysis Shows Dizziness as the First Symptom in Human T Cell Lymphotropic Virus Type-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 31, n. 6, p. 649–54, 2015.

_____. Vestibular-evoked myogenic potential triggered by galvanic vestibular stimulation may reveal subclinical alterations in human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy.

PloS One, v. 13, n. 7, p. e0200536, 2018.

LAWRENCE, B. J. *et al.* Auditory and Cognitive Training for Cognition in Adults With Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Trends in Hearing**, v. 22, p. 1–20, 2018.

LIVINGSTON, G. *et al.* **Dementia prevention, intervention, and care** **The Lancet**, 2017.

LOO, J. H. Y.; ROSEN, S.; BAMIOU, D.-E. Auditory Training Effects on the Listening Skills of Children With Auditory Processing Disorder. **Ear and Hearing**, v. 37, n. 1, p. 38–47, 2016.

MARTIN, F. *et al.* A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 81, n. 12, p. 1336–40, 2010.

MARTIN, F.; TAYLOR, G. P.; JACOBSON, S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. **Expert review of clinical immunology**, v. 10, p. 1531–46, 2014.

MATSUZAKI, T. *et al.* HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. **Journal of neurovirology**, v. 7, n. 3, p. 228–234, jun. 2001.

MATTHEWS, B. R. Memory dysfunction. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 21, n. 3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry, p. 613–626, jun. 2015a.

____. Memory dysfunction. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 21, n. 3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry, p. 613–626, jun. 2015b.

MATTSON, D. H. *et al.* Central-nervous-system lesions detected by magnetic resonance imaging in an HTLV-1 antibody positive symptomless individual. **The Lancet**, 1987.

MCPHERSON, D. L. **Late potentials of the auditory system**. [s.l: s.n.].

MENDES, G. B. *et al.* Temporal lesions and widespread involvement of white matter associated with multi-organ inflammatory disease in human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **International Journal of Infectious Diseases**, v. 25, 2014.

MILAGRES, A. C. P. *et al.* Human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy in Sao Paulo, Brazil. Epidemiologic and clinical features of a university hospital cohort. **Neuroepidemiology**, v. 21, n. 3, p. 153–158, 2002.

MORGAN, D. J. *et al.* Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in

HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. **AIDS research and human retroviruses**, v. 23, n. 12, p. 1499–504, 2007.

MUNHOZ, M. S. L. *et al.* Respostas auditivas de longa latência. *In*: MUNHOZ, M. S. L. *et al.* (Eds.). . **Audiologia clínica: série otoneurologia**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 231–242.

MURPHY, C. F. B.; LATORRE, R.; SCHOCHAT, E. Association between top-down skills and auditory processing tests. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 6, p. 753–759, 2013.

MUSIEK, F. E. Assessment of central auditory dysfunction: The dichotic digit test revisited. **Ear and Hearing**, 1983.

MUSIEK, F. E. Frequency (pitch) and duration pattern tests. **Journal of the American Academy of Audiology**, 1994.

MUSIEK, F. E. **Central auditory tests**Scandinavian Audiology, Supplement. **Anais...**1999

MUSIEK, F. E. *et al.* GIN (Gaps-In-Noise) test performance in subjects with confirmed central auditory nervous system involvement. **Ear and hearing**, v. 26, n. 6, p. 608–618, dez. 2005.

MUSIEK, F. E.; WEIHING, J. Perspectives on dichotic listening and the corpus callosum. **Brain and Cognition**, 2011.

NAKAGAWA, M. *et al.* HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. **Journal of neurovirology**, v. 1, n. 1, p. 50–61, 1995.

NOBRE, V. *et al.* Increased prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 in patients attending a Brazilian dermatology clinic. **Intervirolgy**, v. 50, n. 4, p. 316–8, 2007.

OLINDO, S. *et al.* Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. **Archives of neurology**, v. 63, n. 11, p. 1560–1566, nov. 2006.

ORLAND, J. R. *et al.* Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. **Neurology**, v. 61, n. 11, p. 1588–1594, dez. 2003.

OSAME M, IGATA A, AND M. M. HTLV-1-associated myelopathy (HAM) treatment trials, retrospective survey and clinical and laboratorial findings. **Hematol Rev**, v. 3, p. 271–284, 1990.

OSAME, M. *et al.* HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. **The Lancet**, v. 1, n. 8488, p. 1031–2, 1986.

____. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-

lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemialike cells. **Annals of Neurology**, v. 21, n. 2, p. 117–22, 1987.

OSAME, M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. *In*: BLATTNER, W. (Ed.). **Hum retrovirol, HTLV**. New York: Raven Press, 1990. p.191–7.

PARRA, M. A. *et al.* P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and alzheimer dementia. **Frontiers in Neurology**, v. 3, p. 172, 2012.

PEARMAN, A.; HERTZOG, C.; GERSTORF, D. Little evidence for links between memory complaints and memory performance in very old age: Longitudinal analyses from the Berlin aging study. **Psychology and Aging**, v. 29, n. 4, p. 828–42, 2014.

PEREIRA, L. D. Sistema auditivo e desenvolvimento das habilidades auditivas. *In*: FERREIRA, L.; BÉFI-LOPES, D.; LIMONGI, S. (Eds.). **Tratado de Fonoaudiologia**. São Paulo: Roca, 2004. p. 547–52.

PEREIRA, L. D.; SCHOCHAT, E. **Testes auditivos comportamentais para avaliação do processamento auditivo central**. São Paulo: Pró Fono, 2011.

PETERSEN, R. *et al.* Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. **Archives of Neurology**, v. 56, n. 3, p. 303–308, 1 mar. 1999.

PETERSEN, R. C. Mild Cognitive Impairment. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 23, p. 2227–2234, 8 jun. 2011.

PHILLIPS, D. P. **Central auditory system and central auditory processing disorders: Some conceptual issues** *Seminars in Hearing*, 2002.

POLICH, J. *et al.* P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 63, n. 2, p. 138–144, fev. 1986.

PRANDO, M. L. *et al.* Relação entre habilidades de processamento auditivo e funções neuropsicológicas em adolescentes. **Revista CEFAC**, 2010.

PROIETTI, A. B. DE F. C. **Cadernos Hemominas - HTLV**. 5. ed. Belo Horizonte: 2011.

PURSER, J. L.; FILLENBAUM, G. G.; WALLACE, R. B. Memory complaint is not necessary for diagnosis of mild cognitive impairment and does not predict 10-year trajectories of functional disability, word recall, or short portable mental status questionnaire limitations. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 54, n. 2, p. 355–8, 2006.

RAHMAN, T. T. A. *et al.* Central auditory processing in elderly with mild cognitive

impairment. **Geriatrics and Gerontology International**, 2011.

RAMOS, B.A.; ALVAREZ, A.M.; SANCHEZ, M. L. Neuroaudiologia e processamento auditivo: novos paradigmas. **Pediatria Moderna**, 2013.

RAULINO GONCALVES, L. *et al.* Characterization of cognitive performance and evaluation of quality of life among patients with HTLV-1. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 160, p. 142–146, 2017.

REDISH, A. D. The hippocampal debate: Are we asking the right questions? **Behavioural Brain Research**. 2001

RIBAS, J. G. R.; MELO, G. C. N. DE. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 377–384, ago. 2002.

RIFFENBURGH, R. H. **Statistics in Medicine**. 2nd. ed. Cambridge, MA: Academ Press, 2006.

ROBERTS, J. L.; CLARE, L.; WOODS, R. T. Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: A systematic review. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 28, n. 2, p. 95–109, 2009.

ROBERTS, R.; KNOPMAN, D. S. **Classification and epidemiology of MCIClinics in Geriatric Medicine**, 2013.

ROMANELLI, L. C. *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**, v. 29, p. 1199–202, 2013.

ROMANELLI, L. C. *et al.* Sensitivity and specificity of spinal cord Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis of HTLV-1 associated myelopathy. **Retrovirology**, v. 11, p. 12, 2014.

ROMANELLI, L. C. F. *et al.* Spinal cord hypometabolism associated with infection by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 8, p. e0006720, 2018.

ROMANELLI, L. C. F.; CARAMELLI, P.; PROIETTI, A. B. DE F. C. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): Quando suspeitar da infecção? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, p. 340–347, 2010.

SANFINS, M. D.; TAKEMOTO, L.; BONGIOVANNI, M. Complexo Olivar Superior – Uma estrutura de extrema importância no sistema auditivo. Disponível em:

<<https://cenacursos.com.br/wp-content/uploads/2020/07/BOLETIM-AGOSTO-.pdf>>.

SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. DE M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 2, p. 105–116, abr. 2005.

SATO, T. *et al.* CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 2013.

_____. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 1651, 2018.

SCHÜTZE, M. *et al.* Brain Metabolism Changes in Patients Infected with HTLV-1. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 10, p. 52, 2017.

SCHWALB, A. *et al.* Early-Onset HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Pathogens**, v. 9, p. 450, 2020.

SHARMA, M.; PURDY, S. C.; KELLY, A. S. A randomized control trial of interventions in school-aged children with auditory processing disorders. **International journal of audiology**, v. 51, n. 7, p. 506–518, 2012.

SHEFT, S. *et al.* Relationship between auditory and cognitive abilities in older adults. **PLoS ONE**, 2015.

SILVA, M. T. T. *et al.* Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: A comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. 1085–9, 2003.

SILVA, T. R. *et al.* Vestibular Evoked Myogenic Potential on Ocular, Cervical, and Soleus Muscles to Assess the Extent of Neurological Impairment in HTLV-1 Infection. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 433, 2020.

STARLING, A. L. B. *et al.* Immunological signature of the different clinical stages of the HTLV-1 infection: Establishing serum biomarkers for HTLV-1-associated disease morbidity. **Biomarkers**, v. 20, n. 6–7, p. 502–12, 2015.

STENKLEV, N. C.; LAUKLI, E. Cortical cognitive potentials in elderly persons. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 15, n. 6, p. 401–413, jun. 2004.

STROUSE, A. L.; HALL, J. W.; BURGER, M. C. Central auditory processing in alzheimer's

disease. **Ear and Hearing**, 1995.

STUDART, A. N.; NITRINI, R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? **Dementia & neuropsychologia**, v. 10, n. 3, p. 170–177, 2016.

TAKATANI, M. *et al.* Clinical and laboratory features of HTLV-I asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from the Brazilian Amazon. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 59, p. e5–e5, 2017.

TALES, A. *et al.* Subjective Cognitive Decline. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 48 Suppl 1, p. S1-3, set. 2015.

TANAJURA, D. *et al.* Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 1, p. 49–56, 2015.

TAYLOR, G. P.; MATSUOKA, M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 6047–6057, set. 2005.

TREMBLAY, K. *et al.* Central auditory plasticity: changes in the N1-P2 complex after speech-sound training. **Ear and hearing**, v. 22, n. 2, p. 79–90, abr. 2001.

TSUKASAKI, K. *et al.* Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. **Journal of Clinical Oncology**, 2009.

TULVING, E. Episodic memory: From mind to brain. **Annual Review of Psychology**, 2002.

UHLMANN, R. F.; LARSON, E. B.; KOEPESELL, T. D. Hearing Impairment and Cognitive Decline in Senile Dementia of the Alzheimer's Type. **Journal of the American Geriatrics Society**, 1986.

UMEHARA, F. *et al.* Chronic progressive cervical myelopathy with HTLV-I infection: Variant form of HAM/TSP? **Neurology**, v. 63, n. 7, p. 1276–1280, out. 2004.

WEIHING, J.; CHERMAK, G. D.; MUSIEK, F. E. Auditory Training for Central Auditory Processing Disorder. **Seminars in hearing**, v. 36, n. 4, p. 199–215, nov. 2015.

WILLEMS, L. *et al.* Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action. **Antiviral research**, v. 137, p. 41–48, jan. 2017.

WILSON, R. H. *et al.* Development of a 500-Hz masking-level difference protocol for clinic

use. **Journal of the American Academy of Audiology**, v. 14, n. 1, p. 1–8, 2003.

WILSON, W. J.; ARNOTT, W. Using different criteria to diagnose (central) auditory processing disorder: How big a difference does it make? **Journal of Speech, Language, and Hearing Research**, 2013.

YAMANO, Y. *et al.* Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8(+) T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Blood**, v. 99, n. 1, p. 88–94, jan. 2002.

____. CXCL10 and neopterin in CSF are candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Retrovirology**, 2014.

YATA, S. *et al.* HTLV-I carrier with unusual brain MR imaging findings. **Neuroradiology**, v. 46, n. 9, p. 755–758, set. 2004.

YOSHIDA, M.; JEANG, K.-T. Preface to 25 years of HTLV-1 and ATL research. **Oncogene**, v. 24, p. 5925, 5 set. 2005.

ZORZI, G. *et al.* Childhood-onset HAM/TSP with progressive cognitive impairment. **Neurological Sciences**, v. 31, n. 2, p. 209–212, 2010.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONVITE PARA PARTICIPAR

Você está sendo convidado(a) para participar como voluntário(a) da pesquisa: “*NOVAS PERSPECTIVAS DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS NAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS: ESTIMULAÇÃO GALVÂNICA, POTENCIAIS EVOCADOS E PROCESSAMENTO AUDITIVO*”. O objetivo dessa pesquisa é descobrir se os exames que avaliam a via auditiva e vestibular (*PEMV-G, PEMV-C, PEMV-O, P-300 e PAC*) são capazes de detectar precocemente alterações no sistema nervoso central de pessoas sem sintomas ou com sintomas leves e observar, ao longo do tempo, se as alterações nos exames ajudarão a prever as pessoas que apresentarão uma piora no futuro. Dessa maneira, poderemos acompanhar mais de perto essas pessoas e desenvolver recursos terapêuticos que poderão trazer benefícios à qualidade de vida dos participantes. Antes de tomar qualquer decisão, você deve ler esse documento que explica os detalhes da pesquisa. Seu tratamento e acompanhamento clínico não serão de forma alguma afetados pela sua decisão de participar ou não desta pesquisa.

SUA PARTICIPAÇÃO

Caso você aceite o convite, sua participação na pesquisa consistirá em ser entrevistado por um pesquisador e então fazer os exames *PEMV-G, PEMV-C, PEMV-O, P-300 e PAC*. Você será chamado para repetir esse procedimento mais duas vezes. Os detalhes dos procedimentos serão explicados pelo pesquisador antes da assinatura deste termo.

RISCOS E BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO

Os riscos dos exames são mínimos. No *PEMV-G* e estimulação galvânica, você poderá sentir apenas um choquinho, como um formigamento no couro cabeludo; poderá sentir também um desequilíbrio passageiro durante o estímulo. Após o término do exame você não sentirá mais nada. Esse exame é usado regularmente em algumas áreas da saúde e sua segurança está bem comprovada. Se você é portador de MARCA-PASSO, você não pode participar do estudo, pois o exame pode interferir com o funcionamento do dispositivo. *PEMV-C, PEMV-O, P-300 e PAC* são exames que avaliam a audição, a função vestibular e seus reflexos no sistema nervoso

central. O mesmo se aplica ao treinamento auditivo. Você será solicitado ouvir alguns sons durante algum tempo, com nenhum desconforto ou desconforto mínimo.

Caso seus exames se mostrem alterados, você receberá acompanhamento adequado. Os resultados da pesquisa podem trazer benefícios para pessoas com ou sem alterações neurocognitivas. A participação é voluntária e você não receberá pagamento por sua participação neste estudo. Será mantido o caráter confidencial das informações coletadas de cada participante. Os resultados serão tornados públicos sem a identificação dos participantes por nome ou código de identificação. Se você quiser desistir da pesquisa, poderá fazê-lo a qualquer momento, sem que isso interfira no seu acompanhamento, basta comunicar sua vontade ao pesquisador.

Pesquisadores: Dra. Denise Utsch Gonçalves, Fga. Aline Castro, Fga. Tatiana Rocha, Dra. Ludimila Labanca

Centro de Pesquisa: Faculdade de Medicina da UFMG. Avenida Alfredo Balena, 190. Contato: (31) 99682-7856 (Fga. Aline).

CONSENTIMENTO

De posse dos esclarecimentos sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa, concordo em assinar e datar esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Receberei uma cópia assinada desse documento.

Nome legível do sujeito da pesquisa

Assinatura do sujeito da pesquisa

Data

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Comitê de Ética em Pesquisa: Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005. Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG. Tel: 3409-4592

APÊNDICE B – Protocolo de coleta de dados**IDENTIFICAÇÃO**

ID _____ IDPESQUISA _____ GIPH _____ DATA DO EXAME ___/___/___
 NOME _____ SEXO _____
 ENDEREÇO _____ CEP _____
 TELEFONE _____ / _____ E-MAIL _____
 DATA DE NASCIMENTO ___/___/___ IDADE _____ ESCOLARIDADE ANOS _____
 HORAS DE SONO NA NOITE ANTERIOR _____ MÃO DOMINANTE _____ GRUPO _____

SAÚDE GERAL

MEDICAMENTO _____ QUAL _____
 QUEIXA AUDITIVA _____ QUAL _____ ZUMBIDO _____
 QUEIXA VESTIBULAR _____ QUAL _____ CONVULSÃO _____
 QUEIXA ATENÇÃO _____ QUEIXA COMUNICAÇÃO _____ QUEIXA MEMÓRIA (SCORE) _____

EXAME NEUROLÓGICO

PIORA/MELHORA _____ DESCREVA _____
 ENCAMINHAMENTO NOVO EXAME _____ REALIZOU _____ RESULTADO _____ CLASSIF ATUAL _____

AUDIOMETRIA	TIMPANOMETRIA	REFLEXOS ACUSTICOS
REALIZOU _____	REALIZOU _____	500Hz OD ___ dB OE ___ dB
500Hz OD ___ dB OE ___ dB	OD _____	1000Hz OD ___ dB OE ___ dB
1000Hz OD ___ dB OE ___ dB	OE _____	2000Hz OD ___ dB OE ___ dB
2000Hz OD ___ dB OE ___ dB		4000Hz OD ___ dB OE ___ dB

P-300

REALIZOU _____ INTENSIDADE _____ dB DATA DO EXAME ___/___/___ RESULTADO _____
 OD _____ ms OD _____ μ v OE _____ ms OE _____ μ v

c-VEMP

REALIZOU _____ INTENSIDADE _____ dB DATA DO EXAME ___/___/___ RESULTADO _____
 LAT P13 _____ ms LAT N23 _____ ms IA N-T _____ ms

o-VEMP

REALIZOU _____ INTENSIDADE _____ dB DATA DO EXAME ___/___/___ RESULTADO _____

g-VEMP

REALIZOU _____ INTENSIDADE _____ dB DATA DO EXAME ___/___/___ RESULTADO _____

AVALIAÇÃO PAC

REALIZOU _____ xOD ___ dB xOE ___ dB DATA DO EXAME ___/___/___ RESULTADO _____
 TDD OD _____ % TDD OE _____ % SSI OD _____ % SSI OE _____ %
 MLD _____ dB PPS _____ % GIN _____ ms

APÊNDICE C – Protocolo de marcação dos testes comportamentais do PAC

Nome: _____ ID pesquisa: _____ Data: ____/____/____

TDD	OD			OE		MLD		S/N	So	Srt	#	GIN			#	N	PPS	I
00:10	5	4	8	7		1	00:01	1			1	15	2	5	1		FFG	
00:24	4	8	9	7		2	00:07	-7			2	15			2		FGG	
00:40	5	9	8	4		3	00:14				3		6	10	3		GFG	
01:00	7	4	5	9		4	00:21	-9			4	6	20	6	4		GFF	
01:16	9	8	7	5		5	00:28				5			4	5		GFF	
01:31	5	7	9	5		6	00:35	-1			6	12			6		GGF	
01:48	5	8	9	4		7	00:42				7		3	4	7		GGF	
02:03	4	5	8	9		8	00:49	-3			8	10	10		8		GGF	
02:20	4	9	7	8		9	00:56	-11			9		5		9		FGF	
02:37	9	5	4	8		10	01:03				10				10		FFG	
02:53	4	7	8	5		11	01:10	-13			11	6	12	12	11		GFF	
03:10	8	5	4	7		12	01:17	-5			12			6	12		FGG	
03:27	8	9	7	4		13	01:24	-15			13		15		13		GFG	
03:43	7	9	5	8		14	01:31	-7			14	5			14		FFG	
03:58	9	7	4	5		15	01:38				15		3	6	15		FFG	
04:13	7	8	5	4		16	01:45	-9			16	2	3	20	16		FFG	
04:27	7	5	9	8		17	01:52				17				17		FGF	
04:42	8	7	4	9		18	01:59	-17			18	5	4		18		GFG	
04:58	9	4	5	7		19	02:06	-11			19	10			19		GFF	
05:13	8	4	7	9		20	02:13	-19			20	2			20		GGF	
Inverter fones						21	02:20				21			5	21		GGF	
05:31	8	7	5	4		22	02:27	-21			22	12		10	22		FGF	
05:49	9	7	4	8		23	02:34				23		8		23		GGF	
06:06	8	4	5	9		24	02:41	-13			24		20	2	24		FGF	
06:22	5	9	7	4		25	02:48				25	3		2	25		GGF	
06:38	7	5	9	8		26	02:55	-15			26		5	15	26		FFG	
06:53	9	5	5	7		27	03:02	-23			27	2	20	8	27		FGF	
07:10	9	4	5	8		28	03:09				28	3		4	28		FFG	
07:26	8	9	4	5		29	03:16	-25			29	3	15	20	29		FGF	
07:43	7	8	4	9		30	03:23	-17			30			4	30		FGF	
08:00	4	8	9	5		31	03:30	-27			31		4		31		GFG	
08:14	8	5	4	7		32	03:37				32		4	10	32		GFF	
08:31	4	7	8	5		33	03:44	-29			33		15	8	33		FFG	
08:48	7	4	8	9		# corretos:					34	8	8		34			
09:06	5	8	7	9		ms:					35	12	12		35			
09:20	4	5	9	7		%					%				%			
09:34	5	4	7	8														
09:49	9	8	7	5														
10:05	4	9	8	7														
10:20	5	7	9	4														
10:35	7	9	8	4														
%:																		

S/R	SSI										#D:	#E:
-10	1	2	8	3	4	6	5	9	10	7		
-10	3	6	9	7	8	5	10	1	2	4		

OBS: _____

ANEXO I: RELATÓRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO – BOLSA SWE-CNPQ

RELATÓRIO TÉCNICO-CIENTÍFICO

FINAL

FOMENTO: Bolsa

MODALIDADE: Doutorado Sanduíche – SWE

BENEFICIÁRIA: Aline Rejane Rosa de Castro

VIGÊNCIA: 01/10/2017 – 31/01/2018

2018

1. Identificação do Projeto

1.1 Número do processo: 200510/2017-7

1.2 Coordenador brasileiro: Denise Utsch Gonçalves

1.3 Instituição brasileira: Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

1.4 Título do projeto: Processamento auditivo em indivíduos infectados pelo HTLV-1: avaliação comportamental, eletrofisiológica e da efetividade do treinamento auditivo em uma coorte prospectiva

2. Resultados Alcançados

Este relatório técnico-científico é referente à bolsa de Doutorado Sanduíche do CNPq concedida à aluna Aline Rejane Rosa de Castro, do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, durante o período de 19 de setembro de 2017 a 19 de janeiro de 2018 projeto de pesquisa intitulado: “Processamento auditivo em indivíduos infectados pelo HTLV-1: avaliação comportamental, eletrofisiológica e da efetividade do treinamento auditivo em uma coorte prospectiva”, orientada pela Prof. Dra Denise Utsch Gonçalves (UFMG) e coorientada pela Prof. Dra. Sirley Alves da Silva Carvalho (UFMG) e pelo Prof. Dr. Paul Avan (Université Clermont Auvergne). Os resultados apresentados à seguir referem-se ao estágio doutoral realizado pela bolsista junto à Equipe Biophysique Neurosensorielle UMR INSERM 1107, na Université Clermont Auvergne, em Clermont Ferrand, França.

O estágio doutoral esteve inserido no projeto intitulado “A new functional, anatomical and physiological exploration in animal models of cochleovestibular neuropathies”, sob coordenação do Prof. Dr, Paul Avan e colaboração dos pesquisadores Dr. Fabrice Giraudet e Dra. Ludimila Labanca. O projeto foi conduzido de acordo com as recomendações éticas de pesquisas em modelos animais da França (APAFIS#4812-2016040117417255v7). O objetivo foi desenvolver um estudo exploratório das vias neuronais envolvidas na função auditiva central em modelo animal. O laboratório de eletrofisiologia da audição da Equipe Biophysique Neurosensorielle UMR INSERM 1107 possui expertise e infraestrutura que nos permitiram avançar nos conhecimentos e encontrar os resultados aqui apresentados.

O planejamento das atividades do Doutorado Sanduíche foi alinhado com a equipe de pesquisa da UCA. Os resultados obtidos estão especificados abaixo (Quadro 1).

Quadro 1: Atividades desenvolvidas e resultados alcançados no Doutorado Sanduíche

Atividade	Período	Resultado
Revisão da literatura e embasamento teórico sobre pesquisas envolvendo testes com animais (camundongos)	set/17 a out/17	Foi realizada busca, nas bases de dados PUBMED e BVS-LILACS, por referências com nível 1 de evidência científica abordando boas práticas e técnicas em pesquisas com modelo animal. A leitura crítica dos artigos resultou no conhecimento teórico sobre técnicas de manipulação dos animais, uso e administração de substâncias anestésicas, e estado da arte sobre a realização de testes eletrofisiológicos auditivos em roedores. Foi possível identificar a lacuna no conhecimento sobre a função auditiva central a utilidade dos potenciais evocados de média e longa latência em modelo animal.
Apresentação oral em evento científico	set/17	Apresentação do tema "Discrimination auditive et traitement temporel : outils (simples) révélateurs des altérations cognitives subcliniques" (Discriminação auditiva e processamento temporal: ferramentas (simples) para o diagnóstico de alterações cognitivas subclínicas) no XIV Congresso da Sociedade Francesa de Audiologia, em Paris (FR). Foram apresentados dados preliminares das avaliações comportamentais e eletrofisiológicas de pacientes com HTLV-1. (ANEXO 1)
Treinamento em técnicas de manipulação animal em pesquisa	set/17	Aprendizado das técnicas de contenção, sedação, marcação (identificação), preparação para realização de exames diversos e cuidados de rotina (higiene e nutrição) de camundongos CBA/j e C57BL/6j. Após treinamento, a bolsista participou da realização dos experimentos no laboratório de pesquisa.
Avaliação dos efeitos da anestesia sobre o sistema nervoso central em testes eletrofisiológicos da audição	set/17	Foram realizados testes para avaliação de diferentes tipos de droga sobre o estado de alerta dos camundongos CBA/j e C57BL/6j (Dexmedetomidina, Xylazina e Ketamina). A solução de Ketamina + Xilazina na dose 0,1ml/25g foi a mais efetiva para registro de potenciais evocados auditivos em camundongos. O melhor registro eletrofisiológico ocorreu aproximadamente 30 minutos após a injeção. Esse momento foi definido como início da sedação leve. O uso isolado de Dexmedetomidina provocou efeito sedativo retardado (início \pm quatro horas após a injeção) e reações adversas prolongadas como diurese e diminuição da temperatura corporal do animal.

Ensaio e definição do protocolo de avaliação eletrofisiológica em modelo animal com eletrodos tipo agulha	set/17 a dez/17	Potenciais evocados auditivos periféricos (ABR) e centrais (AMLR) foram realizados em diferentes condições de teste. Após anestesia (Ketamina + Xylazina), foram introduzidos eletrodos subdérmicos tipo agulha na linha média entre as orelhas, na região periauricular e no dorso do animal. Por meio do registro da atividade cerebral frente a tom burst de 10.000Hz a 90 decibéis, foi possível obter o resultado para latência e amplitude das ondas registradas. Com eletrodo tipo agulha, obteve-se média de 25,2ms de latência e 7,21 μ V de amplitude para o AMLR.
Avaliação eletrofisiológica da audição central em camundongos normais e diabéticos	set/17 a jan/18	Após definição do protocolo de testagem do AMLR em camundongos normais, o mesmo foi aplicado em camundongos diabéticos. dados preliminares apontaram discreto aumento na latência e importante redução na amplitude do AMLR em camundongos diabéticos quando comparados aos controles. A Diabetes é uma doença associada à neuropatias periféricas. Há uma hipótese de envolvimento central também causado pelo desequilíbrio no controle dos níveis glicêmicos. Há pouca evidência na literatura sobre alterações centrais causadas pela Diabetes. O uso de modelos animais, como realizado durante o estágio doutoral, pode fomentar o conhecimento e investigação de alterações auditivas centrais negligenciadas na prática clínica. Os parâmetros poderão ser aplicados em pesquisas futuras com inoculação do HTLV-I e outros modelos de doença.
Treinamento da técnica cirúrgica para implantação de eletrodos crônicos no crânio de camundongos adultos	out/17	Para realização dos testes eletrofisiológicos sem sedação é necessário a implantação de eletrodos crônicos, que podem ser ativados sem que o animal seja submetido a dor ou estresse. A técnica cirúrgica de implantação de parafusos soldados a um conector que recebe os eletrodos do sistema de registro do AMLR foi ensinada pelo Dr. Fabrice Giraudet. O passo a passo para realização da cirurgia foi detalhadamente descrito e demonstrado. A técnica foi aprendida e executada com sucesso. Ao todo, 30 camundongos do laboratório foram submetidos à cirurgia. O conector foi bem implantado e permaneceu funcional durante todo o seguimento (três meses), demonstrando que a técnica foi bem empregada e se mostra uma solução viável para o acompanhamento da audição central em eventos prospectivos de longa duração.

<p>Ensaio e definição do protocolo de avaliação eletrofisiológica em modelo animal com eletrodos crônicos (com e sem anestesia)</p>	<p>out/17 a jan/18</p>	<p>Potenciais evocados auditivos periféricos (ABR) e centrais (AMLR) foram realizados em diferentes condições de teste. Para coleta e registro do PEAML foi utilizado o sistema Neuropack-Nihon Kohden. O eletrodo ativo foi posicionado próximo à linha média na região frontal e o referência lateralmente na região temporal. Os testes foram realizados com 200 tom burst de 10.000Hz, filtro de 10-250Hz, taxa de 3 tons/s e intensidade de 90dBNPS. A sonda foi posicionada na orelha direita. O ABR foi coletado simultaneamente com filtro de 150-3000Hz como critério de qualidade do traçado. A temperatura retal foi mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. A condição de teste em leve sedação foi considerada na presença de reflexos podais e movimentação de vibrissas. Houve maior reprodutibilidade de traçado e significativo aumento da amplitude do AMLR nos registros obtidos por meio de eletrodos crônicos. Não foi observada diferença significativa quando comparados os valores de latência e amplitude do AMLR nas condições com e sem anestesia. Entretanto, os registros realizados sem sedação demoraram em média 20 minutos a mais para serem obtidos de maneira reprodutível e exigiram constante manipulação do animal e reposicionamento da sonda no conduto auditivo por parte do examinador. A técnica apresentada se mostrou uma ferramenta útil para avaliação da via auditiva central de modelos animais</p>
<p>Apresentação dos resultados preliminares das atividades desenvolvidas durante o estágio doutoral</p>	<p>dez/17</p>	<p>Apresentação dos resultados preliminares das atividades desenvolvidas de setembro a janeiro no laboratório de Biofísica Neurosensorial. O tema "Évaluation de la fonction auditive centrale dans un modèle animal" (Avaliação da função auditiva central em modelo animal) foi apresentado em seminários internos na Université Clermont Auvergne. (ANEXO 2)</p>
<p>Apresentação de pôster científico</p>	<p>mar/18</p>	<p>Apresentação do tema "Audição central em modelo animal: avaliação eletrofisiológica" no 33º Encontro Internacional de Audiologia, em São Paulo (BR). O trabalho foi apresnetado na modalidade pôster e concorreu ao prêmio de Excelência em Audiologia. Foram apresentados dados sobre os experimentos realizados pela bolsista durante o Doutorado Sanduíche. (ANEXO 3)</p>

Durante o período de Doutorado Sanduíche, o domínio do idioma francês foi uma barreira inicial, mas não determinante para o avanço do projeto. A bolsista se dedicou ao aprendizado contextualizado do idioma, buscando compreender termos técnicos e discutir os

achados de seus experimentos na língua originalmente falada pelos integrantes da equipe de pesquisa. Ao final de quatro meses de estágio doutoral, seu nível de proficiência melhorou significativamente, tanto na produção oral quanto escrita.

A escassez de dados na literatura, que embasassem as etapas iniciais dos experimentos, como a definição dos parâmetros de avaliação e sedação, não permitiu que a equipe avançasse para a etapa de verificação dos efeitos da estimulação auditiva sobre a via central. Os três primeiros meses de estágio doutoral foram dedicados a desenvolver e testar o protocolo de avaliação eletrofisiológica central em camundongos. No quarto e último mês, os resultados foram analisados e retestados, dentro dos parâmetros mais adequados encontrados nos experimentos iniciais. Apesar disso, os achados foram importantes para o avanço e continuidade do projeto desenvolvido no Brasil. O uso do potencial de média latência pode ser uma alternativa útil e ainda não descrita na literatura para avaliar o comprometimento central em pacientes com infecção pelo HTLV-1.

3. Informações Adicionais

A avaliação do diretor da Equipe Biophysique Neurosensorielle UMR INSERM 1107 e co-orientador do projeto na Université Clermont Auvergne, Prof. Dr. Paul Avan, foi muito positiva (ANEXO 4). Ao final do estágio doutoral, a bolsista foi convidada a permanecer em contato com o grupo de pesquisa para a colaboração em pelo menos uma revisão sistemática e um artigo original de pesquisa em uma das linhas do projeto “A new functional, anatomical and physiological exploration in animal models of cochleovestibular neuropathies”.

Os recursos investidos na bolsista foram revertidos em conhecimento teórico-prático em diversas áreas e saberes. A proposta de avaliação e intervenção da tese desenvolvida no Brasil está sendo modificada baseando-se nos achados experimentais do estágio Sanduíche. Tais atualizações tem potencial de otimizar tempo e recursos empregados na avaliação e terapêutica de pacientes com HTLV-1, favorecendo o manejo adequado e eficiente da saúde e funcionalidade destes indivíduos. Por fim, há perspectiva de publicações de alto impacto para a comunidade científica e para o Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da UFMG.

4. Conclusões

A participação da aluna Aline Rejane Rosa de Castro no Doutorado Sanduíche permitiu o fortalecimento da parceria entre UFMG e UCA, iniciada em 2014 por meio de convênio CAPES/COFECUB. O projeto realizado trouxe avanços para o seguimento da pesquisa de doutorado vinculada à Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da UFMG, além de colaborar com a produção e desenvolvimento da Equipe Biophysique Neurosensorielle UMR INSERM 1107, na Université Clermont Auvergne. A bolsista trabalhou de forma responsável e dedicada no projeto. Além de cumprir rigorosamente o plano de trabalho, se comprometeu em divulgar os resultados em eventos de grande expressão em nível nacional e internacional, além de ter iniciado a redação de artigo científico a ser submetido à publicação em periódico internacional Qualis B1 ou superior na área Medicina II. Aline foi capacitada ao trabalho em pesquisa básica. Por ter participado de todas as fases experimentais, desde a concepção dos experimentos até a análise dos dados, a aluna desenvolveu seu raciocínio crítico e ampliou sua visão e experiência em pesquisa. Tais habilidades são essenciais para a continuidade sua tese de doutorado dentro de padrões de excelência e produtividade.

> PROGRAMME DE LA SFA

⁽¹⁾ Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny sur Orge

⁽²⁾ Ecole du Val de Grace, Paris

⁽³⁾ Equipe Biophysique Neurosensorielle, UMR Inserm 1107, Clermont Ferrand

⁽⁴⁾ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon

⁽⁵⁾ Ecole Normale Supérieure, Paris.

Contexte : La capacité à comprendre la parole dans le bruit varie entre les individus y compris dans une population de jeunes normo-entendant. Ces différences inter-individuelles pourraient être liées à des atteintes auditives ne modifiant pas les seuils audiométriques telles que les synaptopathies touchant les fibres à taux de décharge spontané bas à moyen. Ce type de lésions auditives pourrait entraîner des déficits de codage temporel des stimuli sonores supraliminaires. Elles pourraient également se traduire par une anomalie de l'aspect de l'onde I à électrocochléographie.

Objectif : L'objectif de notre étude est de mesurer chez une population de 36 sujets jeunes normoentendant leur capacité de compréhension de la parole dans le bruit, leur capacité de codage temporel ainsi que l'aspect de leur onde I et d'observer les relations entre ces différentes mesures pour vérifier les hypothèses sus citées.

Méthode : La compréhension de la parole dans le bruit est évaluée à l'aide d'un test de perception des consonnes (VCVCV) à différents rapports signal/bruits (Silence, 10, 5, 0, -5, -10), du test Framatrix, et d'un test de perception de mots monosyllabiques à différents rapports signal/bruits (Silence, 10, 5, 0, -5). Les capacités de codage temporel sont évaluées à l'aide d'un test de détection de modulation d'amplitude et d'un test de modulation de fréquence, pour des fréquences porteuses de 0,5 et 4 kHz, à 10 et 60 dB SL. L'aspect de l'onde I est évalué à l'électrocochléographie enregistrée pour des intensités de stimulation de 80 et 90 dB HL à une cadence de 9 Hz et un taux de réjection de 30%. Les produits de distorsion acoustique sont également recueillis à 1 ; 1,5 ; 2 ; 3 ; 4 et 5 kHz à des intensités de 65, 70 et 75 dB SPL.

Résultats : Une importante variabilité inter-individuelle est observée pour la plupart des mesures comportementales et plus particulièrement pour les tâches de détection de modulation avec une porteuse de 4 kHz ainsi que pour les tâches de compréhension de la parole dans le bruit. Ce premier résultat confirme qu'un audiogramme normal ne permet pas de présumer des capacités auditives du sujet pour des tâches impliquant des stimuli supraliminaires. Les analyses statistiques multidimensionnelles permettant de mettre à jour les relations entre les capacités de compréhension de la parole dans le bruit et l'ensemble des autres mesures effectuées sont en cours et seront présentées lors de la conférence

G013 Discrimination auditive et traitement temporel : outils (simples) révélateurs des altérations cognitives subcliniques

A. CASTRO ⁽¹⁾, D. GONÇALVES ⁽¹⁾, F. GIRAUDET ⁽²⁾, L. RESENDE ⁽¹⁾, P. AVAN ⁽²⁾

⁽¹⁾ Federal University of Minas Gerais, Faculty of Medicine, Belo Horizonte, Brazil.

⁽²⁾ Université d'Auvergne, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand, France.

Le constat des difficultés d'intelligibilité, chez des patients avec ou sans déficience auditive, soulève souvent la question des performances cognitives. Il est possible d'avancer que ces altérations cognitives soient la conséquence de pathologies neurologiques.

Parmi les potentiels électrophysiologiques, le P300 (potentiel évoqué auditif de longue latence) représente l'activité corticale impliquant des compétences de discrimination, d'intégration et d'attention.

Cette présentation sera essentiellement axée sur la facilité d'un tel test et nous illustrerons nos propos par l'étude clinique d'une pathologie infectieuse neurologique induite par le HTLV-1.

Des altérations de la latence de la P300 dans le groupe asymptomatique illustrent l'intérêt d'un tel test dans le dépistage d'anomalies subcliniques dans les aspects cognitifs.

Parallèlement, des explorations psycho-acoustiques de la résolution temporelle, mesurée par « Gaps in Noise Test », montrent également des performances inférieures des patients infectés par le HTLV-1.

L'objectif final de ce projet est la validation de ces outils, simples dans leur réalisation et leur interprétation, comme révélateurs des altérations cognitives subcliniques, permettant à moyen terme de les proposer en routine audiolinguistique.

G014 Le vieillissement et la perte auditive dégradent la sensibilité aux informations temporelles des sons mais n'affectent pas la mémorisation et la prise de décision

N. WALLAERT ⁽¹⁾, L. VARNET ⁽¹⁾, B.C.J. MOORE ⁽²⁾, C. LORENZI ⁽¹⁾

⁽¹⁾ UMR CNRS LSP 8248, Institut d'Etude de la Cognition, Ecole normale supérieure, Paris Sciences et Lettres Research University, 29 rue d'Ulm, 75005 Paris, France

⁽²⁾ Department of Experimental Psychology, University of Cambridge Downing street, Cambridge CB2 3EB, United Kingdom

Introduction : Les signaux de communication tels que la parole véhiculent des informations de modulation d'amplitude (AM) et de fréquence (FM) saillantes, jouant un rôle critique en identification. Ces informations sont encodées en termes d'indices d'enveloppe et de structure temporelle fine. De nombreuses études suggèrent que la sensibilité aux indices d'enveloppe temporelle et de structure temporelle fine décline avec l'âge et/ou la perte auditive.

Ce déficit peut résulter pour partie :

- i) d'un déficit sensoriel, i.e. une dégradation du codage périphérique des indices d'enveloppe et de structure temporelle fine;
- ii) d'une efficacité de traitement réduite, i.e. d'une réduction des capacités centrales à utiliser optimalement les indices d'enveloppe et de structure temporelle fine disponibles (déficits mnésiques, attentionnels, décisionnels...)

Objectif : Le but de cette étude est de séparer la contribution de chacun de ces facteurs (sensoriels versus centraux) dans les déficits observés.

Méthodes : Les seuils de détection d'auditeurs jeunes, âgés et malentendants sont mesurés pour l'AM et la FM. L'intégration temporelle d'AM et de FM (i.e., capacité centrale à bénéficier d'une augmentation du nombre de cycles de modulation est évaluée de façon à déterminer dans quelle mesure l'efficacité de traitement centrale décline avec l'âge et/ou la perte auditive.

Résultats : Pour tous les groupes, les seuils de détection d'AM et de FM diminuent lorsque le nombre de cycle augmente. En AM: i) les seuils de détection d'AM sont plus élevés pour chez les auditeurs âgés comparativement aux autres groupes; ii) l'intégration temporelle est identique chez les sujets normoentendants jeunes et âgés, mais augmente avec la perte auditive. En FM: i) les seuils de détection de FM sont altérés par l'âge et par la perte auditive; ii) l'intégration temporelle est similaire pour l'ensemble des groupes.

Apresentação de resultados preliminares dos experimentos realizados no Laboratoire Biophysique Neurosensorielle, Université Clermont Auvergne (França)



UFMG - UCA



Évaluation de la fonction auditive centrale dans un modèle animal

Aline Castro
Septembre - Décembre / 2017

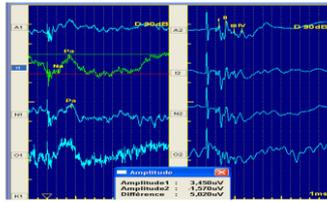
Septembre

Collaboration : Marco, Ludmila, Fabrice

1) Définition du protocole d'enregistrement des AMLR chez la souris anesthésiée

Test	
Stimulus	Click, rarefaction, 0,1ms
Fréquence	3Hz
Nombre stim	200
Filtre	10Hz - 3KHz
Puissance	90dB

Anesthésie	
Solution:	0,09Ke + 0,04Xy + 0,87NaCl
Dose:	0,1ml/25g
Meilleur registre : 30-40m après l'anesthésie (La souris est presque réveillée)	



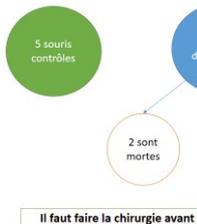
Octobre

Collaboration : Fabrice

2) Chirurgie : casque chez la souris CBA (contrôle et diabétique)



5 souris contrôles



8 souris diabétiques

2 sont mortes

2 ont perdu les casques

Il faut faire la chirurgie avant l'injection de STZ

Octobre

Collaboration : Ludmila, Fabrice

3) Standardisation de AMLR chez la souris CBA



	Latence (ms)			Amplitude (µV)		
	Min	Max	Moy	Min	Max	Moy
Casque libre sans anesthésie	25,8	39,2	31,3	9,6	12,77	10,85
Casque libre avec anesthésie	23,5	33,8	28,2	8,69	19,64	12,1
Casque restreint sans anesthésie	22,3	35,4	28,4	6,33	13,12	9,65
Casque restreint avec anesthésie	22,8	30,2	26,6	9,23	14,24	11,2
Aiguille avec anesthésie	24,8	25,9	25,2	4,9	11,3	7,21

Novembre

Collaboration : Viktória, Ludmila, Fabrice

4) Chirurgie : casque chez la souris C57BL



18 souris avec casque

10 avec STZ

8 contrôles

4 sont mortes

5 sont diabétiques

1 n'est pas encore diabétique

Trou fait avec une aiguille : pas de bruit

Novembre

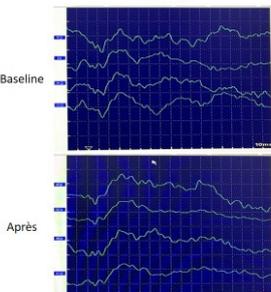
Collaboration : Ludmila, Fabrice

5) Baseline : Évaluation périphérique et centrale chez les souris C57BL

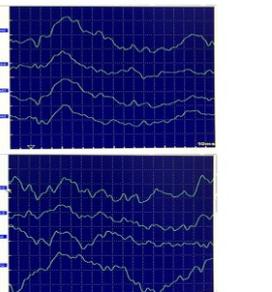
- DPOEA, ABR, L'effet de suppression, AMLR

	STZ	Glucose	Évaluation	Latence (ms)				Amplitude (µV)			
				10KHz	16KHz	24KHz	32KHz	10KHz	16KHz	24KHz	32KHz
Souris 33	-	80	Baseline	32	32,3	30,8	32,3	17	13,1	15,9	16,9
			1 semaine	32,4	33,1	30,8	33,1	16,2	12,9	16,9	13,8
Souris 47	+	> 600	Baseline	31,9	31,9	33,1	33,5	20,4	13,5	14,2	14,2
			1 semaine	34,3	32,8	34,8	35,3	14,9	12,4	7,6	12,4
Souris 48	+	170	Baseline	33,1	31,5	33,7	33,7	14,9	11,4	12,1	13,2
			1 semaine	33,2	32,3	33,3	33,8	10,3	5,8	8,6	10,7

Contrôle



Diabétique



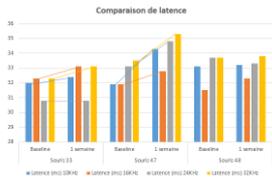
Après

Décembre

Collaboration : Ludmila, Fabrice

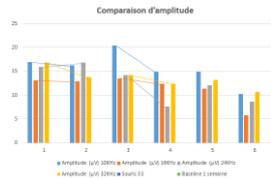
6) Surveillance des souris et systématisation des données

Comparaison de latence



Retard de latence?

Comparaison d'amplitude



Réduction de l'amplitude?

Pôster concorrente ao Prêmio de Excelência em Audiologia no 33º Encontro Internacional de Audiologia (São Paulo, 2018)



UFG **UNIVERSITÉ Clermont Auvergne**

AUDIÇÃO CENTRAL EM MODELO ANIMAL: AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA

Castro, ARR^{1,2}; Labanca, L^{1,2}; Carfagno, M²; Gonçalves, DU¹; Resende, LM¹; Carvalho, SAS¹; Avan, P¹; Giraudet, F³
¹Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); ²Facoltà di Medicina e Chirurgia – Università degli Studi di Perugia (IT); ³Equipe Biophysique Neurosensorielle - Faculté de Médecine – Université Clermont Auvergne (FR)

acaastro.rrc@gmail.com – Belo Horizonte / MG

Introdução

A experimentação animal é a base para o desenvolvimento de modelos para o estudo das vias auditivas. Habitualmente são utilizados potenciais evocados periféricos (PEATE) para avaliar a função auditiva e determinar o grau de perda de audição. Por outro lado, poucos estudos abordam a avaliação auditiva central. O potencial evocado de média latência (PEAML) é uma resposta auditiva cujo pico positivo Pa (10-50ms) reflete principalmente o funcionamento de estruturas talamocorticais do sistema auditivo central. Seu registro em modelo animal pode subsidiar a melhor compreensão da fisiopatologia de certas doenças.

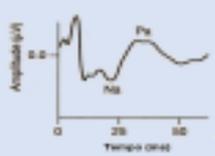


Fig. 1 Traçado típico de PEAML. (Adaptado de Bell et al., 2004)

Resultados

A amostra foi composta por 20 camundongos com média de idade de 22 semanas e média de peso de 28,4 gramas. Os resultados obtidos neste estudo foram semelhantes para os camundongos tipo CBA/J e C57BL/6J. A solução de Ketamina + Xilazina na dose 0,1ml/25g foi a mais efetiva para registro do PEAML em camundongos. O melhor registro da onda Pa ocorreu aproximadamente 30 minutos após a injeção. Esse momento foi definido como início da sedação leve. O uso isolado de Dexmedetomidina provocou efeito sedativo retardado (início a quatro horas após a injeção) e reações adversas prolongadas como diarreia e diminuição da temperatura corporal do animal.

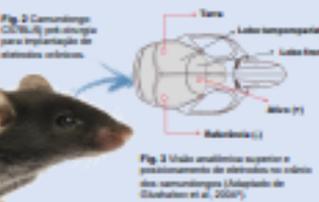


Fig. 2 Camundongo C57BL/6J pré-estirpa para implantação de eletrodos ativos.



Fig. 4 União lateral de camundongos durante a fase cirúrgica para implantação de eletrodos ativos.



Fig. 5 Camundongo CBA/J não sedado com alodina cobríca conectado ao equipamento de registro de PEAML. A unidade auditiva demonstrada à direita direita.

Métodos

Estudo experimental realizado com 10 camundongos adultos tipo CBA/J e 10 tipo C57BL/6J (Fig. 2 e 5). A audição normal foi atestada por emissões otoacústicas realizadas antes dos testes. Para coleta e registro do PEAML foi utilizado o sistema Neupack-Nihon Kohden. O eletrodo ativo foi posicionado próximo à linha média na região frontal e o referência lateralmente na região temporal (Fig. 3). Os testes foram realizados com 200 tons burst de 10.000Hz, filtro de 10-250Hz, taxa de 3 tons/s e intensidade de 90dBnPS. A sonda foi posicionada na orelha direita. O PEATE foi coletado simultaneamente com filtro de 100-3000Hz como critério de qualidade do traçado. A temperatura retal foi mantida a 37°C ± 0,5°C. A condição de teste em leve sedação foi considerada na presença de reflexos podais e movimentação de vibrissas. Foram considerados os valores de latência absoluta de Pa e amplitude Na-Pa para interpretação dos achados do PEAML. (Comitê de Ética em Pesquisa Animal ARAFIS # 4813-2018/0410417255v70)

Objetivo

Descrever uma técnica para coleta e registro do PEAML em modelo animal (camundongo).

Discussão e Conclusão

O PEAML é uma medida viável para a pesquisa de função auditiva central em modelo animal. Estudos anteriores realizados em camundongos normais e diabéticos confirmam tal viabilidade⁽¹⁻⁴⁾. Entretanto, esses resultados refletiam apenas os valores de latência e amplitude obtidos com eletrodos tipo agulha. Os valores de latência e amplitude divergem dos apresentados no presente estudo, mas esses estudos anteriores utilizaram clicks e maior taxa de apresentação dos estímulos⁽¹⁻⁴⁾. No presente estudo, a amplitude de onda PEAML foi significativamente maior quando obtida por meio de eletrodos crônicos, uma vez que estes estão mais próximos dos sítios geradores⁽⁵⁾. Quanto à influência da sedação sobre o PEAML, o controle da temperatura corporal e da intensidade dos estímulos permitiu a aquisição de potenciais evocados dentro da faixa esperada mesmo sob o efeito da anestesia. Foi observado que quanto mais leve a sedação, maior foi a amplitude de PEAML. O estado de leve sedação permitiu a diminuição de artefatos musculares e o bom posicionamento de sonda no conduto auditivo, que são variáveis cruciais para a adequada aquisição e reprodutibilidade dos potenciais evocados de média latência.

Nosso estudo avança ao comparar as respostas com e sem efeito da anestesia e em diferentes situações de teste. Foram apresentados diversos parâmetros possíveis para a aquisição de PEAML em camundongos, evidenciando a situação de teste mais efetiva para que futuros estudos sejam realizados. A implantação de eletrodos crônicos permitiu a coleta de potenciais evocados mais robustos, independentemente do nível de sedação. A técnica apresentada se mostrou uma ferramenta útil para avaliação da via auditiva central de modelos animais. Seu uso pode fomentar o conhecimento e investigação de alterações auditivas centrais negligenciadas na prática clínica.

Referências:

1. Bell, S.; Smith, DC; Allen, R; Lottar, MI. Recording the middle latency response of the auditory evoked potential as a measure of depth of anesthesia. A technical note. *Brit J Anaesth.* 2004; 93(3):442-6. / 2. Glushakova, AV; Glushakova, OU; Dost, S; Carney, PR; Hayes, RL. Animal Models of Posttraumatic Seizures and Epilepsy (2016). Humana Press, NY. / 3. Hong, R; Kang, TH. Auditory neuropathy in streptozotocin induced diabetic mouse. *Neurosci Lett.* 2008; 431(3):268-72. / 4. Hong, R; Kang, TH. Distinction between auditory electrophysiological responses in type 1 and type 2 diabetic animal models. *Neurosci Letters.* 2016; 588:309-14. / 5. Huang, R; Liang, F; Zhang, L; Liu, M; Yang, J; Yan, L, et al. Latency of auditory evoked potential monitoring the effects of general anesthetics on nerve fibers and synapses. *Sci Rep.* 2015;3:12730.

Fig. 3

Fluxograma de detalhamento metodológico do estudo

Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3
<p>Seleção de tipo de eletrodo</p> <ul style="list-style-type: none"> Camundongos (10) 10 + Ketamina (10) 10 + Midazolam 	<p>Coleta - Injeção de eletrodos crônicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Arterio temporal Referência frontal Referência lateral Temperatura retal 	<p>Coleta de PEATE e PEAML com eletrodos ativos</p> <ul style="list-style-type: none"> Camundongos Forma de anestesia 101 eletros

Fig. 4

Registros de PEAML obtidos em diferentes situações de teste. De cima para baixo, aquisições com eletrodos agulha, eletrodos crônicos com leve sedação e crônicos sem sedação.

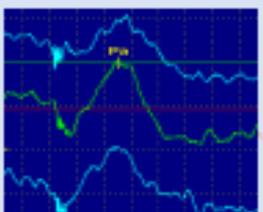


Fig. 5

Medidas de latência central dos valores de latência absoluta de Pa em milissegundos e amplitude relativa Na-Pa em microvolts nas diferentes situações de teste.

Eletrodo	Sedação	Movimentação	Latência (ms)			Amplitude (µV)		
			Min	Max	Méd	Min	Max	Méd
Agulha	Normal	Assente	14,8	25,8	25,2	4,3	11,3	7,21
Crônico	Normal	Assente	32,3	35,4	28,4	6,33	15,12	9,65
Crônico	Leve	Vibrissas	23,5	33,8	28,2	8,89	29,64	12,1
Crônico	Não	Restrita	32,8	30,2	26,6	9,21	14,24	11,3
Crônico	Não	Livre	25,8	39,2	31,3	9,6	12,77	10,85

Houve maior reprodutibilidade de traçado e significativo aumento da amplitude do PEAML nos registros obtidos por meio de eletrodos. Não foi observada diferença significativa quando comparados os valores de latência absoluta da onda Pa e de amplitude Na-Pa nas condições com leve anestesia e sem anestesia.

Entretanto, os registros realizados sem sedação demonstram em média 20 minutos a mais para serem obtidos de maneira reprodutível. Outro ponto negativo do registro sem sedação foi a necessidade constante de manipulação do animal e de reposicionamento da sonda em seu conduto auditivo por parte do examinador.

Referências:

1. Bell, S.; Smith, DC; Allen, R; Lottar, MI. Recording the middle latency response of the auditory evoked potential as a measure of depth of anesthesia. A technical note. *Brit J Anaesth.* 2004; 93(3):442-6. / 2. Glushakova, AV; Glushakova, OU; Dost, S; Carney, PR; Hayes, RL. Animal Models of Posttraumatic Seizures and Epilepsy (2016). Humana Press, NY. / 3. Hong, R; Kang, TH. Auditory neuropathy in streptozotocin induced diabetic mouse. *Neurosci Lett.* 2008; 431(3):268-72. / 4. Hong, R; Kang, TH. Distinction between auditory electrophysiological responses in type 1 and type 2 diabetic animal models. *Neurosci Letters.* 2016; 588:309-14. / 5. Huang, R; Liang, F; Zhang, L; Liu, M; Yang, J; Yan, L, et al. Latency of auditory evoked potential monitoring the effects of general anesthetics on nerve fibers and synapses. *Sci Rep.* 2015;3:12730.

Agradecimentos:







Equipe Biophysique Neurosensorielle
INSERM UMR 1107

Clermont-Ferrand, 19 January 2018

Subject:

Doctoral stay of Mrs Aline Rejane Rosa de Castro in the team of Neurosensory Biophysics– INSERM UMR 1107, Université Clermont Auvergne

FINAL REPORT
TO WHOM IT MAY CONCERN

Mrs Aline Castro has completed a 4-month stay in my laboratory, from September 2017 to January 2018. Her project was about "A new functional, anatomical and physiological exploration in animal models of cochleovestibular neuropathies", under my supervision. During her stay, Mrs Castro has developed objective methods for the central exploration of auditory pathways in a mouse model (middle-latency evoked potentials). Because these potentials are sensitive to the degree of anesthesia and vanish when anesthesia is too deep, she has performed a systematic study of sedative drugs (xylazine, dexmedetomidine) at different doses on the quality of recordings. The most robust situation for recording these responses has turned out to be in free-moving mice equipped with deep implanted skull electrodes, a technique that Mrs Castro has mastered. The chosen model in which central auditory pathways exhibit fast impairment after the condition has been triggered is diabetes mellitus. Here, it was induced by injections of streptozocin, toxic for insulin-producing pancreatic cells. The model is now ready for the assessment and therapeutic approach of central auditory processing and cognition, not only in diabetes, but also in other conditions thought to affect the auditory pathways, such as in HTLV-I infected subjects.

In the meantime, Mrs Castro has improved her laboratory skills in terms of animal care, surgery and data analysis. She now perfectly masters the use of French (oral and written). During her stay, she has given two talks in French, one at the National Congress of the French Society of Audiology in Paris, and one during the 2017 "meetings with patients" session organized by INSERM and Fondation de l'Audition in our University Hospital. From our laboratory's standpoint, Mrs Castro's stay has been very fruitful and her contribution has been fully satisfactory, in terms of skills, team spirit, hard work, results and dedication.



Pr Paul Avan (<http://neurodol.u-clermont1.fr>)
UMR Inserm 1107 – Equipe Biophysique Neurosensorielle
Université d'Auvergne, Faculté de Médecine

Faculté de Médecine

28, place Henri Dunant, B.P. 38, 63001 Clermont-Ferrand cedex 1, France
tél : (33) 4 73 17 81 30 ou fax : (33) 4 73 17 81 39

ANEXO II: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Exames eletrofisiológicos para testar a cognição auditiva e equilíbrio postural na mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)

Pesquisador: Denise Utsch Gonçalves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92928518.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.898.825

Apresentação do Projeto:

A proposta inicial deste projeto é avaliar e desenvolver ferramentas de diagnóstico e tratamento para as alterações causadas pelo HTLV-1 no sistema nervoso central. (Obs.: O vírus HTLV (sigla da língua inglesa que indica "vírus que infecta células T humanas") é um retrovírus isolado em 1980, a partir de um paciente com um tipo raro de leucemia de células T.) Em relação ao comprometimento cognitivo associado ao HTLV-1, O treinamento auditivo é um conjunto de estratégias utilizadas para desenvolver ou reabilitar as habilidades auditivas, as quais são necessárias para a compreensão da fala e melhorar a cognição. Técnicas específicas de treinamento auditivo podem aprimorar as habilidades auditivas e a melhor funcionalidade está diretamente relacionada com a capacidade de reorganização do substrato neural auditivo. Tal fenômeno é conhecido como plasticidade neural, que pode ser observada em adultos. Em relação ao comprometimento medular associado ao HTLV-1, a avaliação da resposta á reabilitação postural, feita através da estimulação vestibular galvânica, depende da comparação de dois grupos infectados pelo HTLV-1 com instabilidade postural; um será exposto a estimulação galvânica como estratégia de tratamento para a estabilidade postural enquanto o outro grupo não será submetido ao tratamento teste.

Inicialmente os integrantes da coorte do Grupo Interdisciplinar de pesquisa em HTLV-1 (GIPH) que aceitarem participar do estudo serão submetidos a avaliação clínica, neurológica e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 2.898.825

otorrinolaringológica com a finalidade de serem divididos em três grupos: controle negativo, HTLV-1 assintomático e com mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM). Em seguida, o exame Potencial evocado miogênico vestibular ocular(o-VEMP), cervical (c-VEMP) e solear (s-VEMP) será realizado com a finalidade de se avaliar a via vestibulo-espinhal, que é relacionada ao reflexo postural. O objetivo é selecionar os indivíduos infectados pelo HTLV-1 com reflexo postural alterado e com reflexo normal. Os participantes terão o seu equilíbrio postural avaliado clinicamente através do teste de Romberg, Timed up and go test, Escala de equilíbrio de Berg e Escala visual analógica. Além de submetidos ao VEMP, os participantes serão submetidos ao teste de processamento auditivo central - P300 para avaliar a cognição auditiva. Os participantes com todas as avaliações normais serão reavaliados após 6 meses (subprojeto 1). Os participantes com alteração no VEMP ou nos testes de estabilidade postural serão convidados a participar do subprojeto 2 cujo objetivo é avaliar o efeito da EVG na reabilitação da instabilidade postural. Os participantes com alteração no processamento auditivo serão convidados a participar do subprojeto 3 cujo objetivo é avaliar o efeito do treinamento auditivo na reabilitação das habilidades auditivas centrais.

Subprojeto 1: VEMP para avaliar o equilíbrio corporal na HAM - Serão convidados a participar da pesquisa 150 indivíduos, na faixa etária de 30 a 59 anos, compostos por um grupo de 50 indivíduos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos, 50 com diagnóstico definido de HAM e por um grupo controle de 50 indivíduos não infectados pelo HTLV-1. Tratar-se de um estudo comparativo transversal analítico do tipo caso-controle aninhado a coorte de infectados pelo HTLV1 acompanhados pelo Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV-1 (GIPH) desde 1997. Os participantes serão submetidos a estimulação vestibular galvânica (EVG) para gerar o VEMP. A resposta eletrofisiológica será captada por eletrodos de superfície nos músculos oculares (o-VEMP) esternocleidomastóideo (c-VEMP) e sóleo da panturrilha (s-VEMP). Como etapa longitudinal, propõe-se a realização semestral dos VEMPs nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos para se avaliar a evolução de resposta eletrofisiológica de normal para alterada visando selecionar indivíduos com possível evolução da fase subclínica para HAM. Subprojeto 2: Avaliação da estimulação vestibular galvânica na melhora da instabilidade postural associada à HAM - Trata-se de estudo experimental com 30 infectados pelo HTLV-1 entre 18 a 75 anos de idade com instabilidade postural que serão randomicamente divididos em dois grupos. O diagnóstico de instabilidade postural será baseado no exame neurológico, incluindo alteração na prova de Romberg, tempo superior a 10 segundos na realização da prova de marcha do Timed up and go test e pontuação menor ou igual a 49 pontos na Escala de equilíbrio de Berg, além de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.898.825

alteração nos VEMPs. Um dos grupos será submetido à EVG que será realizada com eletrodos de superfície colocados na pele do osso da mastóide. O estímulo será gerado por um estimulador de corrente constante. Cada sessão terapêutica será constituída de dois ensaios de 60 estimulações. O intervalo entre os ensaios será de 5 minutos em cada sessão e os intervalos entre os estímulos serão randomizados entre 4 e 6 segundos. Os participantes serão acompanhados quanto ao equilíbrio postural pelo VEMP e testes neurológicos. Subprojeto 3: Alteração da cognição auditiva associada ao HTLV-1: avaliação comportamental, eletrofisiológica e da efetividade do treinamento auditivo para reabilitação. O treinamento auditivo será usado para melhorar a cognição auditiva de indivíduos infectados pelo HTLV-1 com alteração da cognição auditiva detectada pelo P300 e testes comportamentais. Trata-se de estudo experimental com 30 infectados pelo HTLV-1 e com P300 alterado que serão randomicamente divididos em dois grupos. Um dos grupos será submetido ao TA e o outro grupo será submetido a atividades com mesmo tempo de duração do TA mas que não tem ação em melhora da cognição auditiva (controle). Os grupos serão acompanhados pelo P300 e testes comportamentais para avaliar a cognição auditiva. O P300 é um teste eletrofisiológico que avalia o processamento auditivo central (PAC) e detecta alterações cognitivas que tem se mostrado frequentes na HTLV-1 (HAM). O treinamento auditivo (TA) poderá se apresentar como uma estratégia de tratamento com melhora na cognição auditiva dessa população. Estudos envolvendo medidas comportamentais, psicofísicas e eletrofisiológicas pré e pós intervenção demonstram associação positiva entre Treinamento Auditivo (TA) e desenvolvimento das habilidades auditivas neurocognitivas em diferentes populações.

Como critério de Inclusão o pesquisador descreve "Serão incluídos no estudo indivíduos de 18 a 75 anos de idade, de ambos os gêneros. Os grupos estudados serão: Grupo controle: Composto indivíduos com sorologia negativa para o HTLV-1 pelo teste ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent -assay). Grupo com a infecção pelo HTLV-1: Composto por ex-doadores de sangue da Fundação Hemominas com soropositividade definida pelo teste ELISA e confirmado por meio do WB (Western Blot) ou testes moleculares (Reação em cadeia da polimerase - PCR). Os participantes foram subdivididos em dois subgrupos de acordo com o resultado da avaliação neurológica: Grupo assintomático: indivíduos sem sintomas clínicos de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) adaptado (GRASSI et al, 2011; CASTRO-COSTA, 2006), classificados conforme Escala de Incapacidade Funcional Ampliada adaptada (EDSS) e OSAME apresentando classificação zero em ambas as escalas (KURTZKE, 1983; OSAME, 1990).

Grupo HAM: indivíduos com sinais clínicos suficientes, de acordo com os critérios propostos pela OMS adaptado (GRASSI et al, 2011; CASTRO-COSTA, 2006), classificados conforme Escala de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.898.825

Incapacidade Funcional Ampliada adaptada (EDSS) e OSAME apresentando classificação a partir de dois em ambas as escalas. Já os critérios de exclusão, serão indivíduos com documentação de sorologia positiva para vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), teste Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) positivo e participantes com história de acidente vascular encefálico e epilepsia. Para a realização do VEMP serão excluídos os participantes com incapacidade de permanecer na posição do exame e participantes com episódios recorrentes de vertigem ou história de vestibulopatia periférica já diagnosticada previamente. Para a realização da avaliação do processamento auditivo e testes comportamentais serão excluídos os participantes com perda auditiva superior a 25dBNA nas frequências de 1000Hz ou 2000Hz.”

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Avaliar e desenvolver testes eletrofisiológicos de diagnóstico e de tratamento das alterações no equilíbrio corporal e na cognição auditiva e no equilíbrio causadas pelo HTLV-1.

Objetivos Secundários

Avaliar, por eletrofisiologia, utilizando-se o VEMP, as vias neuronais ascendentes (VEMP ocular) e descendentes (VEMP cervical e solear) associadas ao equilíbrio corporal de indivíduos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos e com HAM; Avaliar a resposta ao tratamento com a EVG de pacientes com instabilidade postural; Avaliar e descrever o PAC através do P300 e de testes comportamentais relacionados a cognição auditiva; Avaliar a resposta ao TA em caso de alteração no PAC; Comparar os resultados do P300 com os resultados do VEMP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador

Riscos: Os riscos dos exames são mínimos. Durante a estimulação galvânica, o paciente poderá sentir um leve formigamento no couro cabeludo; poderá sentir também um desequilíbrio passageiro durante o estímulo. Para a realização do VEMP, eletrodos de superfície para captar a resposta eletrofisiológica são colocados na perna ou pescoço do paciente. Para a realização do P300, um fone de ouvido em som de intensidade normal é oferecida para o paciente que deve estar atento para o que escuta.

Benefícios: O paciente será submetido a uma avaliação auditiva, exame neurológico, avaliação cognitiva. Todos esses procedimentos tem caráter preventivo se exames mostrarem-se normais e

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.898.825

o paciente será encaminhado para o devido diagnóstico e tratamento se os exames se mostrarem alterados. Para aqueles infectados pelo HTLV-1 com alteração do equilíbrio corporal, a estimulação galvânica será oferecida como uma opção de tratamento para melhorar o equilíbrio corporal. Vale ressaltar que não existe, até o presente momento, estudo controlado em pacientes com HTLV-1. A modalidade de estimulação elétrica do crânio tem se mostrado útil para intervenções em zumbido e depressão, mas com um custo muito elevado (estimulação transmagética). Oferecemos uma opção a baixo custo, caso nossas pesquisas mostrem ganho, o que é a nossa expectativa. Para aqueles infectados pelo HTLV-1 que tiverem o diagnóstico de alteração na cognição auditiva por causa da presente pesquisa, ter a oportunidade de ser submetido ao treinamento auditivo é um privilégio, ao nosso ver. O treinamento auditivo é uma modalidade de reabilitação da cognição auditiva que não tem qualquer risco para o paciente e vem sendo usado para quadros de déficit de atenção em crianças, dentre outras indicações. O participante desse estudo não teria oportunidade de ter acesso a esse tipo de tratamento se não fosse por essa pesquisa. Por fim, a infecção do HTLV-1 é considerada pelo Ministério da Saúde como negligenciada e a HAM é uma mielopatia de diagnóstico tardio e sem tratamento definido. Essa pesquisa tem como foco o diagnóstico precoce e o tratamento da instabilidade postural e cognitiva na HAM. Ambas as ações são muito importantes no contexto de uma infecção que precisa de pesquisas clínicas para avançar nas questões citadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa não apresenta questionamentos éticos. Mostra-se importante para o campo de conhecimento, bem como tendo relevância social ao se tratar de método diagnóstico e de tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados de forma correta. Não havendo comentários sobre eles.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante da resposta positiva aos questionamentos feitos na diligência do parecer de número 2.816.069, sou favorável, s. m. j., a aprovação do projeto "Exames eletrofisiológicos para testar a cognição auditiva e equilíbrio postural na mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)".

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.898.825

pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1080446.pdf	21/08/2018 21:11:23		Aceito
Outros	Carta_resposta_COEP.jpg	21/08/2018 21:10:25	Denise Utsch Gonçalves	Aceito
Outros	Parecer_Departamento_HTLV_2018.pdf	21/08/2018 21:09:10	Denise Utsch Gonçalves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_nova_versao.pdf	21/08/2018 21:06:38	Denise Utsch Gonçalves	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_EBSERH.pdf	09/03/2018 08:01:01	Denise Utsch Gonçalves	Aceito
Parecer Anterior	COEP_VEMP_GALVANICO_2005.pdf	09/03/2018 08:00:10	Denise Utsch Gonçalves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	UniversalHTLV_2018.pdf	08/03/2018 19:33:48	Denise Utsch Gonçalves	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostroHTLV_2018.pdf	08/03/2018 19:28:58	Denise Utsch Gonçalves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.898.825

BELO HORIZONTE, 17 de Setembro de 2018

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br