

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Faculdade de Medicina  
Pós-graduação em Medicina Molecular

**RENATA CAETANO VIEIRA DE FARIA**

**Investigação do Comprometimento Cognitivo no Vírus Linfotrópico de Células T  
Humanas tipo 1**

Belo Horizonte  
2015

**RENATA CAETANO VIEIRA DE FARIA**

**Investigação do Comprometimento Cognitivo no Vírus Linfotrópico de Células T  
Humanas tipo 1**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Nicolato

Co-orientadora: Profa. Dra. Débora Marques de Miranda

Belo Horizonte  
2015

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Leandro Fernandes Malloy-Diniz, que foi quem primeiro me apontou o caminho. Obrigada por ter aberto a porta e a deixado aberta, mesmo com minha demora em entrar.

Ao orientador Rodrigo Nicolato, agradeço sua tranquilidade e confiança. Elas me ajudaram a confiar também.

À co-orientadora Débora Miranda, que foi muito além de seu papel e foi antídoto para minha ansiedade. Obrigada por ter tornado o caminho tão mais simples.

Ao Luiz Cláudio Romanelli, com quem compartilho o sucesso do trabalho. Obrigada pela disponibilidade que fez o processo possível.

À toda a equipe da Fundação Hemominas e do GIPH, que me recebeu sem reservas e me fez parte do grupo. Esta parceria me trouxe o sentido maior do trabalho.

Aos meus pais, que confiaram em que eu sou e me apoiaram em todas as decisões, lá desde o início. Obrigada por terem me preparado para as melhores escolhas.

Ao Gustavo, que mesmo mais novo me serve de exemplo e me ajuda a pensar e a ser melhor!

Aos meus avós, por serem minha amostra do que realmente importa na vida. Obrigada pelo amor todo.

À Bela Lima e Ana, pelo apoio especial ao longo de todo o caminho – todo mesmo. Obrigada pela companhia. Aguardo vocês nos próximos passos!

Às minhas Lincreusas especiais, Kall, Lílian, Júlia, Ju, Ana Luíza e Sabrina. Vocês tornaram o caminho mais fácil e mais bonito! Obrigada pela troca de ajuda, de angústias e de alegrias ao longo do caminho!

Aos amigos todos, que tiveram paciência em me esperar e me ajudar pelos mais diversos meios: Mah, obrigada por me apontar novos caminhos; Lu, obrigada pelas revisões de última hora. A todos os outros, obrigada por me levantarem os ânimos sempre e continuarem comigo. Eu juro que respondo as mensagens no coração.

Ao Wesley, que chegou no meio do caminho e veio com tanto a me oferecer. Obrigada pelo carinho, pela compreensão e pela formatação.

Por fim, aos pacientes atendidos, que me ensinaram sobre fé e incertezas; e aos doadores de sangue, que mostraram de verdade o que é estar disponível ao outro.

“Everything can be taken from a man or a woman but one thing: the last of human freedoms to choose one's attitude in any given set of circumstances, to choose one's own way”

Viktor E. Frankl, *Man's Search for Meaning* (1977)

## RESUMO

O Vírus Linfotrófico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) atinge cerca de 15 a 20 milhões de pessoas no mundo e é o agente causal de um amplo espectro de doenças. A mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) é sua manifestação mais clássica e está associada a degeneração da substância branca na medula e no cérebro, onde inflamação perivascular crônica provoca lesões similares às associadas ao HIV. Considerando as semelhanças com o HIV e a localização subcortical das lesões, é esperada ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos e comprometimento cognitivo. O objetivo do estudo é investigar a existência de comprometimento cognitivo associado à infecção pelo HTLV-1 e analisar se há correlação entre este comprometimento e o nível de prejuízo neurológico dos pacientes. Foi realizada avaliação neuropsicológica, de sintomas depressivos e de funcionalidade nos portadores do HTLV-1 e em um grupo controle pareado por sexo, idade e escolaridade. Os resultados apontaram pior desempenho dos portadores do HTLV-1 em medidas de processamento motor, memória episódica e funções executivas, além de maior frequência de sintomas depressivos e pior funcionalidade em atividades da vida diária. Nas medidas cognitivas, os subgrupos com HTLV-1 não mostraram diferenças significativas entre eles; no entanto, os subgrupos com sintomas neurológicos mostraram-se mais deprimidos e menos funcionais que os portadores assintomáticos. A depressão não se correlacionou com nenhum dos déficits atribuídos à infecção por HTLV-1. Estes resultados sugerem a presença de um comprometimento cognitivo importante nos portadores do HTLV-1, inclusive nos assintomáticos. Conclui-se que a infecção assintomática por HTLV-1 não é uma condição benigna, mas um estágio temporariamente subsindrômico da infecção.

**Palavras-chave:** Vírus Linfotrófico das Células T Humanas Tipo 1; mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical, comprometimento cognitivo, funcionalidade

## ABSTRACT

Human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-1) infects around 15 to 20 million people worldwide and is a causal agent of a broad clinical spectrum of diseases. The HTLV-associated myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) is the most significant expression of this infection. It is associated with degeneration of white matter in the spinal cord and in brain, where perivascular inflammation in white matter region mimics lesions promoted by HIV. Considering the similarities with HIV and the subcortical location of the lesions, neuropsychiatric symptoms and cognitive damage are supposed to occur. The aim of this study is to investigate the existence of cognitive impairment associated to HTLV-1 infection and evaluate if it has any correlation with the degree of neurological disability of patients. Neuropsychological assessment was conducted in an experimental and a control group matched for age, sex and education. Functional performance and depressive symptoms were also evaluated in both groups. We found a lower performance of HTLV-1 patients on measures of motor processing, verbal memory, executive functions, depressive symptoms and functional performance, when compared with controls. In cognitive measures, HTLV-1 subgroups showed no significant difference among them; however, symptomatic subgroups showed significantly more depressive symptoms and were less functional than asymptomatic carriers. Depression was not correlated with any of the deficits assigned to the infection. These results suggest the presence of important cognitive impairment in HTLV-1 patients, including asymptomatic carriers. We concluded that HTLV-1 asymptomatic infection is not a benign condition, but a stage of the disease temporally coursing with less symptoms.

**Keywords:** Human T-cell leukemia virus type-I, HTLV-associated myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP), cognitive impairment, functional performance

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figure 4.1.</b> Estimated Marginal Means of General Intelligence.....	43
<b>Figure 4.2.</b> Estimated Marginal Means of Functional performance .....	43

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1.</b> Guia diagnóstico para HAM/TSP de acordo com níveis de averiguação. ....	15
--	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Table 4.1</b> - Demographic features of the groups.....	35
<b>Table 4.2</b> - Scores in the neuropsychological battery – two groups .....	36
<b>Table 4.3</b> - Demographic features of the subgroups .....	38
<b>Table 4.4</b> - Scores in the neuropsychological battery - subgroups .....	40
<b>Table 4.5</b> - Spearman correlations among depressive symptoms and cognitive and functional measures .....	42
<b>Table 4.6.1</b> - Significance and main effects on group, depression and their interaction on general intelligence in a general linear model .....	43
<b>Table 4.6.2</b> - Significance and main effects on group, depression and their interaction on functional performance in a general linear model .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATL	Leucemia/linfoma de células T do adulto
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EDSS	Escala de Incapacidade Funcional Expandida
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FAB	Bateria de Avaliação Frontal
GADL	Escala Geral de Atividades da Vida Diária – GADL
GIPH	Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV-1
HAM/TSP	Mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical
HAND	Transtorno da Cognição Associado com a Infecção pelo HIV
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV-1	Vírus Linfotrópico Humano de Células T tipo 1
IHDS	Escala Internacional de Demência pelo HIV
INCT-MM	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular
LCR	Líquido cefalorraquidiano
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TN-LIN	Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas
WB	Western Blot

## SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	11
1.1.O HTLV-1 .....	11
1.2.A HAM/TSP .....	13
1.3.Alterações cognitivas associadas ao HTLV-1 .....	16
2.OBJETIVOS.....	20
2.1.Objetivo geral .....	20
2.2.Objetivos específicos.....	20
3.MÉTODOS.....	21
3.1.População do estudo .....	21
3.2.Critérios de inclusão e exclusão .....	22
3.3.Instrumentos .....	23
4.COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE HTLV-1 INFECTION: A COMPARATIVE STUDY ASSOCIATED WITH FUNCTIONAL PERFORMANCE .....	28
4.1.Introduction .....	29
4.2.Methods .....	31
4.3.Results .....	35
4.4.Discussion.....	44
4.5.References .....	49
5.DISSCUSSÃO GERAL.....	54
6.Conclusão e Perspectivas futuras .....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	59
ANEXOS.....	66
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	66
ANEXO B – Escala Expandida do Estado de Incapacidade – EDSS .....	69

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. O HTLV-1

O vírus HTLV-1 (Vírus Linfotrófico Humano de Células T tipo 1) foi o primeiro retrovírus humano descrito e pertence à família Retroviridae. São descritos atualmente quatro tipos: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4, sendo o primeiro mais associado a doenças e, portanto, mais estudado (Kroon *et al.*, 2010).

Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas atualmente, sendo a prevalência bastante heterogênea de acordo com a região do mundo (Tuppin *et al.*, 1996). Estudos realizados com doadores de sangue mostram que esta prevalência varia de 0,003 a 37% (Catalan-Soares *et al.*, 2005). Algumas regiões da Europa apresentam as menores taxas, com 0,5 infectados a cada 10000 doadores (Laperche, Worms e Pillonel, 2009). No extremo oposto encontra-se áreas de maior concentração, como algumas regiões do Japão, que com 128 infectados a cada 10000 doadores tornaram-se endêmicas para o vírus (Iwanaga *et al.*, 2009). Esta heterogeneidade decorre de rotas de imigração e hábitos socioculturais que contribuem para a transmissão do vírus.

O Brasil é considerado um país de média endemicidade, com prevalência de 48 a cada 10000 doadores de sangue (Catalan-Soares *et al.*, 2005). A presença do vírus foi confirmada em todas as capitais pesquisadas. Um estudo realizado com doadores de sangue dos 27 estados demonstrou uma distribuição heterogênea, com variação de 0,4/1000 em Florianópolis (SC) a 10/1000 em São Luís (MA). A partir dos dados disponíveis, considera-se que o Brasil possa ser o país com o maior número absoluto de casos, somando 2,5 milhões de infectados (Carneiro-Proietti *et al.*, 2006).

A transmissão do vírus pode se dar por diversas vias, a saber: via transplacentária, durante o parto, amamentação, relação sexual, transfusão de sangue, hemoderivados contaminados e uso de drogas injetáveis (Romanelli, Caramelli e Proietti, 2010). O diagnóstico é muitas vezes realizado em triagens sorológicas de populações específicas, como doadores de sangue e grávidas, mas ocorre também no caso de suspeita clínica (Passos, Calazans e Carneiro-Proietti, 1998).

Ao contrário do que se observa no Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o HTLV-1 não necessariamente desencadeia um processo patológico em seus portadores. No entanto, nos casos em que a infecção se desenvolve, é descrita grande variedade de manifestações. Algumas destas já foram comprovadamente associadas ao vírus, como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL), a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), a uveíte e a dermatite infectiva. Outras, como a artrite, a polimiosite, a depressão e o comprometimento cognitivo são apontadas como possivelmente associadas a esta infecção. No entanto, ainda faltam estudos que consolidem esta associação (Proietti *et al.*, 2005; Verdonck *et al.*, 2007).

As manifestações do vírus são determinadas por diferentes fatores envolvidos na interação vírus/hospedeiro e pelo modo como essa interação se desenvolve. A depender destes fatores, o portador se caracterizará como assintomático, paciente sofrendo de doença hematológica (ATL) ou de doença inflamatória (HAM/TSP, uveíte, artrite reumatoide, dentre outras) (Romanelli, Caramelli e Proietti, 2010). Observa-se que aproximadamente 95% das pessoas infectadas permanecem assintomáticas (Saito, Mineki e Bangham, Charles Rm, 2012), enquanto cerca de 2% a 3% desenvolvem ATL (Osame *et al.*, 1990) e outros 0,25% a 4% desenvolvem HAM/TSP (Hisada *et al.*, 2004). Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento dessas doenças estão a alta carga proviral (porcentagem de células mononucleares que abrigam o vírus no sangue periférico), o padrão de resposta imunológica

do hospedeiro, a via de transmissão por derivados de sangue, dentre outras (Araujo, Abelardo Qc, 2015).

Apesar da maioria dos indivíduos infectados permanecerem assintomáticos, o HTLV-1 tem sido reconhecido como um importante agente retroviral devido à gravidade das doenças por ele desencadeadas (Poiesz *et al.*, 1980). Neste cenário, a HAM/TSP aparece como sua manifestação neurológica mais clássica, sendo, no entanto, somente a “ponta do iceberg” do complexo neurológico associado ao HTLV-1. Outras complicações neurológicas são observadas nos indivíduos infectados, como miopatias, doença do neurônio motor, neuropatia periférica, disfunção autonômica, ataxia cerebelar e comprometimento cognitivo, que aparecem de forma isolada ou associada à HAM/TSP (Araujo, Abelardo Qc, 2015).

## **1.2. A HAM/TSP**

A associação entre o HTLV-1 e a HAM/TSP foi reconhecida na década de 1980 (Osame *et al.*, 1986) e em 1989 a mesma correlação foi feita no Brasil (Castro *et al.*, 1989). Desde então a mielopatia tem sido identificada em todo o país, acometendo entre 0,25% a 4% dos portadores do HTLV-1 (Hisada *et al.*, 2004).

Trata-se de mielopatia crônica e de caráter progressivo, que se expressa por transtornos da marcha, com espasticidade e diminuição da força muscular nas extremidades inferiores. Apresenta evolução lenta, caracterizada por hiperreflexia, clônus e/ou sinal de Babinski, queixas urinárias, dor lombar, constipação e sensibilidade vibratória diminuída (Cartier e Gormaz, 1999; Gotuzzo *et al.*, 2000). Além dos sintomas neurológicos, pode estar associada a doenças autoimunes, como uveíte, artrite, alveolite e Síndrome de Sjogren (Saito, M. e Bangham, C. R., 2012)).

A HAM/TSP acomete predominantemente o sexo feminino e costuma apresentar seus primeiros sintomas na quarta ou quinta década de vida. Apesar do início geralmente insidioso e a progressão lenta, alguns casos apresentam desenvolvimento rápido dos sintomas neurológicos. Em sua evolução, o paciente diminui gradativamente a deambulação, demandando, com o passar do tempo, apoio para a locomoção – a princípio bengalas e andadores, até que evolui para o uso da cadeira de rodas (Ribas e Melo, 2002)

Os critérios diagnósticos desta mielopatia são comumente definidos a partir de um modelo elaborado por Castro-Costa e colaboradores (Castro-Costa *et al.*, 2006), e que foi baseado nas diretrizes diagnósticas estabelecidas pelo Ministério da Saúde (2004). Estes critérios estão descritos no Quadro 1.

#### **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 ácido desoxirribonucleico (DNA) proviral no sangue e/ou LCR;
3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

#### **Provável**

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;

(continua)

(continuação)

**Provável**

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/TSP.

**Possível**

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/TSP.

**Quadro 1.** Guia diagnóstico para HAM/TSP de acordo com níveis de averiguação.

**Fonte:** CASTRO-COSTA et al., 2006

Sabe-se que a mielopatia está relacionada a comprometimento da medula espinhal em seus diferentes segmentos, especialmente a medula torácica inferior (Cervilla, Cartier e García, 2006). Estudos neuropatológicos mostram atrofia simétrica nessa região, com lesões proporcionais à severidade dos danos neurológicos (Izumo, 2010). Estudos histopatológicos mostram lesões desmielinizantes e perda bilateral de axônios na medula espinhal, principalmente nos segmentos torácico e lombar, mas também cervical e do tronco cerebral nos casos de longa duração da doença (Cartier *et al.*, 1997).

No encéfalo, são observadas áreas de inflamação perivascular na substância branca subcortical (Lepoutre *et al.*, 2009). Essas lesões são semelhantes às associadas à infecção pelo vírus HIV e coincidem com o prejuízo cognitivo apresentado por pacientes (Cervilla, Cartier e García, 2006; Ogata *et al.*, 1993; Cartier e Gormaz, 1999; Silva, M. T. *et al.*, 2003).

Embora o mecanismo patogênico da HAM/TSP não esteja totalmente esclarecido, é sabido que o mesmo se divide em uma fase inflamatória e uma fase degenerativa. Na primeira, o HTLV-I atravessa a barreira hematoencefálica, juntamente com os linfócitos T infectados, principalmente os CD 4+. Este processo acarreta a perda da homeostase do sistema nervoso central. Após esta migração, ocorre um processo desmielinizante com consequente degeneração da substância branca e cinzenta (Lepoutre *et al.*, 2009; Lepoutre *et al.*, 2009; Araujo, A. Q., 2015)

Estes danos ao SNC, como se sabe, estão relacionados a limitações físicas e funcionais associados aos sintomas da HAM/TSP. Alguns estudos sugerem que estas limitações, além dos aspectos físicos, comprometem aspectos emocionais e sociais, causando prejuízos na qualidade de vida dos pacientes (Shublaq, Orsini e Puccioni-Sohler, 2011; Martins, Baptista e Araújo, 2012). Observa-se ainda o aumento da frequência de sintomas depressivos nos portadores do vírus (tanto sintomáticos quanto assintomáticos), que apresentam índices de depressão cerca de quatro vezes maior que a comunidade geral. Assim, há indícios de que a HAM/TSP e a infecção pelo vírus HTLV-1 de forma mais ampla pioram significativamente a qualidade de vida de seus portadores e esteja relacionada a sintomas depressivos somáticos e do humor (Martins, Baptista e Araújo, 2012).

### **1.3. Alterações cognitivas associadas ao HTLV-1**

Os primeiros relatos de alterações encefálicas em ressonância magnética surgiram logo após a descrição da HAM/TSP (Hara *et al.*, 1988). A prevalência das lesões variava em torno de 50 a 80% dos pacientes com a doença, sugerindo que o acometimento neurológico do SNC não era restrito à medula espinhal (Kira *et al.*, 1988). 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 estudo das alterações cognitivas no HTLV-1 teve início a partir do aumento do número de relatos destas alterações encefálicas nos pacientes com HAM/TSP. A percepção da semelhança com as lesões associadas à infecção pelo HIV (Silva, M. T. *et al.*, 2003) e, em outros casos, com a esclerose múltipla (Godoy *et al.*, 1995), também contribuiu para que fosse feita a relação entre a HAM/TSP e possíveis manifestações neuropsicológicas.

Considerando-se o perfil e a localização subcortical das lesões encontradas, é esperado um padrão de comprometimento relacionado a danos difusos na substância branca. Esta, como sabido, compreende metade do volume do cérebro adulto e consiste em um vasto número de axônios mielinizados conectando uma gama diversa de estruturas cinzentas corticais e subcorticais. Apesar da neuropatologia relacionada a danos nesta região envolver, em geral, parcelas da substância cinzenta, as evidências indicam que os danos na substância branca, por si mesmos, são suficientes para provocar manifestações neurocomportamentais clinicamente significativas, que podem inclusive alcançar a gravidade das demências (Filley, 1998; Filley, 2012).

O comprometimento resultante desses danos costuma envolver atenção sustentada, memória episódica, habilidades visuoespaciais e transtornos neuropsiquiátricos (Filley, 1998). Assim, é possível observar um determinado padrão de comprometimento cognitivo relacionado aos danos na substância branca e este, em certa medida, é suficiente para distinguir esses danos dos que se relacionam às demências corticais ou às demências subcorticais que afetam primariamente a substância cinzenta (Filley, 1998; Savage, 1997). Ainda assim, é importante considerar que os achados neuropsicológicos têm encontrado um

perfil de comprometimento amplo nas diferentes demências subcorticais, o que postula contra um conceito único desta patologia, com um padrão generalizado de comprometimento cognitivo (Lafosse *et al.*, 2007).

Dessa forma, ainda que o padrão das lesões encontradas nos pacientes com HTLV-1 seja semelhante ao observado nos pacientes com HIV, é importante diferenciar os prejuízos encontrados nas duas infecções (Silva, M. T. *et al.*, 2003). Por um lado, no Transtorno da Cognição Associado com a Infecção pelo HIV (HAND), observa-se prejuízos cognitivos como perda de memória visuoespacial, perda da coordenação visuomotora, esquecimentos, dificuldade de concentração, atenção, lentidão do pensamento e dano na memória verbal (Christo *et al.*, 2008). Estudos que utilizaram a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) nesses pacientes encontraram redução no metabolismo cortical e subcortical e afirmaram que essas anormalidades podem ser detectadas no início da manifestação da doença, quando os pacientes estão ainda relativamente assintomáticos (Lipcon e Sanger, 1990; Sathekge *et al.*, 2009).

No caso do HTLV-1, poucos estudos até o momento verificaram as manifestações cognitivas da infecção. O artigo que inaugura os relatos sobre o tema contou com uma amostra de 69 finlandeses com demência, dentre os quais nenhum se mostrou infectado pelo vírus. Na época, os autores concluíram que a infecção pelo HTLV-1 não era causa de demência (Sulkava, Korpela e Erkinjuntti, 1987). Estudos posteriores, no entanto, encontraram relação entre a infecção e déficits neuropsicológicos, tendo sido Cartier e colaboradores (1992) os primeiros que buscaram descrever o perfil neuropsicológico dos portadores da HAM/TSP. Eles encontraram comprometimento cognitivo em 48 dos 50 portadores do HTLV-1 avaliados, sendo que 45 deles apresentavam sintomas da HAM/TSP. O estudo descreve comprometimento significativo principalmente em memória verbal e visuoespacial, atenção e aprendizagem. A partir deste, outros estudos investigaram as funções

cognitivas desses pacientes e apontaram a presença de prejuízos principalmente em memória verbal e visual, atenção, aprendizagem e velocidade psicomotora (Lycke *et al.*, 1993; Fukushima *et al.*, 1994; Cartier *et al.*, 1997; Cervilla, Cartier e García, 2006; Cartier e Gormaz, 1999; Zorzi *et al.*, 2010).

No Brasil, destaca-se o estudo de Silva e colaboradores (2003), que avaliaram o comprometimento cognitivo em 37 pacientes com HAM/TSP e 40 portadores assintomáticos do HTLV-1, contando também com um grupo controle composto por 111 indivíduos saudáveis. Eles utilizaram uma bateria de testes neuropsicológicos e apontaram a presença de déficits na memória verbal e visual, atenção e habilidades visuomotoras nos dois grupos portadores do HTLV-1. O estudo não encontrou diferenças significativas entre os pacientes com HAM/TSP e os portadores assintomáticos do vírus, sugerindo que este comprometimento pode ser parte de um espectro neurológico da infecção por HTLV-1 (Silva, M. *et al.*, 2003).

A maioria dos estudos encontrados na literatura, no entanto, são relatos e séries de casos, com número pequeno de participantes e sem grupo controle, o que diminui consideravelmente o poder de investigação da existência ou não de alterações cognitivas nesta população. Considerando-se que pacientes com lesões na substância branca apresentam muitas vezes um nível de disfunção cognitiva que, mesmo não alcançando o status de demência, mostra-se clinicamente significativa (Filley, 2012), é relevante buscar uma caracterização mais robusta dos danos cognitivos em pacientes com HAM/TSP.

Assim, o presente estudo visa investigar o perfil cognitivo dos portadores do HTLV-1, sendo a hipótese principal que estes pacientes evoluam com comprometimento cognitivo leve quando comparados aos controles. Além disso, é esperado que a disfunção cognitiva esteja relacionada ao nível de comprometimento neurológico dos pacientes. A fim de responder a estas questões, investigou-se a presença do comprometimento cognitivo nos portadores do HTLV-1 e se há correlação entre este comprometimento e o estado neurológico dos pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Investigar a presença de comprometimento cognitivo associado à infecção pelo vírus HTLV-1.

### **2.2. Objetivos específicos**

1. Comparar os resultados obtidos na avaliação neuropsicológica nos diferentes estágios clínicos dos portadores do HTLV-1 (assintomáticos, sintomáticos sem HAM/TSP, HAM/TSP definida) e não portadores do vírus (controles).
2. Avaliar variáveis que podem interferir no comprometimento cognitivo encontrado.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. População do estudo**

O presente estudo foi realizado no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Medicina Molecular (INCT-MM), em parceria técnica e científica com o Serviço de Pesquisa da Fundação Hemominas de Belo Horizonte.

Os sujeitos participantes do grupo experimental foram selecionados da coorte do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH). Este grupo 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. Os ex-doadores de sangue infectados pelo HTLV do estado de Minas Gerais, Brasil, são acompanhados em uma coorte aberta, desde 1997. O grupo controle foi constituído por doadores de sangue da Fundação Hemominas de Belo Horizonte.

A coleta de dados foi realizada entre fevereiro de 2014 e junho de 2015. Todos os participantes preencheram um formulário de consentimento voluntário por escrito, em que declararam estar cientes dos procedimentos e de sua liberdade de participar da pesquisa (Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE; Anexo 1). O presente estudo é parte de um projeto mais amplo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Registro: COEP: 20784913.0.0000.5118) e pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Fundação Hemominas (Registro: CEP: 20784913.0.0000.5118).

### 3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos de 30 a 75 anos de idade, de ambos os gêneros, que assinaram o TCLE e compareceram no dia das avaliações. Os grupos estudados foram:

- ❖ **Grupo controle:** Composto por doadores de sangue da Fundação Hemominas com sorologia negativa para o HTLV-1 pelo teste ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay).
- ❖ **Grupo de portadores do HTLV-1:** Composto por participantes da coorte GIPH, em sua maioria ex-doadores de sangue da Fundação Hemominas com soropositividade definida pelo teste ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) e confirmado por meio do WB (Western Blot) ou testes moleculares (Reação em cadeia da polimerase - PCR). Os participantes foram subdivididos em três subgrupos de acordo com avaliação clínica neurológica, todas elas realizadas por um único neurologista com mais de dez anos de experiência no atendimento a portadores do vírus HTLV-1. O escalonamento dos pacientes também foi embasado no grau de comprometimento neurológico segundo a escala de Escala de Incapacidade Funcional Expandida – EDSS (Kurtzke, 1983). O exame neurológico normal na EDSS corresponde a zero, enquanto a progressão do comprometimento resultando em morte corresponde a 10. Os três subgrupos são:
  - Grupo assintomático: indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem a apresentação de sinais e sintomas;
  - Grupo sintomáticos sem HAM/TSP: indivíduos infectados pelo HTLV-1 com sintomas neurológicos não característicos da mielopatia ou com sinais incipientes da mielopatia, sem no entanto, caracterizar o diagnóstico;
  - Grupo HAM/TSP definida: indivíduos infectados pelo HTLV-1 com sinais evidentes de mielopatia, excluídas outras prováveis etiologias.

Foram excluídos participantes com traumatismo crânio-encefálico comprovado, histórico ou evidências clínicas de demência, que fizeram uso declarado de drogas ilícitas nos seis meses anteriores à avaliação, diagnosticados com alcoolismo, que apresentaram diagnóstico de transtorno psiquiátrico do Eixo I do DSM-IV (excetuando-se a depressão, variável considerada no estudo), que relataram menos de quatro anos de escolaridade, apresentaram coinfeção por agente infeccioso ou comprometimento neurológico de outra etiologia.

### **3.3. Instrumentos**

O protocolo utilizado foi escolhido considerando os déficits cognitivos comumente associados ao vírus HTLV-1 e a disponibilidade de testes validados para amostra brasileira. A avaliação teve duração média de uma hora e incluiu medidas de inteligência geral, memória episódica, velocidade psicomotora, funções executivas, linguagem, funcionalidade e sintomas depressivos. Os testes selecionados estão descritos abaixo.

- Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (Angelini *et al.*, 1999): Avalia Inteligência geral não verbal e é amplamente utilizado no Brasil. Constitui-se por três séries de doze itens (A, Ab e B), que são dispostas em ordem crescente de dificuldade. No início de cada série são empregados problemas mais simples, a fim de introduzir o indivíduo a um novo tipo de raciocínio, que será exigido nos itens que seguem. Os itens consistem em um desenho ou matriz com uma parte faltando, sendo expostas abaixo seis alternativas, dentre as quais o examinando deve identificar a que completa o desenho corretamente.

- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey - RAVLT (Malloy-Diniz, Leandro Fernandes *et al.*, 2007; De Paula, Melo, *et al.*, 2012): Utilizada versão brasileira do teste, que avalia o processo de aprendizagem, recordação e reconhecimento de memória episódica. O teste consiste em cinco tentativas de aprendizagem de uma lista de 15 palavras (A1, A2, A3, A4 e A5), seguida de uma lista de interferência (B1), uma tentativa de recordação imediata (A6), uma de recordação tardia após 25 minutos (A7) e, por fim, uma tentativa de reconhecimento (REC). Esta última se dá a partir de uma lista contendo 50 palavras, as 15 palavras da primeira lista, as 15 da segunda e 20 outras palavras semântica ou foneticamente relacionadas com as palavras anteriores, devendo o sujeito julgar se a palavra era pertencente ou não à primeira lista. Os escores de cada etapa são computados de acordo com o número de palavras corretamente evocadas, à exceção de REC, em que se pontuam todos os acertos (palavras corretamente classificadas) e subtrai-se 35 (total de distratores). Calcula-se também o total (A1-A5) de acertos nas etapas de aprendizagem.
  
- Nine Hole Peg Test (Grice *et al.*, 2003): Avalia processamento motor e atenção. Foi utilizado equipamento adequado (*Nine Hole-Peg Test Rolyan® 9-Hole Peg Test Kit – 9-PnB*), que consiste de plataforma composta por nove orifícios e um compartimento para os pinos, com um total de 15 pinos. O teste é realizado duas vezes em cada mão, sendo duas tentativas consecutivas com a mão dominante, seguidas imediatamente por duas tentativas consecutivas com a mão não dominante. Um cronômetro é utilizado para a medição do tempo. O paciente foi orientado a colocar e retirar os pinos na maior velocidade possível. O resultado final obtido constitui-se na média do tempo de realização do teste para cada mão.

- Bateria de Avaliação Frontal (FAB) (Dubois *et al.*, 2000): É recomendada como instrumento de rastreio das funções executivas e foi adaptada para o contexto brasileiro por Beato e colaboradores (2007). A bateria mensura os seguintes aspectos do funcionamento executivo: conceituação-categorização, fluência, planejamento e monitoramento motor, atenção seletiva, controle inibitório e apreensão. É composta por seis itens e o resultado obtido é a pontuação geral para o teste.
  
- Teste dos Cinco Dígitos (Sedó, 2015): É uma medida de Controle Inibitório e flexibilidade cognitiva. Consiste de um paradigma do teste Stroop, envolvendo números de 1 a 5 e quantidades de 1 a 5, dividido em quatro tentativas: leitura (leitura de números), contagem (contagem de figuras), escolha (dizer o número de dígitos ao invés de ler o dígito) e alternância (alternar entre contar e ler os números). A terceira tentativa envolve a avaliação do componente atenção seletiva, um importante aspecto do controle inibitório. Na quarta tentativa, avalia-se flexibilidade cognitiva. O teste envolve processos automáticos (parte 1 e 2) e processos controlados (partes 3 e 4) (De Paula, De Souza Costa, *et al.*, 2012).
  
- Escala de Avaliação de Demência – Mattis (Porto *et al.*, 2003): Foi utilizada versão brasileira do instrumento, que avalia o estado cognitivo geral nas áreas de atenção, iniciação, construção, conceituação e memória. É constituída por 36 tarefas agrupadas em cinco sub-escalas das diferentes áreas cognitivas. O resultado obtido é a pontuação em cada área avaliada e o total geral.

- Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas - TN-LIN (Malloy-Diniz, L Fernandes *et al.*, 2007; Bertola *et al.*, 2013): É um teste de nomeação que segue os mesmos princípios dos demais, no entanto teve seus estímulos adaptados à população brasileira. Foi escolhido como medida de linguagem (nomeação) considerando que as diferenças culturais têm importante influência sobre habilidades de nomeação.
  
- Escala Geral de Atividades da Vida Diária – GADL (Paula *et al.*, 2014): Escala sintética que avalia atividades da vida diária a partir de três componentes, sendo eles: atividades relacionadas a autocuidado, atividades domésticas e atividades avançadas. Apresenta boas propriedades psicométricas e é de aplicação rápida.
  
- Escala Internacional de Demência pelo HIV - IHDS (Sacktor *et al.*, 2005): É uma ferramenta desenvolvida para triagem cognitiva de indivíduos com a infecção pelo HIV. Trata-se de um instrumento que não sofre a influência da escolaridade e mostrou-se com boa sensibilidade (~80%) para a triagem de transtorno cognitivo associado à infecção pelo HIV. O teste é composto por três subtestes que avaliam a rapidez motora, rapidez psicomotora e memória. Diante das semelhanças das lesões associadas ao HIV e o HTLV-1, considerou-se útil a utilização do instrumento.
  
- Escala de Depressão Geriátrica – 15 itens - GDS-15 (Yesavage *et al.*, 1983): É uma escala amplamente utilizada em contexto clínico e de pesquisa e tem se mostrado confiável no rastreamento de depressão maior em idosos, segundo o CID-10 e

o DSM-IV. Apresenta normas validadas para a população brasileira (Almeida et al., 1999). Foi escolhida para aplicação tendo em vista que a população idosa é considerada comparável ao grupo clínico do presente estudo, considerando as limitações apresentadas pelo mesmo.

#### **4. COGNITIVE IMPAIRMENT IN THE HTLV-1 INFECTION: A COMPARATIVE STUDY ASSOCIATED WITH FUNCTIONAL PERFORMANCE**

**Renata Caetano Vieira de Faria, Luiz Cláudio Romanelli, Jonas Jardim de Paula, Maicon Rodrigues Albuquerque, Leandro Fernandes Malloy-Diniz, Débora Marques de Miranda, Rodrigo Nicolato**

##### **Abstract**

Human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-1) infects around 15 to 20 million people worldwide and is a causal agent of a broad clinical spectrum of diseases. The HTLV-associated myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) is the most significant expression of this infection. It is associated with degeneration of white matter in the spinal cord and in brain, where perivascular inflammation in white matter region mimics lesions promoted by HIV. Considering the similarities with HIV and the subcortical location of the lesions, neuropsychiatric symptoms and cognitive damage are supposed to occur. The aim of this study is to investigate the existence of cognitive impairment associated to HTLV-1 infection and evaluate if it has any correlation with the degree of neurological disability of patients. Neuropsychological assessment was conducted in an experimental and a control group matched for age, sex and education. Functional performance and depressive symptoms were also evaluated in both groups. We found a lower performance of HTLV-1 patients on measures of motor processing, verbal memory, executive functions, depressive symptoms and functional performance, when compared with controls. In cognitive measures, HTLV-1 subgroups showed no significant difference among them; however, symptomatic subgroups showed significantly more depressive symptoms and were less functional than asymptomatic carriers. Depression was not correlated with any of the deficits assigned to the infection. These results suggest the presence of important cognitive impairment in HTLV-1 patients,

including asymptomatic carriers. We concluded that HTLV-1 asymptomatic infection is not a benign condition, but a stage of the disease temporally coursing with less symptoms.

**Keywords:** Human T-cell leukemia virus type-I, HTLV-associated myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP), cognitive impairment, functional performance

#### 4.1. Introduction

Human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-1) infects around 15 to 20 million people worldwide (Tuppin *et al.*, 1996). Brazil has the biggest affected population with 2.5 million in absolute numbers, although still considered a country with an intermediate endemicity (Catalan-Soares *et al.*, 2005). HTLV-1 is a causal agent of a broad clinical spectrum of lymphoproliferative diseases, such as Adult T-cell leukemia (ATL), HTLV-associated myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP), arthritis, uveitis, dermatitis, and mild immunosuppression (Dekaban *et al.*, 2000).

The HAM/TSP affects less than 5% of individuals infected with HTLV-1, but it is the most significant expression of this infection. The commonest clinical presentations are spastic paraplegia or paraparesis, coursing with progressive upper motor neuron involvement and mild sensory deficit associated with sphincteric disturbance (Osame *et al.*, 1987; Flier *et al.*, 1993; Gessain e Mahieux, 2012). The HAM/TSP affects mostly women at 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> decades of life and its course is insidious and progressive with an increasingly demand for support to deambulate (Ribas e Melo, 2002).

The pathogenesis of HAM/TSP is not fully understood, but involves the HTLV-I infection of astrocytes, microglia and monocytes/macrophages and subsequent activation of infected cells. Immune response is driven by load of viral infection and includes an increased

pro-inflammatory cytokine production (Murphy *et al.*, 1989; Nagai *et al.*, 2001; Yamano *et al.*, 2002). However, the infection of resident cells and the mechanism of infection of central nervous system still need to be investigated. Neuropathologic findings of HAM/TSP consist in degeneration of white matter in and outside the spinal cord. Both white and gray matter of spinal cord presents chronic progressive inflammatory process, especially at the lateral funiculus. In brain, perivascular inflammation is observed in white matter region, mimicking lesions promoted by HIV (Silva, M. T. *et al.*, 2003; Lepoutre *et al.*, 2009).

Considering these similarities and the subcortical location of the lesions, neuropsychiatric symptoms and cognitive damage involving executive functions, sustained attention, episodic memory and visuospatial abilities is supposed to occur (Filley, 1998). Most studies that investigated these manifestations describe a similar pattern of deficits, primarily related to learning and memory, cognitive flexibility, and visuomotor skills (Cartier *et al.*, 1992; Fukushima *et al.*, 1994; Silva, M. T. *et al.*, 2003; Cervilla, Cartier e García, 2006). However, all published studies have small samples and no control group, leaving doubts about the power to investigate the presence of cognitive impairment in this population compared to general population.

This study aims to assess the cognitive profile in HTLV-1 carriers and the main hypothesis is that these patients course with mild cognitive impairment in comparison to healthy controls. Furthermore, we expect that the cognitive dysfunction will be related to degree of neurological disabilities. To answer this question, we evaluate the existence of cognitive impairment associated with HTLV-1 carriers, and whether it bears any correlation with the degree of neurological disability of the patients.

## 4.2. Methods

### *Participants*

We studied a total of 49 individuals with HTLV-1 infection (32 women) and 45 blood donors with negative serology for HTLV-1 (26 women). The infected group (HTLV-1 positive) was composed by asymptomatic carriers (n=24), symptomatic carriers without HAM/TSP (n=10) and HAM/TSP patients (n=15). These subjects were submitted to a clinical interview and a full neurological examination performed by an experienced neurologist, expert in HTLV-1 neurological complex (L.C. Romanelli). After this assessment, the groups were divided according to clinical aspects (HAM/TSP was diagnosed on the basis of the World Health Organization diagnostic criteria and Castro-Costa et al., 2006) and the degree of disability, measured by the Expanded Disability Status Scale – EDSS (Kurtzke, 1983). Normal neurological examination in the EDSS corresponded to zero, while the progression to increasingly disability resulting in death was numbered by 10. Patients had positive serum, confirmed by Western blot and/or PCR.

For all groups, we excluded individuals with neurological disorders by other causes, major psychiatric disorders, users of illicit drugs, alcoholism, coinfection (HIV, syphilis, C hepatitis virus, B hepatitis virus), and reported formal education level under four years. Subjects with depression in treatment were eligible for this research.

All subjects were assessed by a comprehensive neuropsychological protocol conducted by a trained neuropsychologist (R.C.V. Faria). The evaluations were performed from February 2014 to June 2015. The HTLV-1 patients were selected from GIPH (Interdisciplinary Group of Research in HTLV-1), a cohort from Hemominas Foundation,

Belo Horizonte, Brazil. The control group (HTLV-1 negative) included volunteers from the same institution.

This study is part of a broader project. Participants provided written informed consent and protocols were approved by Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (Registry: COEP: 20784913.0.0000.5118) and the Research Ethics Committee of Hemominas Foundation (Registry: CEP: 20784913.0.0000.5118).

### ***Neuropsychological Assessment***

Considering the most frequent cognitive deficits related to HTLV-1 and the availability of validated tests for Brazilian subjects we formulated a protocol including measures of intelligence, episodic memory, psychomotor speed, executive functions, language and functionality. The tests selected were:

*Raven's coloured progressive matrices – Raven - (Angelini et al., 1999):* It is one of the leading and most frequently used test of nonverbal reasoning ability. It consists of three series of twelve items (A, Ab and B ), which are arranged in ascending order of difficulty.

*Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT - (Malloy-Diniz, L Fernandes et al., 2007; De Paula, Melo, et al., 2012):* This test measures the processes of learning, recall and recognition of verbal episodic memory. The test consists of five attempts to learn a list of 15 words (A1, A2 , A3, A4 and A5 ), followed by an interference list (B1), an attempt at immediate recall (A6), a delayed recall after 25 minutes (A7) and, lastly, an attempt at recognition (REC).

*Nine Hole Peg Test – NHPG dominant and non-dominant hand - (Grice et al., 2003) –* This test measures motor processing and attention. It consists of a platform composed by nine slots

and a total of 15 pins. The patient was instructed to insert and remove the pins as fast as possible. The test was performed twice in each hand, in two consecutive attempts with the dominant hand, immediately followed by two consecutive trials with the non-dominant hand.

*Frontal Assessment Battery – FAB - (Dubois et al., 2000):* The battery measures the following aspects of executive functioning: abstract thinking, fluency, selective attention, inhibitory control, motor planning and environmental autonomy. It is composed of six items and the result is the overall score for the test.

*Five Digit Test – (Sedó, 2015):* The test measures speed processing, verbal fluency, attention, inhibitory control and cognitive flexibility. It consists in a stroop paradigm test composed by four successive parts: decoding (reading numbers), retrieving (counting figures), inhibiting (saying the number of digits instead of reading the digit) and shifting (switch between counting and reading).

*Mattis Dementia Rating Scale – MATTIS - (Porto et al., 2003):* It is a standard measure of general cognitive status in different domains: attention, initiation/perseveration, construction, conceptualization and memory. The results are the scores in each domain and the total score.

*International HIV Dementia Scale – IHDS - (Sacktor et al., 2005):* It is an instrument developed for cognitive screening of individuals with HIV infection. The test is comprised of three subtests and measures motor speed, psychomotor speed and memory.

*Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas/Naming Test of the Laboratory of Neuropsychological Investigations - TN-LIN – (Bertola et al., 2013):* The test

measures semantic knowledge and is similar from traditional naming tests, except for the regionalized stimuli, adapted from stimuli more common to the Brazilian patients. It was chosen considering the influence of cultural differences on naming abilities.

*General Activities of Daily Living Scale – GADL - (Paula et al., 2014)*: The instrument consists of a scale used as a measure of functional performance. It assesses activities of daily living from three components: activities related to self-care, domestic activities and complex activities. We used objective scoring criteria: 2 points if the patient can perform the activity, 1 point if he requires partial help and 0 points if it is fully dependent of human help for correct and safely performing the activity.

To assess depressive symptoms, *Geriatric Depression Scale – 15 itens - (GDS-15)* was used. This is one of the most commonly used instruments to screen depression in the elderly. Several studies have showed that GDS provides valid reliable measures. It was chosen as part of the protocol because we considered the aging population comparable to our clinical group, taking into account its physical and cognitive limitations (Yesavage *et al.*, 1983).

### ***Statistical Procedures***

The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the distribution pattern of the variables. Once our data distribution were predominantly non-parametric, participant's characteristics were described by median and interquartile range. Categorical variables were analyzed by the chi-square ( $\chi^2$ ). Group comparisons between HTLV-1 positive and HTLV-1 negative participants were performed by Mann-Whitney test, and effect sizes were estimated by "r" (Field, 2009). Differences between the subgroups (asymptomatic, symptomatic without HAM/TSP, HAM/TSP, HTLV-1 negative) were analyzed by Kruskal-Wallis test. Mann

Whitney test with Bonferroni correction [for six specific group comparisons; p-value was adjusted for 0.008] were used as “post-hoc”. The effect sizes were again estimated by “r” (Field, 2009). Spearman’s correlations were conducted between depressive measures and the cognitive variables significantly different on group comparisons. The variables correlated with depression were fitted as dependent variables in an analysis of covariance (ANCOVA). Data analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.

### 4.3. Results

Participants’ demographic description is reported in Table 4.1. There were no significant differences in terms of age, sex, and educational level between clinical group and controls.

**Table 4.1** - Demographic features of the groups

	<b>HTLV-1 positive (n=49)</b>	<b>HTLV-1 negative (n=45)</b>	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	<b>p-value</b>
Age (median, IQR)	53 (17,5)	51 (17)	0,567 <sup>1</sup>
Schoolyears (median, IQR)	10 (6)	9 (4)	0,594 <sup>1</sup>
Female (absolute value, %)	32 (65,3)	26 (57,8)	0,453 <sup>2</sup>

IQR, interquartile range; 1. Mann-Whitney test; 2.  $\chi^2$  test

The neuropsychological measures are shown in Table 4.2. and suggest significant differences mainly related to components of motor processing, episodic memory and executive functions. The HTLV-1 positive group shows a poorer performance in RAVLT-A6 - recall after interference (U=657,00, p=0,001, r=-0,35), A6/A5 - retroactive interference (U=752,00, p=0,007, r=-0,30) and in 9 Hole Peg Test – motor processing (DH: U=410,50,

$p < 0,001$ ,  $r = -0,54$ ; NDH:  $U = 417,00$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = -0,54$ ). Although with low effect sizes, a worst performance of this group is also observed on Mattis - initiation/perseveration ( $U = 808,50$ ,  $p = 0,017$ ,  $r = -0,24$ ), 5 Digit Test – inhibition error ( $U = 855,50$ ,  $p = 0,047$ ,  $r = -0,20$ ), 5 Digit Test – shifting correction ( $U = 829,00$ ,  $p = 0,034$ ,  $r = -0,21$ ), Frontal Assessment Battery – motor ( $U = 869,50$ ,  $p = 0,042$ ,  $r = -0,20$ ), Frontal Assessment Battery – abstract thinking ( $U = 876,50$ ,  $p = 0,037$ ,  $r = -0,21$ ), Raven -general intelligence ( $U = 834,50$ ,  $p = 0,042$ ,  $r = -0,20$ ) and TN LIN – naming ( $U = 818,50$ ,  $p = 0,22$ ,  $r = -0,23$ ). The groups did not differ significantly in global cognitive measures (Mattis-total, FAB-total and IHDS-total).

In addition, HTLV-1 group shows higher rates of depressive symptoms ( $U = 724,50$ ,  $p = 0,004$ ,  $r = -0,29$ ) and worst functional performance ( $U = 759,00$ ,  $p = 0,000$ ,  $r = -0,39$ ).

**Table 4.2** - Scores in the neuropsychological battery – two groups

	HTLV-1 positive (n=49)	HTLV-1 negative (n=45)	p-value <sup>1</sup> (r)
	Median (IQR)	Median (IQR)	
<b>General intelligence</b>			
Raven (total)	25 (8)	27 (6,5)	<b>0,042* (-0,20)</b>
<b>Screening tests</b>			
Mattis (total)	139 (7,5)	140 (4)	0,447
Frontal Assessment Battery (total)	16 (3)	16 (1,5)	0,125
International HIV Dementia Scale (total)	10 (4)	10 (2)	0,379
<b>Episodic Memory</b>			
RAVLT-A1 - immediate recall	5 (2)	5 (1,5)	0,13
RAVLT-A6 - recall after interference	7 (3,5)	9 (2)	<b>0,001** (-0,35)</b>
RAVLT-A7 - delayed recall	8 (5)	8 (4)	0,061
RAVLT-A1A5 - learning over trials	41 (12,5)	43 (11)	0,07
B1/A1 - proactive interference	0,8 (0,4)	0,8 (0,7)	0,81
A6/A5 - retroactive interference	0,7 (0,3)	0,8 (0,3)	<b>0,007** (-0,30)</b>
RAVLT- recognition	11 (5,5)	12 (4)	0,128
<b>Language</b>			
TN-LIN (naming)	59 (2)	60 (1)	<b>0,022* (-0,23)</b>
<b>Processing speed</b>			
5 Digits test (reading)	24 (9,5)	22 (4)	0,055
5 Digits test (counting)	28 (11)	26 (5,5)	0,196

(continua)

(continuação)

	HTLV-1 positive (n=49)	HTLV-1 negative (n=45)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	p-value (r)
<b>Motor processing</b>			
9 Hole Peg Test (DH)	23 (4,5)	19 (2)	<b>0,000** (-0,54)</b>
9 Hole Peg Test (NDH)	23 (5)	20 (2,5)	<b>0,000** (-0,54)</b>
Frontal Assessment Battery (motor)	3 (2)	3 (1)	<b>0,042* (-0,20)</b>
<b>Attention</b>			
Mattis (attention)	36 (2)	36 (1,5)	0,315
<b>Executive functions</b>			
Global measure			
Mattis (initiation/perseveration)	36 (3)	37 (1)	<b>0,017* (-0,24)</b>
Fluency			
Frontal Assessment Battery (fluency)	3 (0)	3 (0)	0,619
Categorization			
Mattis (conceptualization)	37 (2)	38 (2)	0,71
Inhibitory Control			
5 Digits Test (inhibition time)	42 (15)	41 (15)	0,575
5 Digits Test (inhibition error)	1 (3)	0 (1)	<b>0,047* (-0,20)</b>
5 Digits Test (inhibition correction)	1 (1)	1 (1)	0,061
Cognitive Flexibility			
5 Digit Test (shifting time)	62 (29)	59 (13,5)	0,207
5 Digit Test (shifting errors)	2 (4)	1 (3)	0,051
5 Digit Test (shifting correction)	2 (2)	1 (1)	<b>0,034* (-0,21)</b>
Abstraction			
Frontal Assessment Battery (similarities)	3 (1)	3 (0)	<b>0,037* (-0,21)</b>
<b>Depressive symptoms</b>			
Geriatric Depression Scale (total)	4 (6)	2 (2,5)	<b>0,004** (-0,29)</b>
<b>Functional performance</b>			
General Activities of Daily Living (total)	26 (3)	26 (0)	<b>0,000** (-0,39)</b>

\*p<0,05; \*\*p<0,01; IQR, interquartile range; r, effect size – Rosenthal r; RAVLT: Rey Auditory Learning Test; TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas; DH: Dominant hand; NDH: Non-dominant hand <sup>1</sup>The non-parametric test used was Mann-Whitney test.

In order to evaluate whether the cognitive impairment is associated with neurological disability and, therefore, with clinical/neurological stages of the HTLV-1 carriers, this group was divided in three subgroups, according to neurological assessment: asymptomatic carriers (G1), symptomatic carriers without HAM/TSP (G2) and HAM/TSP (G3). These three groups were compared with the control group (G4), in order to investigate the differences among them.

There were no significant differences in any of the demographic features in the subgroups, as shown in Table 4.3.

**Table 4.3** - Demographic features of the subgroups

	<b>Asymptomatic carriers</b>	<b>Symptomatic without HAM/TSP</b>	<b>HAM/TSP</b>	<b>HTLV-1 negative</b>	
	<b>G1 (n=24)</b>	<b>G2 (n=10)</b>	<b>G3 (n=15)</b>	<b>G4 (n=45)</b>	<b>p-value</b>
Age (median, IQR)	49 (18,25)	53 (16,5)	56 (15)	51 (17)	0,556 <sup>1</sup>
Schoolyears (median, IQR)	9 (4)	11 (4)	6 (6)	9 (4)	0,383 <sup>1</sup>
Female (absolute value, %)	12 (50)	8 (80)	12 (80)	26 (57,8)	0,156 <sup>2</sup>

IQR, interquartile range; 1. Kruskal-Wallis test; 2.  $\chi^2$  test

The neuropsychological data show significant differences on Raven - general intelligence (H=8,47, p=0,037), RAVLT-A1 - immediate recall (H=8,9, p=0,031), RAVLT-A6 - recall after interference (H=12,1, p=0,007), A6/A5 - retroactive interference (H=8,14, p=0,043), 5 Digit Test – shifting error (H=9,08, p=0,028), 5 Digit Test – shifting correction (H=8,28, p=0,040), 9 Hole Peg Test – motor processing (DH: H=33,09, p<0,001; NDH: H=30,89, p=0<0,001) and Frontal Assessment Battery – motor (H=11,27, p=0,010) as shown in Table 4.4. The differences covered the same cognitive components observed on the analyses with the two groups. It is noteworthy that the HAM/TSP group shows the worst performances, while the HTLV-1 negative shows the best results on the tests. As noticed, depressive symptoms present again an important difference (H=25,02, p<0,001), with the higher rates seen in the HAM/TSP group, followed by the symptomatic without myelopathy, asymptomatic and HTLV-1 negative, respectively. The HAM/TSP group had the worst functional performance among the groups.

In order to confirm these findings, Mann-Whitney tests were used in six specific group comparisons. A Bonferroni correction was applied and all the effects were tested considering p=0,008. This post hoc analysis (Table 4.4) showed that, in cognitive domains, asymptomatic,

symptomatic without myelopathy and HAM/TSP subgroups show no differences among them. However, symptomatic subgroups with and without HAM/TSP show significantly more depressive symptoms and are less functional than asymptomatic carriers. When compared to controls, asymptomatic subgroup shows worse performance in motor processing and in cognitive flexibility. Symptomatic without myelopathy and HAM/TSP subgroups show significant differences from controls in episodic memory, motor processing, cognitive flexibility and also in functional performance and depressive symptoms. Therefore, HTLV-1 subgroups showed poorer performance than controls and, differently from expected, it occurs even with asymptomatic carries.

**Table 4.4** - Scores in the neuropsychological battery - subgroups

	Asymptomatic carriers	Symptomatic without HAM/TSP	HAM/TSP	HTLV-1 negative			
	G1 (n=24)	G2 (n=10)	G3 (n=15)	G4 (n=45)			
	Median (IQR)				K-W	p-value	Post-hoc*
<b>General intelligence</b>							
Raven (total)	27 (6,75)	24 (8,75)	24 (9)	27 (6,5)	8,47	0,037*	-
<b>Screening tests</b>							
Mattis (total)	138 (5)	140 (11)	139 (9)	140 (4)	1,17	0,76	-
Frontal Assessment Battery (total)	17 (2)	14,5 (2,5)	16 (3)	15 (1,5)	7,37	0,061	-
International HIV Dementia Scale (total)	11 (4)	9,5 (2)	10 (4)	10 (2)	4,06	0,255	-
<b>Episodic Memory</b>							
RAVLT-A1 - immediate recall	5,5 (2)	4 (1)	5 (2)	5 (1,5)	8,9	0,031*	2 < 4
RAVLT-A6 - recall after interference	8 (4)	7 (2)	6 (4)	9 (2)	12,1	0,007**	2 < 4
RAVLT-A7 - delayed recall	8,5 (4)	6,5 (3)	7 (5)	8 (4)	6,41	0,093	-
RAVLT-A1A5 - learning over trials	44 (12)	38 (11)	37 (13)	43 (11)	5,69	0,128	-
B1/A1 - proactive interference	0,75 (0,4)	1 (0,35)	0,8 (0,5)	0,8 (0,7)	2,34	0,504	-
A6/A5 - retroactive interference	0,7 (0,2)	0,75 (0,2)	0,7 (0,3)	0,8 (0,3)	8,14	0,043*	1 < 4
RAVLT- recognition	12 (5)	10 (4,5)	7 (6)	12 (4)	6,01	0,111	-
<b>Language</b>							
TN-LIN (naming)	59 (2)	58,5 (3)	59 (2)	60 (1)	7,14	0,067	-
<b>Processing speed</b>							
5 Digits test (reading)	23,5 (7)	26 (12,5)	24 (15)	22 (4)	5,02	0,17	-
5 Digits test (counting)	26,5 (8,5)	31,5 (7,5)	31 (13)	26 (5,5)	6,29	0,098	-
<b>Motor processing</b>							
9 Hole Peg Test (DH)	22 (4)	22 (4,5)	24 (4)	19 (2)	33,04	0,000**	1 > 4; 2 > 4; 3 > 4
9 Hole Peg Test (NDH)	22,5 (4)	22 (4)	26 (5)	20 (2,5)	30,89	0,000**	1 > 4; 2 > 4; 3 > 4
Frontal Assessment Battery (motor)	3 (1)	1,5 (1)	3 (1)	3 (1)	11,27	0,010**	2 < 4 (0,000)

(continua)

(continuação)

	Asymptomatic carriers	Symptomatic without HAM/TSP	HAM/TSP	HTLV-1 negative			
	G1 (n=24)	G2 (n=10)	G3 (n=15)	G4 (n=45)			
	Median (IQR)				K-W	p-value	Post-hoc*
<b>Attention</b>							
Mattis (attention)	36 (2)	36 (2)	36 (1)	36 (1,5)	2,24	0,523	-
<b>Executive functions</b>							
Global measure							
Mattis (initiation/perseveration)	36 (3)	36 (3,5)	36 (5)	37 (1)	5,94	0,114	-
Fluency							
Frontal Assessment Battery (fluency)	3 (0)	3 (1)	3 (1)	3 (0)	5,34	0,148	-
Categorization							
Mattis (conceptualization)	37 (2)	37,5 (2)	39 (4)	38 (2)	0,399	0,941	-
Inhibitory Control							
5 Digits Test (inhibition time)	40,5 (11)	49 (21,5)	43 (18)	41 (15,5)	2,73	0,435	-
5 Digits Test (inhibition error)	1 (3)	1 (2)	1 (3)	0 (1)	4,27	0,233	-
5 Digits Test (inhibition correction)	1,5 (1)	1,5 (0,5)	1 (1)	1 (2)	3,74	0,291	-
Cognitive Flexibility							
5 Digit Test (shifting time)	58,5 (21)	66,5 (25)	73 (22)	59 (3,5)	5,73	0,125	-
5 Digit Test (shifting errors)	2 (3)	1,5 (3,5)	6 (7)	1 (3)	9,08	0,028*	3 > 4 (0,005)
5 Digit Test (shifting correction)	2 (1)	1 (2)	2 (2)	1 (2)	8,28	0,040*	1 > 4 (0,008)
Abstraction							
Frontal Assessment Battery (similarities)	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (0)	4,57	0,206	-
<b>Depressive symptoms</b>							
Geriatric Depression Scale (total)	2 (4-1)	6 (10-5)	8 (11-4)	2 (3,5-1)	25,02	0,000**	1 < 2; 1 < 3; 2 > 4; 3 > 4
<b>Functional performance</b>							
General Activities of Daily Living (total)	26 (0)	26 (2)	22 (9)	26 (0)	44,83	0,000**	1 > 3; 2 < 4; 3 < 4

\*p<0,05; \*\*p<0,01; IQR: interquartile range; K-W: Kruskal-Wallis; RAVLT: Rey Auditory Learning Test; TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas; DH: Dominant hand; NDH: Non-dominant hand \* Bonferroni-corrected p-values for specific comparisons (p = 0.008)

As observed, subgroups with poorer cognitive performance show higher rates of depressive symptoms. Given the fact that depression is consistently associated to cognitive impairment (Austin, Mitchell e Goodwin, 2001; Baune *et al.*, 2010), it is important to clarify its role on the cognitive dysfunction observed. In order to measure whether the impaired cognitive domains are correlated with depressive symptoms, a Spearman's correlation was performed. Considering the objective is to highlight the influence of depression on infected patients' cognition, control group was not considered on the analysis.

**Table 4.5** - Spearman correlations among depressive symptoms and cognitive and functional measures

<b>Cognitive and Functional measures</b>	<b>Rho</b>	<b>p-value</b>
Geriatric Depression Scale (total)	1	.
Raven (total)	<b>-0,388**</b>	<b>0,006**</b>
RAVLT-A1 - immediate recall	-0,268	0,062
RAVLT-A6 - recall after interference	-0,165	0,257
A6/A5 - retroactive interference	-0,083	0,570
5 Digit Test (shifting errors)	0,245	0,090
5 Digit Test (correction)	0,123	0,401
9 Hole Peg Test (DH)	0,254	0,079
9 Hole Peg Test (NDH)	0,207	0,154
General Activities of Daily Living (total)	<b>-0,497**</b>	<b>0,000**</b>

\*\*p<0,01; RAVLT: Rey Auditory Learning Test; DH: Dominant hand; NDH: Non-dominant hand

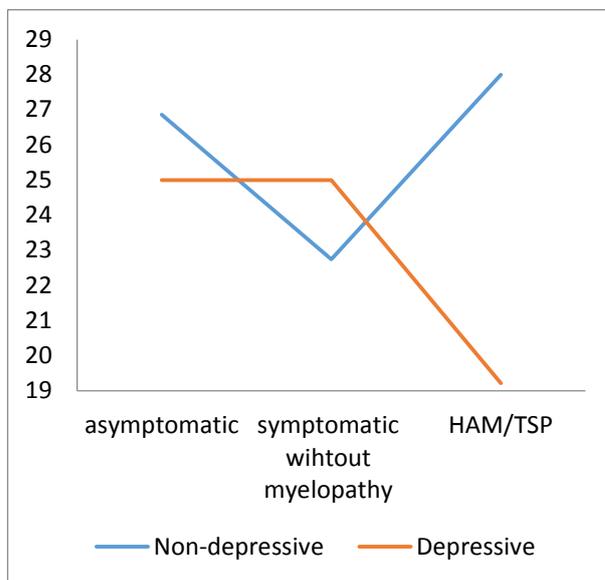
As observed on Table 4.5, only measures of general intelligence and functional performance showed significant correlation with depressive symptoms. Therefore, an analysis of covariance was conducted to assess differences on both cognitive results between those with and without depression, also considering the clinical subgroup of the patient (asymptomatic, symptomatic without myelopathy and HAM/TSP).

**Table 4.6.1** - Significance and main effects on group, depression and their interaction on general intelligence in a general linear model

	df	F	P	$P\eta_2$
Group	2	0,91	0,409	0,04
Depression	1	3,30	0,076	0,07
Interaction	2	4,72	0,014	0,18

\* $p < 0,05$ ; df: Degrees of freedom;  $p\eta_2$ : partial eta squared

**Figure 4.1.** Estimated Marginal Means of General Intelligence

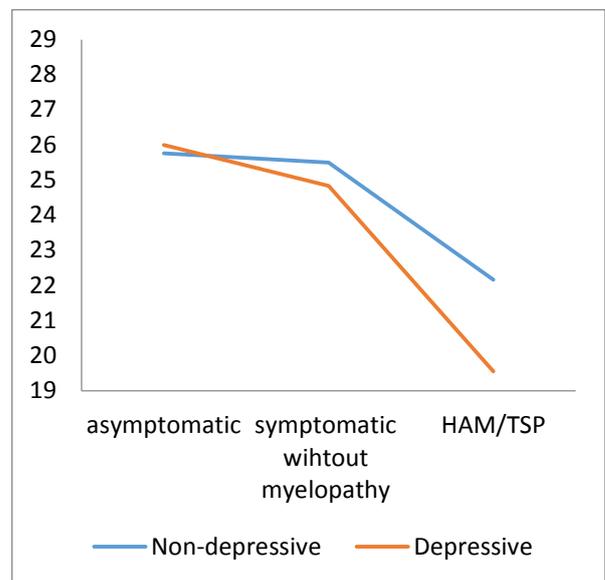


**Table 4.6.2** - Significance and main effects on group, depression and their interaction on functional performance in a general linear model

	df	F	P	$P\eta_2$
Group	2	12,64	0,000	0,37
Depression	1	1,17	0,286	0,026
Interaction	2	0,90	0,413	0,04

\* $p < 0,05$ ; df: Degrees of freedom;  $p\eta_2$ : partial eta squared

**Figure 4.2.** Estimated Marginal Means of Functional performance



As observed in Table 4.6.1, analysis of covariance showed that depression and group factor per se does not explain the deficit observed on general intelligence. However, a significant interaction between both factors (HTLV-1 subgroup and depression) is observed and can partly explain this result ( $F(2) = 4,72$ ,  $p < 0,05$ ). The same is evidenced by Figure 4.1, which shows a significant despair between depressed and non-depressed patients only on HAM/TSP subgroups. On the other hand, Table 4.6.2 shows no difference on functional performance between depressed and non-depressed groups. In this case, group factor shows significant association with functionality, with moderate effect sizes ( $F(2) = 12,64$ ,  $p < 0,001$ ). Figure 4.2 evidences this finding. Therefore, depression can partly explain general

intelligence results on our sample, but such association is not observed on functional performance.

#### **4.4. Discussion**

To the best of our knowledge, this is the first study to compare three clinical subgroups of HTLV-1 infected patients to a control group matched for age, sex and education. Differently from other studies, the volunteers of the control group were all tested for HTLV-1 and coinfections and the neuropsychological assessments of both groups were carried out by the same neuropsychologist. Considering depression is a common condition in HTLV-1 patients (Souza *et al.*, 2009; Martins, Baptista e Araújo, 2012), it was not possible to use it as an exclusion criteria, so we statistically controlled this variable in order to clarify its role on the cognitive dysfunction. Also, the evaluation of patients with different levels of neurological disabilities allows a better comprehension of the pathogenic mechanisms related to the cognitive dysfunction observed.

The aim of this study was to investigate the existence of cognitive impairment associated to HTLV-1 infection and, in a second moment, analyze if it has any correlation with the degree of neurological disability of the patients. In a first analysis we compared patients and controls and found a lower performance of HTLV-1 patients on measures of motor processing, episodic memory (recall after interference and retroactive interference) and executive functions (initiation/perseveration, inhibitory control, cognitive flexibility and abstract thinking), although the latter showed lower effects. This finding is consistent with the literature, which suggests mild cognitive impairment in infected patients and describes

deficits in similar domains (Fukushima *et al.*, 1994; Cartier e Gormaz, 1999; Silva, M. T. *et al.*, 2003; Cervilla, Cartier e García, 2006).

These results also agree with the pattern of cognitive dysfunction described in white matter abnormalities, especially in HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). Approximately 37% of HIV patients courses with deficits in domains of learning, abstraction, executive functioning, attention and motor functioning (Heaton *et al.*, 2004). Considering the existence of white matter lesions in 50% to 80% of the HTLV-1 patients (Kira *et al.*, 1988) and the similarities of both conditions, it is possible to suggest a similar impairment in HTLV-1 infection.

We have also found a poorer performance of the HTLV-1 positive group on measures of general intelligence and language. Deficits on these domains are not usually described on studies with HTLV-1 and are similarly not expected on subcortical dysfunctions. In case of intelligence impairment, our results show that it is explained by an interaction of depression and the HTLV-1 factor and that neither aspect per se can explain the deficit. Concerning language, studies with HAND patients suggest that deficits on this domain might be primarily driven by difficulties on executive functions, working memory and semantic memory (Iudicello *et al.*, 2008). Although results on these domains showed low effect sizes on our analysis, it could represent a tendency of a wider and more heterogeneous dysfunction, as expected in diffuse white matter abnormalities.

In order to clarify how the reported cognitive deficits are manifested through the patients, a comparison with infected subgroups and controls were carried out. As expected, results have showed significant difference in some aspects of executive functions and especially on episodic memory and motor processing, both considered the most sensitive indicators of HAND (Woods *et al.*, 2009). About episodic memory, symptomatic patients have showed worst performance on immediate recall and recall after interference. These

deficits, combined with the preserved recognition, repeat the pattern described not only on HAND but also in other subcortical disorders (Woods *et al.*, 2005). Significant difference was also observed on cognitive flexibility, which is expected, considering that it requires great intentional effort and attention from the subject and, therefore, is more likely to be impaired on clinical groups (Sedó, 2015). Furthermore, it is also expected to be impaired on subcortical deterioration (Woods *et al.*, 2009).

In a more specific analyzes, we found no significant difference on cognitive measures of asymptomatic carriers, symptomatic without myelopathy and HAM/TSP patients. When compared with controls, asymptomatic carriers showed lower cognitive performance on some of the tests applied. This discrepancy from controls draws attention and questions the association of cognitive dysfunction and neurological disability. A relevant point is that asymptomatic carriers were not in use of medications and showed similar levels of depressive symptoms than controls, which means they were not exposed to two of the most important confounding factors of the study. Even so, they performed like the symptomatic groups on some aspects of episodic memory, cognitive flexibility and motor functioning.

In this point, our results are in line with a study carried out with a similar methodology - complete neuropsychological battery and a control group - which also found significant differences between HTLV-1 patients and controls, but did not find differences between HAM/TSP patients and asymptomatic carriers (Silva, M. T. *et al.*, 2003). These findings suggest that the infection, symptomatic or not, are responsible for the cognitive dysfunction observed. Chronic perivascular inflammation, already observed in other studies (Lepoutre *et al.*, 2009), would be the cause of the white matter lesions. Therefore, cognitive impairment would be associated to a vasculitis and affect patients regardless the occurrence of myelopathy, as other authors suggested before (Lycke *et al.*, 1993; Kira *et al.*, 1997). Another possibility is that asymptomatic patients would be, in fact, neurological patients in a

prodromal state, with the cognitive dysfunction as a subclinical manifestation of the infection (Silva, M. *et al.*, 2003).

Concerning the other aspects assessed, we observe HTLV-1 positive group had more depressive symptoms and worse functional performance than controls. Other studies had already pointed out that depression is four times more common in HTLV-1 infected patients than in general population (Martins, Baptista e Araújo, 2012). The mechanism related to this finding is still unknown; however, it could be associated with the chronic infection and inflammation caused by HTLV-1, to neurological disabilities and perhaps to some other psychopathological alterations associated with the infection. What interests us, though, is the possible influence of depression on the cognitive impairment in our sample. Since this association is already well-established (Austin, Mitchell e Goodwin, 2001; Baune *et al.*, 2010), controlling depression as a confounding variable is a necessary step to endorse the existence of cognitive impairment on HTLV-1 patients. Therefore, our results became more elegant considering depression did not correlate with the cognitive deficits observed in our sample, allowing us to assign the cognitive impairment to the HTLV-1 infection.

It is also interesting to observe these aspects on the analyses with subgroups. Despite asymptomatic carriers were similar to symptomatic subgroups in cognitive aspects, their results in depressive symptoms and functional performance were closer to controls', what means they have lower number of depressive symptoms and better performance on daily life activities than symptomatic patients. This finding is consistent with other studies (Gascón *et al.*, 2011), which found that HAM/TSP patients show higher levels of depression, as well as greater impairment on quality of life than asymptomatic patients. According to the authors, it is due to an unfavorable perception of the physical domain and the implications of physical impairment on social and financial aspects.

It is known that the physical impairment associated with the virus and especially with HAM/TSP - as problems with locomotion, lack of the bladder control, pain and others – are also associated with a worse functional performance and, thus, with a decrease in quality of life (Coutinho *et al.*, 2011; Martins, Baptista e Araújo, 2012). Nevertheless, it is important to consider that activities of daily living are usually dependent on cognitive aspects and may show different intensities of impairment even in discrete cognitive dysfunctions (Brown *et al.*, 2011). According to Heaton and colleagues (2004), HIV patients with cognitive dysfunction present a worse performance in everyday functioning than less cognitive impaired patients. According to our results, functional performance is explained by group factors that may be related to neurological and/or cognitive aspects. Considering that our patients with poorer functional performance showed also worse cognitive results, it is reasonable to suppose that worse functionality observed on symptomatic patients is associated with cognitive impairment, as well as with neurological symptoms. Further analyses are necessary to explore such association.

Some limitations of our study comprise the lack of neuropsychological measures on visuospatial abilities, a cognitive domain that had showed significant impairment in other studies (Silva, M. T. *et al.*, 2003; Cervilla, Cartier e García, 2006). Also, we did not statistically control confounding variables such as comorbidities and use of medication. Another point to consider is that, as well as HIV-associated neuropathology, HTLV-1 diffuse nature creates challenges in translating non-specific neurobiological mechanisms into conceptual models that could work as hypotheses on neuropsychological studies. In case of HIV infection, early observations have shown that the neurobehavioral profile of HAND was consistent with that of other ‘subcortical’ disorders (e.g., Huntington’s disease) (Woods *et al.*, 2009). In our study, we observed that HTLV-1 cognitive pattern agrees, in many aspects, with the one described on HAND. However, further studies are necessary to clarify the cognitive

mechanisms associated with HTLV-1 infection and to improve the role of neuropsychological assessment in preidentify those at risk for more significant cognitive impairment as well as functional decline.

As conclusion, we identify important cognitive impairment in HTLV-1 patients. Asymptomatic carriers also show impairment on cognitive domains, differentiating of symptomatic patients only on functional and depressive scores. This suggests we should not assume the HTLV-1 infection as a benign condition, but as a stage of disease temporally coursing with fewer symptoms.

#### 4.5. References

AUSTIN, M.-P.; MITCHELL, P.; GOODWIN, G. M. Cognitive deficits in depression possible implications for functional neuropathology. **The British Journal of Psychiatry**, v. 178, n. 3, p. 200-206, 2001.

BAUNE, B. T. et al. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. **Psychiatry Research**, v. 176, n. 2, p. 183-189, 2010.

BERTOLA, L. et al. Naming Test of the Laboratory of Neuropsychological Investigations (TN-LIN): Preliminary psychometric properties. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 9, n. 4, p. P460, 2013.

BROWN, P. J. et al. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 6, p. 617-626, 2011.

CARTIER, L. et al. Progressive Spastic Paraparesis associated with human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). **Internal Medicine**, v. 31, n. 11, p. 1257-1261, 1992.

CARTIER, L.; GORMAZ, A. [Subcortical dementia in HTLV-I tropical spastic paraparesis. Study of 43 cases]. **Rev Med Chil**, v. 127, n. 4, p. 444-50, Apr 1999.

CATALAN-SOARES, B. et al. 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. **Cad Saude Publica**, v. 21, n. 3, p. 926-31, 2005 May-Jun 2005.

CERVILLA, J.; CARTIER, L.; GARCÍA, L. [Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus]. **Rev Med Chil**, v. 134, n. 8, p. 1010-8, Aug 2006.

COUTINHO, I. D. J. et al. Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) nas atividades de vida diária (AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1. 2011.

DE PAULA, J. J. et al. Fidedignidade e validade de construto do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey em idosos brasileiros. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 39, n. 1, p. 19-23, 2012.

DEKABAN, G. et al. The HTLV-I orfI protein is recognized by serum antibodies from naturally infected humans and experimentally infected rabbits. **Virology**, v. 274, n. 1, p. 86-93, 2000.

DUBOIS, B. et al. The FAB A frontal assessment battery at bedside. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1621-1626, 2000.

FIELD, A. **Descobrimdo a estatística usando o SPSS-2**. Bookman, 2009.

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

FLIER, J. S. et al. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. **New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 16, p. 1173-1182, 1993.

FUKUSHIMA, T. et al. Cognitive event-related potentials and brain magnetic resonance imaging in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). **J Neurol Sci**, v. 126, n. 1, p. 30-9, Oct 1994.

GASCÓN, M. R. et al. Prevalence of anxiety, depression and quality of life in HTLV-1 infected patients. **Braz J Infect Dis**, v. 15, n. 6, p. 578-82, 2011 Nov-Dec 2011.

GESSAIN, A.; MAHIEUX, R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. **Rev Neurol (Paris)**, v. 168, n. 3, p. 257-69, Mar 2012.

GRICE, K. O. et al. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 57, n. 5, p. 570-573, 2003.

HEATON, R. K. et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 10, n. 03, p. 317-331, 2004.

IUDICELLO, J. E. et al. Cognitive mechanisms of switching in HIV-associated category fluency deficits. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 30, n. 7, p. 797-804, 2008.

KIRA, J. et al. An association of human T-cell lymphotropic virus type I infection with vascular dementia. **Acta neurologica scandinavica**, v. 96, n. 5, p. 305-309, 1997.

KIRA, J.-I. et al. Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy: MRI and EEG data. **Journal of the neurological sciences**, v. 87, n. 2, p. 221-232, 1988.

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

LEPOUTRE, V. et al. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 14, p. 1152-68, 2009.

LYCKE, J. et al. Possible association of HTLV-I infection and dementia. **Acta neurologica scandinavica**, v. 88, n. 3, p. 199-203, 1993.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. **Rev Neurol**, v. 44, n. 5, p. 275-80, 2007.

MARTINS, J. V.; BAPTISTA, A. F.; ARAÚJO, A. E. Q. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 4, p. 257-61, Apr 2012.

MURPHY, E. L. et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. **International Journal of Cancer**, v. 43, n. 2, p. 250-253, 1989.

NAGAI, M. et al. Increased activated human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax11-19-specific memory and effector CD8+ cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with HTLV-I provirus load. **J Infect Dis**, v. 183, n. 2, p. 197-205, Jan 2001.

OSAME, M. et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia-like cells. **Annals of neurology**, v. 21, n. 2, p. 117-122, 1987.

PAULA, J. J. D. et al. Development, validity, and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 36, n. 2, p. 143-152, 2014.

PAULA, J. J. D.; MALLOY-DINIZ, L. F. Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 18, n. 1, p. 117-124, 2013.

PORTO, C. S. et al. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 2B, p. 339-345, 2003.

RIBAS, J. G.; MELO, G. C. [Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 4, p. 377-84, 2002 Jul-Aug 2002.

ROSENTHAL, R.; ROSNOW, R. L. **Essentials of behavioral research: Methods and data analysis**. McGraw-Hill Humanities Social, 1991.

SACKTOR, N. C. et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. **Aids**, v. 19, n. 13, p. 1367-1374, 2005.

SEDÓ, M. et al. **O Teste dos Cinco Dígitos**. Versão brasileira de Jonas Jardim de Paula; Leandro Fernandes Malloy-Diniz.[tradução Otto Mendonça]. São Paulo: Hogrefe, 2015.

SILVA, M. et al. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 8, p. 1085-1089, 2003.

SILVA, M. T. et al. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 74, n. 8, p. 1085-9, Aug 2003.

SOUZA, A. R. et al. Prevalência de depressão maior e sintomas depressivos em pacientes com infecção pelo HTLV-1. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 21, p. 163-165, 2009.

TUPPIN, P. et al. Evidence in Gabon for an intrafamilial clustering with mother-to-child and sexual transmission of a new molecular variant of human T-lymphotropic virus type-II subtype B. **Journal of medical virology**, v. 48, n. 1, p. 22-32, 1996.

WOODS, S. P. et al. Action (verb) generation in HIV-1 infection. **Neuropsychologia**, v. 43, n. 8, p. 1144-1151, 2005.

\_\_\_\_\_. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. **Neuropsychology review**, v. 19, n. 2, p. 152-168, 2009.

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.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of psychiatric research**, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1983.

## 5. DISCUSSÃO GERAL

Os resultados do presente estudo permitem descrever a presença de comprometimento cognitivo em funções de processamento motor, memória episódica e flexibilidade cognitiva em pacientes infectados pelo HTLV-1 quando comparados a controles. Estes resultados são consistentes com a literatura, que relata um padrão semelhante de disfunção não somente na infecção pelo HTLV-1 (Fukushima *et al.*, 1994; Cartier e Gormaz, 1999; Silva, M. T. *et al.*, 2003; Cervilla, Cartier e García, 2006), mas também em condições consideradas similares, como o Transtorno da Cognição Associado com a Infecção pelo HIV (HAND) (Heaton *et al.*, 2004; Woods *et al.*, 2009). Assim, os achados corroboram a hipótese inicial de que os portadores do HTLV-1 evoluiriam com comprometimento cognitivo leve se comparados a controles saudáveis.

Este comprometimento mostrou-se mais pronunciado nos pacientes sintomáticos, portadores ou não da mielopatia, mas em menor intensidade foi também observado nos portadores assintomáticos, que mostraram pior desempenho que os controles em algumas funções avaliadas. Este ponto do trabalho mostra-se importante por concordar com a hipótese de que o comprometimento cognitivo esteja associado a um processo inflamatório crônico provocado pela infecção, processo este que independe da presença da HAM/TSP. Esta hipótese já foi levantada anteriormente, mas ainda há poucas evidências nesse sentido (Silva, M. T. *et al.*, 2003; Lycke *et al.*, 1993; Kira *et al.*, 1997).

Outro aspecto que chama atenção no estudo são os resultados relativos à depressão e à funcionalidade. Foi observado que, em concordância com a literatura, os pacientes sintomáticos com e sem mielopatia mostraram-se significativamente mais deprimidos e menos funcionais que os portadores assintomáticos e os controles (Martins, Baptista e Araújo, 2012). Este resultado, por um lado, traz maior robustez ao comprometimento cognitivo

observado nos assintomáticos, por controlar esta importante variável confundidora do grupo. Por outro lado, no entanto, torna questionável a associação entre o comprometimento cognitivo encontrado nos grupos sintomáticos e o HTLV-1, por ser a depressão uma condição também associada à disfunção cognitiva (Austin, Mitchell e Goodwin, 2001; Baune *et al.*, 2010).

Considerando isto, buscamos controlar estatisticamente a variável depressão, a fim de compreender melhor se ela se correlaciona e explica o comprometimento cognitivo encontrado. Até onde sabemos, esta é a primeira vez que este questionamento foi considerado em estudos que investigam comprometimento cognitivo nesta população. Os resultados são interessantes e apontam que a depressão explica somente o comprometimento cognitivo em inteligência fluida, assim mesmo quando em interação com o HTLV-1. Os domínios teoricamente mais associados aos danos subcorticais não se correlacionaram a esta variável, o que fortalece nossos achados. As análises apontaram que nem mesmo o comprometimento na funcionalidade, que em geral é afetada por sintomas depressivos, é explicado pela depressão na nossa amostra, mas sim por questões relacionadas à própria infecção – que podem abarcar aspectos neurológicos e/ou cognitivos.

Como já citado, as análises realizadas apontam comprometimento consistente em três domínios cognitivos diferentes (além da tendência observada em outros domínios, como controle inibitório, linguagem e inteligência). Este resultado, de acordo com o modelo nosológico proposto para o HAND (Antinori *et al.*, 2007), é suficiente para caracterizar comprometimento cognitivo, descrito como leve nos casos em que há comprometimento leve na performance funcional do paciente ou como assintomático, nos casos em que não se observa prejuízo na funcionalidade. O paralelo com o modelo do HAND não é o ideal, mas se faz útil como parâmetro na ausência de um modelo específico para o HTLV, auxiliando na melhor caracterização dos déficits encontrados.

Por fim, em uma condição considerada negligenciada e sobre a qual tão pouco se sabe, consideramos que os resultados encontrados podem ter um papel relevante, inclusive na prática clínica. A melhor compreensão do prejuízo neuropsicológico nesses pacientes pode facilitar a identificação precoce deste comprometimento e, assim, evitar déficits maiores, que cheguem a comprometer o funcionamento diário desses indivíduos. Além disso, pode contribuir com o desenvolvimento de estratégias cognitivas e comportamentais focadas que auxiliem na melhor adaptação deste paciente à sua vida diária. Outros estudos são necessários a fim de consolidar estes achados, desenvolvendo modelos teóricos que funcionem como hipótese para os estudos e a clínica do HTLV.

## 6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Nossos resultados verificaram a presença de comprometimento cognitivo leve em portadores do vírus HTLV-1. Apesar da associação observada entre este comprometimento e o prejuízo neurológico - considerando que os portadores sintomáticos mostraram pior desempenho que os assintomáticos - a presença de sintomas neurológicos não mostrou ser condição necessária para o comprometimento cognitivo. Assim, sugerimos que a disfunção cognitiva observada seja associada a uma inflamação persistente provocada pelo vírus, e não à mielopatia.

Além deste, outros achados se mostraram importantes ao longo do estudo e merecem atenção. Um deles é a prevalência de depressão nos grupos sintomáticos, sobre o qual pouco ainda se sabe. Assim, como continuidade deste trabalho, já está em andamento um estudo que pretende compreender se a depressão nesses pacientes aparece como resposta às dificuldades trazidas pelos sintomas neurológicos / cognitivos do HTLV-1, conforme sugerem outros trabalhos (Gascón *et al.*, 2011) ou como resposta à ativação crônica do sistema imune, provocada pela infecção. Neste trabalho, estão sendo analisadas amostras de sangue dos pacientes infectados, a fim de correlacionar a presença de citocinas pró-inflamatórias com os resultados de depressão.

Outro ponto a ser mais investigado é a relação entre o prejuízo cognitivo e a diminuição da funcionalidade dos pacientes. Compreender se o desempenho nas atividades da vida diária é prejudicado pela disfunção cognitiva (além de o ser pelo quadro neurológico) é um passo importante, que pode auxiliar a busca de recursos e de medidas mais adequadas para o atendimento destes pacientes.

Outros estudos são ainda necessários, a fim de generalizar os dados encontrados e responder às limitações do presente trabalho. Acreditamos que um estudo caso-controle, que conte com uma amostra maior, dividida em subgrupos que incluam também portadores deprimidos e com dificuldades de locomoção, seja interessante para responder às perguntas que permanecem. Em estudos futuros, sugerimos que outras variáveis sejam também controladas, como uso de medicamentos, comorbidades e sono.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGELINI, A. L. et al. Manual matrizes progressivas coloridas de Raven: escala especial. **São Paulo: Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia**, 1999.

ANTINORI, A. et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. **Neurology**, v. 69, n. 18, p. 1789-1799, 2007.

ARAUJO, A. Q. Update on Neurological Manifestations of HTLV-1 Infection. **Curr Infect Dis Rep**, v. 17, n. 2, p. 459, Feb 2015.

\_\_\_\_\_. Update on Neurological Manifestations of HTLV-1 Infection. **Current infectious disease reports**, v. 17, n. 2, p. 1-7, 2015.

AUSTIN, M.-P.; MITCHELL, P.; GOODWIN, G. M. Cognitive deficits in depression possible implications for functional neuropathology. **The British Journal of Psychiatry**, v. 178, n. 3, p. 200-206, 2001.

BAUNE, B. T. et al. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. **Psychiatry Research**, v. 176, n. 2, p. 183-189, 2010.

BERTOLA, L. et al. Naming Test of the Laboratory of Neuropsychological Investigations (TN-LIN): Preliminary psychometric properties. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 9, n. 4, p. P460, 2013.

BROWN, P. J. et al. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 6, p. 617-626, 2011.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. **Rev Panam Salud Publica**, v. 19, n. 1, p. 44-53, Jan 2006.

CARTIER, L. et al. Progressive Spastic Paraparesis associated with human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). **Internal Medicine**, v. 31, n. 11, p. 1257-1261, 1992.

CARTIER, L.; GORMAZ, A. [Subcortical dementia in HTLV-I tropical spastic paraparesis. Study of 43 cases]. **Rev Med Chil**, v. 127, n. 4, p. 444-50, Apr 1999.

CARTIER, L. et al. [New form of subcortical dementia: encephalopathy due to infection with human lymphotropic T virus (HTLV-1). Clinical case]. **Revista medica de Chile**, v. 125, n. 2, p. 209-213, 1997.

CASTRO, L. M. et al. HTLV-I associated myelopathy in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 47, p. 501-502, 1989.

CASTRO-COSTA, C. M. D. et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Research & Human Retroviruses**, v. 22, n. 10, p. 931-935, 2006.

CATALAN-SOARES, B. et al. 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. **Cad Saude Publica**, v. 21, n. 3, p. 926-31, 2005 May-Jun 2005.

CERVILLA, J.; CARTIER, L.; GARCÍA, L. [Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus]. **Rev Med Chil**, v. 134, n. 8, p. 1010-8, Aug 2006.

CHRISTO, P. et al. Aspectos neuropsiquiátricos e neuropsicológicos da infecção pelo HIV e da AIDS. **Fuentes D, Leandro F Malloy-Diniz LF, Pires Camargo CH, Moreira Cosenza R, organizadores. Neuropsicologia terórica e prática. Porto Alegre/RS: Artmed**, p. 335-55, 2008.

COUTINHO, I. D. J. et al. Impacto da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) nas atividades de vida diária (AVD) em pacientes infectados pelo HTLV-1. 2011.

DE PAULA, J. J. et al. Automatic and controlled attentional processes in amnesic mild cognitive impairment: the use of a mini-verbal test. **Psychology**, v. 3, n. 05, p. 379, 2012.

\_\_\_\_\_. Fidedignidade e validade de construto do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey em idosos brasileiros. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 39, n. 1, p. 19-23, 2012.

DEKABAN, G. et al. The HTLV-I orfI protein is recognized by serum antibodies from naturally infected humans and experimentally infected rabbits. **Virology**, v. 274, n. 1, p. 86-93, 2000.

DUBOIS, B. et al. The FAB A frontal assessment battery at bedside. **Neurology**, v. 55, n. 11, p. 1621-1626, 2000.

FILLEY, C. **The behavioral neurology of white matter**. Oxford University Press, 2012.

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

FLIER, J. S. et al. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. **New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 16, p. 1173-1182, 1993.

FUKUSHIMA, T. et al. Cognitive event-related potentials and brain magnetic resonance imaging in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). **J Neurol Sci**, v. 126, n. 1, p. 30-9, Oct 1994.

GASCÓN, M. R. et al. Prevalence of anxiety, depression and quality of life in HTLV-1 infected patients. **Braz J Infect Dis**, v. 15, n. 6, p. 578-82, 2011 Nov-Dec 2011.

GESSAIN, A.; MAHIEUX, R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. **Rev Neurol (Paris)**, v. 168, n. 3, p. 257-69, Mar 2012.

GODOY, A. J. et al. Characterization of cerebral white matter lesions of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in comparison with multiple sclerosis and collagen-vasculitis: a semiquantitative MRI study. **Journal of the neurological sciences**, v. 133, n. 1, p. 102-111, 1995.

GOTUZZO, E. et al. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. **Infect Dis Clin North Am**, v. 14, n. 1, p. 211-39, x-xi, Mar 2000.

GRICE, K. O. et al. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 57, n. 5, p. 570-573, 2003.

HARA, Y. et al. HTLV-I associated myelopathy with multiple spotty areas in cerebral white matter and brain stem by MRI. 1988.

HEATON, R. K. et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 10, n. 03, p. 317-331, 2004.

HISADA, M. et al. Persistent paradox of natural history of human T lymphotropic virus type I: parallel analyses of Japanese and Jamaican carriers. **Journal of Infectious Diseases**, v. 190, n. 9, p. 1605-1609, 2004.

IUDICELLO, J. E. et al. Cognitive mechanisms of switching in HIV-associated category fluency deficits. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 30, n. 7, p. 797-804, 2008.

IWANAGA, M. et al. Trends in the seroprevalence of HTLV-1 in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000-2006. **Int J Hematol**, v. 90, n. 2, p. 186-90, Sep 2009.

IZUMO, S. Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Neuropathology**, v. 30, n. 5, p. 480-485, 2010.

KIRA, J. et al. An association of human T-cell lymphotropic virus type I infection with vascular dementia. **Acta neurologica scandinavica**, v. 96, n. 5, p. 305-309, 1997.

KIRA, J.-I. et al. Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy: MRI and EEG data. **Journal of the neurological sciences**, v. 87, n. 2, p. 221-232, 1988.

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

LAFOSSE, J. M. et al. MS vs. HD: Can white matter and subcortical gray matter pathology be distinguished neuropsychologically? **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 29, n. 2, p. 142-154, 2007.

LAPERCHE, S.; WORMS, B.; PILLONEL, J. Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. **Vox sanguinis**, v. 96, n. 2, p. 104-110, 2009.

LEPOUTRE, V. et al. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 14, p. 1152-68, 2009.

LIPCON, E.; SANGER, J. J. Brain imaging in acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Seminars in nuclear medicine*, 1990, Elsevier. p.353-363.

LYCKE, J. et al. Possible association of HTLV-I infection and dementia. **Acta neurologica scandinavica**, v. 88, n. 3, p. 199-203, 1993.

MALLOY-DINIZ, L. F. et al. Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. **Rev Neurol**, v. 44, n. 5, p. 275-80, 2007.

\_\_\_\_\_. The Rey auditory-verbal learning test: applicability for the Brazilian elderly population. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 4, p. 324-329, 2007.

MARTINS, J. V.; BAPTISTA, A. F.; ARAÚJO, A. E. Q. Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 4, p. 257-61, Apr 2012.

MURPHY, E. L. et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. **International Journal of Cancer**, v. 43, n. 2, p. 250-253, 1989.

NAGAI, M. et al. Increased activated human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax11-19-specific memory and effector CD8+ cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with HTLV-I provirus load. **J Infect Dis**, v. 183, n. 2, p. 197-205, Jan 2001.

OGATA, A. et al. MRI-pathological correlate of brain lesions in a necropsy case of HTLV-I associated myelopathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 56, n. 2, p. 194-196, 1993.

OSAME, M. et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: Association with blood transfusion. **Annals of neurology**, v. 28, n. 1, p. 50-56, 1990.

\_\_\_\_\_. 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. 117-122, 1987.

\_\_\_\_\_. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. **The Lancet**, v. 327, n. 8488, p. 1031-1032, 1986.

PASSOS, V.; CALAZANS, F. F.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Counseling blood donors seropositive for human T-lymphotropic virus types I and II in a developing country. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, n. 2, p. 417-420, 1998.

PAULA, J. J. D. et al. Development, validity, and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 36, n. 2, p. 143-152, 2014.

POIESZ, B. J. et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 77, n. 12, p. 7415-7419, 1980.

PORTO, C. S. et al. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 2B, p. 339-345, 2003.

PROIETTI, F. A. et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 6058-6068, 2005.

RIBAS, J. G.; MELO, G. C. [Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 4, p. 377-84, 2002 Jul-Aug 2002.

ROMANELLI, L. C.; CARAMELLI, P.; PROIETTI, A. B. [Human T cell lymphotropic virus (HTLV-1): when to suspect infection?]. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 3, p. 340-7, 2010 May-Jun 2010.

SACKTOR, N. C. et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. **Aids**, v. 19, n. 13, p. 1367-1374, 2005.

SAITO, M.; BANGHAM, C. R. Immunopathogenesis of human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: recent perspectives. **Leukemia research and treatment**, v. 2012, 2012.

\_\_\_\_\_. Immunopathogenesis of human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: recent perspectives. **Leuk Res Treatment**, v. 2012, p. 259045, 2012.

SATHEKGE, M. et al. Positron emission tomography in patients suffering from HIV-1 infection. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 36, n. 7, p. 1176-1184, 2009.

SAVAGE, C. R. Neuropsychology of subcortical dementias. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 20, n. 4, p. 911-931, 1997.

SHUBLAQ, M.; ORSINI, M.; PUCCIONI-SOHLER, M. Implications of HAM/TSP functional incapacity in the quality of life. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 69, n. 2A, p. 208-211, 2011.

SILVA, M. et al. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 8, p. 1085-1089, 2003.

SILVA, M. T. et al. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 74, n. 8, p. 1085-9, Aug 2003.

SOUZA, A. R. et al. Prevalência de depressão maior e sintomas depressivos em pacientes com infecção pelo HTLV-1. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 21, p. 163-165, 2009.

SULKAVA, R.; KORPELA, J.; ERKINJUNTTI, T. No antibodies to HTLV-I and HIV in patients with dementia in Finland. **Acta neurologica scandinavica**, v. 76, n. 2, p. 155-156, 1987.

TUPPIN, P. et al. Evidence in Gabon for an intrafamilial clustering with mother-to-child and sexual transmission of a new molecular variant of human T-lymphotropic virus type-II subtype B. **Journal of medical virology**, v. 48, n. 1, p. 22-32, 1996.

VERDONCK, K. et al. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. **The Lancet infectious diseases**, v. 7, n. 4, p. 266-281, 2007.

WOODS, S. P. et al. Action (verb) generation in HIV-1 infection. **Neuropsychologia**, v. 43, n. 8, p. 1144-1151, 2005.

\_\_\_\_\_. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. **Neuropsychology review**, v. 19, n. 2, p. 152-168, 2009.

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.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of psychiatric research**, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1983.

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

## ANEXOS

### ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### **Avaliação do Uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons no Diagnóstico da Mielopatia Associada ao Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1.**

As informações abaixo são para tirar suas dúvidas sobre o estudo que será feito.

Além de tirar suas dúvidas, esperamos ter sua autorização para a participação neste estudo.

Queremos fazer esta pesquisa porque existem, hoje em dia, muitas dúvidas a respeito da infecção pelo vírus HTLV-1 nos seres humanos e dificuldades com relação ao diagnóstico das doenças associadas a esta infecção, em especial, o acometimento do sistema nervoso central, da medula, conhecida como mielopatia associada ao vírus HTLV-1 (HAM).

Não existe um benefício direto para você na participação deste estudo. Não existe também nenhum retorno financeiro previsto. No entanto, se você concordar em participar deste estudo, você estará nos ajudando a entender melhor porque alguns pacientes adoecem, se há como prever o surgimento ou facilitar o diagnóstico das doenças neurológicas associadas a este vírus. Você estará contribuindo para que, no futuro, sejam desenvolvidos exames ou testes que ajudem a identificar estas pessoas com maior chance de adoecer, facilitando a identificação e o tratamento delas.

A sua participação consiste em primeiro lugar numa entrevista e exame neurológico, de aproximadamente 40 a 60 minutos, que será seguida por uma avaliação neuropsicológica com duração de 40 a 60 minutos. A avaliação neuropsicológica consiste em uma entrevista, com testes aplicados por uma psicóloga, com a finalidade de avaliar áreas específicas de funcionamento do seu cérebro, como: memória, linguagem, atenção, orientação espacial, capacidade para executar comandos e tarefas, etc. Estas duas entrevistas, neurológica e neuropsicológica, são importantes para reunir informações sobre seu estado clínico e neurológico. É possível que haja algum desconforto como cansaço e ansiedade. Você poderá solicitar a interrupção da avaliação caso julgue necessário. Uma outra etapa de avaliação consistirá na realização de exames, descritos abaixo. Estes exames serão realizados no Centro de Imagem Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG, com agendamento prévio. Para realização dos exames você deverá estar em jejum de 6 horas. O tempo estimado para realização dos exames é de 4 horas e recomenda-se repouso domiciliar no dia após a realização dos mesmos.

- 1- Coleta de sangue, para análise sorológica, perfil imunológico e carga proviral, por meio de punção venosa. Existe risco mínimo de infecção e dor local, inerente à coleta habitual de sangue, como na coleta de exames bioquímicos de rotina. Profissionais treinados e capacitados serão responsáveis pelo procedimento. Observação: pacientes com risco de sangramento, em uso de medicamentos anticoagulantes ou com histórico de discrasias sanguíneas (hemofilia), serão excluídos do estudo. O acesso venoso utilizado para a coleta do sangue será mantido para administração do contraste do exame de neuroimagem.
- 2- Avaliação por meio de exame de neuroimagem (PET/FDG). Você será examinado e conduzido por médico especializado em medicina nuclear, que acompanhará a injeção endovenosa do contraste (FDG). Este procedimento é bem tolerado, relativamente usual em clínica oncológica, com poucos riscos, com remota possibilidade de reação ao contraste.
- 3- Punção lombar realizada por médico neurologista com fins de coleta do líquido cefalorraquidiano (líquor) para estudo rotina do líquor, perfil imunológico e carga proviral. Realizada através de punção na coluna lombar com anestesia na pele. Existe risco mínimo de infecção, dor ou desconforto no local da punção e dor de cabeça.

Após a realização dos exames você receberá um lanche. Você poderá solicitar ajuda de custo para transporte, do dia do exame, no valor de R\$ 10,00 (dez reais). Complicações relacionadas aos procedimentos, com necessidade de avaliação e seguimento médico, serão encaminhadas, para o pronto atendimento do Hospital das Clínicas da UFMG, conforme parceria firmada com INCT-MM.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso ao pesquisador responsável, Dr. Luiz Cláudio Ferreira Romanelli, para esclarecimento de dúvidas.

Telefones:

Pesquisa Fundação Hemominas – (31) 32484539

Comercial – (31) 25511500/25511499

Celular – (31) 99580636

As informações de todas as pessoas que serão analisadas neste estudo serão mantidas em **completo segredo**, como manda a lei. Para isto, os pesquisadores tomarão todas as medidas necessárias para proteger, de quaisquer outras pessoas, suas informações. Seu nome será substituído por um código em todos os materiais. Seu nome e as informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação deste trabalho. O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas de Belo Horizonte, que também tem a finalidade de preservar os indivíduos que participam das pesquisas, pode também ser contatado na Alameda Ezequiel Dias, 321, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 30130-110, Tel.:(31) 3248-4587.

Você deve saber também que tem plena liberdade de recusar-se a participar e de se retirar a qualquer momento do projeto de pesquisa, o que não ocasionará qualquer penalização, com manutenção do seu acompanhamento, conforme a rotina habitual do serviço. Você também não está abrindo mão dos seus direitos legais ao assinar este termo.

Confirmando que fui devidamente esclarecido sobre os objetivos e procedimentos deste estudo e, livremente, aceito participar dele e assino este termo de consentimento em duas vias, cuja uma delas me será entregue.

Nome por extenso:

\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Belo Horizonte, \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_.

Declaro que expliquei ao participante os propósitos e procedimentos do estudo.

Nome por extenso (PESQUISADOR):

\_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Belo Horizonte, \_\_\_\_/\_\_\_\_/201\_\_.

(2 vias)

## ANEXO B – ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS

### ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método de qualificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo. A escala EDSS quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais (SF) \*\*\*.

#### SCORE EDSS

SCORE	CARACTERÍSTICAS	SCORE TOTAL
0,0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)	
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)	
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)	
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF ( 2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)	
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF ( 1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.	
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
4,5	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)	
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)	
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)	
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)	

(continua)

(continuação)

ESCORE	CARACTERÍSTICAS	ESCORE TOTAL
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)	
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito á cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)	
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidade e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)	
9,0	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)	
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)	
10,0	Morte por esclerose múltipla	
<b>TOTAL</b>		

### \*\*\* SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE

#### Funções Piramidais

0. Normal
1. Sinais anormais sem incapacidade motora
2. Incapacidade mínima
3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia
6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

#### Funções Cerebelares

0. Normal
1. Sinais anormais sem incapacidade
2. Ataxia discreta em qualquer membro
3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia
- V. Desconhecido

### **Funções do Tronco Cerebral**

0. Normal
1. Somente sinais anormais
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
5. Incapacidade de deglutir ou falar
- V. Desconhecido

### **Funções Sensitivas**

0. Normal
1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros
3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- V. Desconhecido

### **Funções Vesicais**

0. Normal
1. Sintomas urinários sem incontinência
2. Incontinência {ou igual uma vez por semana
3. Incontinência }ou igual uma vez por semana
4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
5. Caracterização contínua
6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

### **Funções intestinais**

0. Normal
1. < obstipação diária e sem incontinência
2. Obstipação diária sem incontinência
3. Obstipação < uma vez por semana

4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
  5. Sem controle de esfíncter retal
  6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

### **Funções Visuais**

0. Normal
1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
  2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
  3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
  4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
  5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
  6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

### **Funções mentais**

0. Normal
1. Alterações apenas do humor
  2. Diminuição discreta da mentação
  3. Diminuição normal da mentação
  4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)
  5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

### **Outras funções**

0. Nenhuma
1. Qualquer outro achado devido à EM
  2. Desconhecido

---

### **Referência:**

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