

Contribuição do Potencial evocado auditivo de longa latência - P300 - e da avaliação neuropsicológica na identificação de alterações cognitivas em indivíduos infectados pelo HTLV-1

Autores: Ludimila Labanca¹, João Luiz Cioglia Pereira Diniz¹, Sheila Maria de Melo¹, Isadora Oliveira Wittckind¹, Ana Lucia Borges Starling², José Roberto Lambertucci¹, Denise Utsch Gonçalves¹.

Instituições: ¹Universidade Federal de Minas Gerais – Programa de Pós Graduação em Infectologia e Medicina Tropical; ²Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de MG (Hemominas).

Introdução

A infecção pelo Vírus Linfotrófico Humano de Células T tipo 1 (HTLV-1) é uma epidemia global que afeta cerca de 10-20 milhões de pessoas no mundo¹. Há estudos que sugerem a ocorrência de alterações inflamatórias simultaneamente em todo sistema nervoso central na mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP)². As lesões de parênquima não estão limitadas à medula espinhal, mas também podem ser observadas na substância branca subcortical³.

Estudos realizados por meio de avaliações neuropsicológicas sugerem que alterações na cognição podem acompanhar o quadro da infecção pelo HTLV-1⁴. Diante desta realidade, tornam-se necessários estudos eletrofisiológicos controlados que delineiem de maneira mais objetiva os efeitos da infecção pelo HTLV-1 à cognição.

O objetivo do presente estudo é avaliar a cognição de indivíduos infectados e não infectados pelo HTLV-1 por meio do Potencial evocado auditivo de longa latência - P300 e de testes neuropsicológicos.

Metodologia

Trata-se de estudo transversal comparativo no qual foram incluídos indivíduos infectados e não infectados pelo HTLV-1. Os grupos participantes do estudo são oriundos da coorte do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV-1 (GIPH) da Fundação Hemominas de Belo Horizonte, MG. Todos os participantes do estudo foram submetidos à avaliação sorológica, avaliação clínica, neurológica, audiometria tonal e avaliação sócio econômica⁵. Foram excluídos àqueles com perda auditiva, depressão,

demência, acidente vascular encefálico, em tratamento com drogas psicoativas ou sequelas de infecções oportunistas no sistema nervoso central. Posteriormente, os participantes incluídos realizaram a avaliação do P300 e as avaliações neuropsicológicas. O P300 foi realizado por um fonoaudiólogo experiente sendo fixados os eletrodos na região frontal (Fz), nos lóbulos das orelhas direita (A1), esquerda (A2) e na região fronto-parietal (Fpz). Durante o exame, manteve-se a impedância inferior a 3KOhm. O estímulo utilizado foi o *tone burst* com apresentação binaural, utilizando as frequências de 1000Hz como estímulo frequente e de 2000Hz como estímulo raro⁶ (modelo MASBE, Contronic®, Brasil). A intensidade apresentada foi de 90dBNA. Para cada exame foram apresentados 300 estímulos, sendo 80% de frequentes e 20% de raros e os indivíduos foram orientados a identificar e contar em silêncio os estímulos raros. A análise dos traçados foi realizada por dois pesquisadores separadamente e de forma cega. Foram mensuradas a latência das ondas N1, P2, N2 e P300 e a amplitude do complexo N1-P2 e N2-P300.

A avaliação neuropsicológica foi realizada por um psicólogo experiente e foram aplicados testes que avaliam a inteligência geral (Raven Colored Matrices - *RAVEN*), função executiva (*Frontal Assessment Battery - FAB*), memória e aprendizagem (*Rey Auditory Verbal Learni - RAVLT*), capacidade motora e atenção (*Nine Hole-Peg Test Rolyan- Nine-Hole*) e capacidade cognitiva geral (International HIV Dementia S- IHDS). Foram registrados os escores relativos ao desempenho em cada teste especificamente.

Os dados foram analisados no programa estatístico R⁷. Utilizou-se os testes qui-quadrado, teste t e Mann-Whitney para comparações entre os grupos e a correlação de Pearson para avaliar associações entre as variáveis contínuas.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG (0732/12) e pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Fundação Hemominas (342/12) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados e Discussão

O grupo infectado pelo HTLV-1 foi composto por 50 participantes, idade média 57,68 (DP=9), sendo 33 (66%) mulheres. O grupo não infectado pelo HTLV-1 foi composto por 50 participantes, idade média 58 (DP=8), sendo 27 (54%) mulheres. Os grupos foram semelhantes quanto ao gênero ($p=0,312$), idade ($p=0,992$), escolaridade ($p=0,091$) e nível socioeconômico ($p=0,071$).

Os resultados das latências das ondas N1, P2, N2, P300, amplitude do complexo N1-P1, N2-P300 e da avaliação neuropsicológica estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Comparação dos resultados da avaliação eletrofisiológica e neuropsicológica de indivíduos infectados e não infectados pelo HTLV-1. Belo Horizonte, 2015.

Avaliação	Média (Desvio padrão)		Valor p (IC)
	Não infectado pelo HTLV-1	Infectado pelo HTLV-1	
Avaliação eletrofisiológica			
Latência N1 (ms)	129 (30)	135 (34)	0,541
Latência P2 (ms)	194 (25)	193 (28)	0,911
Latência N2 (ms)	249 (29)	254 (29)	0,451
Latência P300 (ms)	327 (31)	343 (29)	0,011 (4-27)*
Amplitude N1-P2 (μ V)	7,17 (3)	7,35 (4)	0,69
Amplitude N2-P300 (μ V)	7,16 (3)	8,41 (5)	0,202
Avaliação neuropsicológica			
RAVLT	46 (9)	41 (8)	0,001 (2-6)*
RAVEN	26 (5)	24 (5)	0,136
FAB	16 (2)	16 (2)	0,813
NINE HOLE	22 (4)	26 (5)	0,001 (3-6)*
IHDS	10 (3)	10 (2)	0,126

Legenda:

p= Probabilidade de significância, teste T ou Mann-Whitney, IC= Intervalo de Confiança,*= Diferença com relevância estatística.

Os resultados demonstram que a latência média do P300 foi maior no grupo infectado pelo HTLV-1 quando comparada ao grupo sem a infecção ($p=0,011$; IC= 4-27). Em relação ao complexo de ondas eletrofisiológicas associadas ao P300, as latências médias dos componentes N1, P2, e N2 foram semelhantes entre os grupos, assim como a amplitude média do complexo N1-P2 e N2-P300. A maior latência da onda P300 verificada no grupo com a infecção pelo HTLV-1 não foi ainda descrita na literatura, entretanto, estudos envolvendo a população de infectados pelo HIV já foram relatados anteriormente⁸ e acredita-se que a infecção possa causar danos na junção temporoparietal que incluem o hipocampo e o lobo temporal anterior e medial resultando em redução significativa do registro do P300⁹.

As latências dos componentes N1, P2 e N2 não foram diferentes entre os grupos, indicando possível preservação do processamento sensorial precoce¹⁰.

A avaliação neuropsicológica indicou diferença entre os grupos no resultado dos testes de avaliação da função motora, memória e aprendizagem, sendo que os participantes do grupo sem a infecção apresentaram melhor desempenho em relação ao grupo de infectados nos testes *Nine Hole* e *RAVLT*. Já nos demais testes os resultados dos grupos foram semelhantes. Possivelmente as alterações encontradas podem ser uma indicação de futuro comprometimento cognitivo.

A avaliação da correlação entre os achados do P300 e avaliação neuropsicológica no grupo de infectados indicou correlação entre latência do P300 e *Nine Hole* ($p=0,031$ $R=0,41$), ou seja, a medida que a latência do P300 aumenta, o tempo gasto para realizar a tarefa do *Nine Hole* também aumenta. Sendo assim, a associação de testes neuropsicológicos e eletrofisiológicos foram complementares na avaliação cognitiva dos indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Conclusão

A infecção pelo HTLV-1 possivelmente pode causar alterações cognitivas passíveis de identificação por meio do Potencial Evocado Auditivo de Longa Latência - P300 e testes neuropsicológicos.

Referência

1. PROIETTI, F.A. *et al.* Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. **Oncogene**, v.24, p. 6058-68, 2005.
2. CERVILLA, J.O. *et al.* Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus. **Rev Méd Chile**, v.134, p. 1010-18, 2006.
3. FERRAZ, A.C. *et al.* Ressonância magnética na mielopatia associada ao HTLV-1: Leucoencefalopatia e atrofia medular. **Arq. Neuro-Psiquiatr** [online], v.55, p. 728-36. 1997.
4. ROMANELLI, L.C.F. *et al.* Incidence of HTLV-1 associated myelopathy (HAM/TSP) in a long-term prospective cohort study of initially asymptomatic individuals in Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v.29, p.1199-202, 2013.
5. Critério de classificação econômica Brasil 2015. Disponível em <http://www.abep.org/criterioBrasil.aspx>. Acesso em: 20 de janeiro de 2015.
6. HALL, J. *New Handbook of Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson Education, Inc., 2007.

7. R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
8. SILVA, A.C. *et al.* Potenciais evocados auditivos de longa latência em adultos com HIV/Aids. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v. 19, p. 352-6, 2007.
9. CHAO, L.L. *et al.* Evidence of impaired central nervous system function in virally suppressed HIV patients on antiretroviral therapy. **Clin Neurophysiol**, v. 115, p. 1583-91, 2004.
10. LAI, C.-L. *et al.* The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. **Clinical Neurophysiology**, v. 121, p. 194-99, 2010.