

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

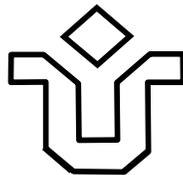
**ESTUDO DOS TRANSTORNOS COGNITIVOS EM
VIGÊNCIA DA INFECÇÃO PELO HIV-1**

ROSÂNGELA SOUZA KALIL

Prof. Dr. Carlos Alberto Morais de Sá
ORIENTADOR

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2006



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

Dissertação apresentada ao término do Curso de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Neurologia, Área de Concentração Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2006

616.8 KALIL, Rosângela Souza

Estudo dos Transtornos Cognitivos em Vigência da infecção pelo HIV-1 /
por /Rosângela Souza Kalil. Rio de Janeiro, 2006.
xvi 66f.

Orientador: Carlos Alberto Moraes de Sá

Dissertação (mestrado) Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.
Escola de Medicina e Cirurgia. Mestrado em Neurologia - Neurociências, 2006.

1.HIV-1⁺ Distúrbios neuropsicológicos; 2. HIV-1⁺ avaliação neuropsicológica 3. HIV-1⁺ défices cognitivos. I. Sá, Carlos Alberto Moraes de.
II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Escola de Medicina e Cirurgia. Mestrado em Neurologia - Neurociências. Estudo dos Transtornos Cognitivos em Vigência do HIV-1.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**ESTUDO DOS TRANSTORNOS COGNITIVOS EM
VIGENCIA DA INFECÇÃO HIV-1**

Por

ROSÂNGELA SOUZA KALIL

Dissertação de Mestrado

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Alberto Morais de Sá
Profa. Dra. Vilma Duarte Câmara
Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga

Conceito: _____.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil, 2006.

À minha amada mãe, que me deu a vida e
ensinou-me a vivê-la com dignidade.

A minha irmã Ana pela amizade,
companheirismo e confiança.

AGRADECIMENTOS

- Aos nossos Doentes recebam os nossos respeitos e solidariedade pelas contribuições que nos propõem ao permitirem à investigação de seus sofrimentos.
- Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Morais de Sá pela dedicada atenção, orientação, confiança, entusiasmo e disponibilidade, neste longo e prazeroso caminho o qual trilhamos juntos, e pelos inúmeros conhecimentos transmitidos.
- Ao Emérito Prof. Dr. Hécio Alvarenga, Decano da Neurologia do HUGG minhas homenagens e meus respeitos.
- A Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga, coordenadora da Pós-Graduação *Stricto-Sensu*, em Neurologia, meus sinceros agradecimentos pela oportunidade, confiança, afeto e disposição em ajudar na aquisição de conhecimentos;
- Ao Prof. Dr. José Ramón Rodrigues Arras López pelo apoio, incentivo ao desenvolvimento desta pesquisa.
- Ao Corpo Docente do Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, por todos os ensinamentos alcançados;
- Aos companheiros do Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO, pela amizade e conhecimentos adquiridos;
- Ao Dr. Maurício Ribeiro Borges pela amizade e gentileza com que sempre atendeu minhas solicitações.

- Ao Prof. Adilson José de Almeida pela amizade e estímulo dispensados desde o início do curso, e pelo empenho em ajudar no tratamento estatístico dos dados encontrados no estudo.

- Ao Prof. Dr. Fernando Sion pelo carinho, amizade e atenção.

- Ao eficiente secretário do Curso de Mestrado, Luiz Eduardo da Cruz Veiga pela atenção e colaboração dispensadas.

- Ao Dr. Marcelo Costa Velho pelo interesse em colaborar na execução dessa pesquisa.

- À Psicóloga Fernanda Gregório, minha amiga e auxiliar sempre pronta a ajudar, especialmente nos últimos meses.

- Ao meu amigo Márcio Peres de Araújo que se prontificou a colaborar com na formatação deste trabalho.

- À minha querida amiga Cássia Alves pela amizade, solidariedade e compreensão nos momentos difíceis e alegres pelos quais passamos.

*“É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar,
que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco,
que em conformidade viver ...”
(Martin Luther King)*

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS, E FIGURAS

Quadro1	– Descrições Quantitativas de Escores de QI e de Índices Fatoriais	46
Tabela 1	– Análise Univariada dos Parâmetros dos Subtestes de uma amostra ($N = 20$) de pacientes com infecção por HIV	51
Tabela 2	– Análise Univariada dos Parâmetros dos Índices Fatoriais de uma amostra ($N = 20$) de pacientes com infecção por HIV	52
Figura 1	– Diagrama de Caixas do índice de Velocidade do Processamento (IVP).....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACRE - Teste de Atenção Concentrada, Rapidez e Exatidão
- AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome ou Síndrome da Imunodeficiência Humana
- CCR5- Chemokine Receptor 5 ou Receptor 5 de quimiocina
- CDC- Centers for Disease Control and Prevention ou Centro de Prevenção e Controle de Doenças
- CXR4- Chemokine Receptor 4 ou Receptor 4 de quimiocina
- DNA - Deoxyribonucleic Acid ou Ácido Desoxiribonucleico
- DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual 4th edition ou Manual Diagnóstico de Transtornos Mentais 4^a edição
- EE - Escala de Execução
- ELISA- Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- EMC- Escola de Medicina e Cirurgia
- EUA- Estados Unidos da América
- EV - Escala Verbal
- GP- Glicoproteína
- HAART - Terapia Anti-retroviral de Alta Atividade
- HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
- ICAM – Intracellular Adhesion Molecule 1 ou Moléculas de Adesão Intercelular
- ICV - Índice de Compreensão Verbal
- IOM - Índice de Memória Operacional
- IOP - Índice de Organização Perceptual
- IVP - Índice de Velocidade do Processamento
- L1 β - Interleukin 1 β ou Interleucina 1 β
- LAPIA - Laboratório de Pesquisa em Imunologia e AIDS
- LAV - Lymphadenopathy-Associated Vírus ou Vírus Associado a Linfadenopatia
- MS- Ministério da Saúde
- NMDA - n-metil-D-aspartame

OMS - Organização Mundial da Saúde
OPAS - Organização Panamericana de Saúde
QI - Quociente de Inteligência
SNC - Sistema Nervoso Central
TCD4- Linfócito T-auxiliar
TNF - Fator de Necrose Tumoral
UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNAIDS - Programa de AIDS das Nações Unidas
UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VCAM - Moléculas de adesão celular casular
WAIS-III - Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - Terceira Revisão
WMS-R - Escala de Memória Wechsler – Revisada

RESUMO

Introdução: A infecção HIV-1 atinge o Sistema Nervoso Central nos estádios iniciais causando manifestações neuropsicológicas em até 30% dos indivíduos. A virulência e incidência de danos cerebrais aumentam, dependendo da preservação do cérebro, do sistema imune, da gravidade da doença e das funções cognitivas. No início da infecção HIV-1 a maioria dos pacientes apresenta problemas transitórios relacionados com algumas de suas habilidades cognitivas. Não obstante, alguns podem apresentar rápida deterioração do funcionamento cerebral. A Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) permite avaliar indivíduos em estádios precoces podendo auxiliar na troca de suas combinações de medicamentos anti-retrovirais e melhorando o prognóstico e qualidade de vida. **Objetivos:** Estudar as possíveis alterações cognitivas que ocorram em indivíduos infectados pelo HIV-1, utilizando-se de um conjunto de testes neuropsicológicos. Estabelecer por meio de avaliações neuropsicológicas a prevalência de alterações cognitivas, em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV-1, com contagem de linfócitos T CD4⁺ acima de 200 células/mm³ independentemente da carga viral. **Desenho do estudo:** Estudo prospectivo, observacional com delineamento transversal. **Pacientes e métodos:** De 300 indivíduos infectados pelo HIV-1 foram admitidos no presente estudo 20 pacientes HIV-1⁺ de acordo com critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Todos os pacientes apresentavam contagem de linfócitos T CD4 > 200 células/mm³ e valores diversificados, de carga viral que não foram considerados para inclusão do paciente. Foi selecionado um conjunto de testes validados, úteis e aplicáveis na pesquisa de indivíduos infectados pelo HIV-1. Para a avaliação neuropsicológica foi selecionada a WAIS-III cuja bateria inteira de teste possui um tempo de execução de aproximadamente duas horas. **Resultados:** Foram avaliados 20 indivíduos, sendo 5 (25%) do sexo masculino e 15 (75%) do sexo feminino, com média de idade de 39,65 anos ± 10,15 anos. A contagem média de linfócitos T CD4⁺ foi 467,20 células/mm³ ± 215,45 células/mm³. Seis pacientes não tinham feito uso de terapia anti-retroviral de alta atividade (HAART), e 1/14 pacientes em vigência de HAART, do sexo masculino, 39 anos, com 366,00 células T CD4⁺/mm³ apresentou perda da atenção e aprendizado considerada muito inferior segundo a classificação da WAIS-III. **Conclusões:** A Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) é passível de detectar alterações cognitivas em indivíduos infectados pelo HIV-1, mesmo em vigência de tratamento com HAART. Em 20 indivíduos soropositivos para o

HIV-1 a prevalência global de detecção de alterações neuropsicológicas pelo WAIS-III foi de 1:20 casos (5 %), crescendo para 1/14 casos (7,1 por cento) quando analisados os indivíduos infectados em vigência de HAART.

Palavras chaves: HIV-1⁺ Distúrbios neuropsicológicos; HIV+ avaliação neuropsicológica; HIV⁺ défices cognitivos.

ABSTRACT

Background: HIV-1 infection involves the central nervous system in its early stages causing neuropsychological manifestations in up to 30% of cases. The virulence and incidence of brain damage increase depending on the preservation of brain, the immune system, severity of disease and cognitive function. At the beginning of HIV-1 infection for most patients have transient problems with some of their cognitive abilities. Notwithstanding, some may have rapid deterioration of cerebral functioning. A battery of neuropsychological test like WAIS-III could asses individual at the early stage as wel as help them to change their combination of antiretroviral regimen improving their prognosis and quality of life. **Objectives:** To study the possible cognitives disfunction which may occur in early HIV-1 infected individuals, assessing a battery of neuropsychological testes adequate to this kind of infected patient and clinical status.

It will be to estimated a preliminary prevalence of cognitive manifestations induced by early HIV-1 infection in a limited cohort of infected individuals with TCD4+ lymphocyte counts > 200 cells/mm³ independently of viral load.

Study Design: Prospective, observation study with with cross-sectional design.

Patients and Methods: From 300 HIV-1 infected individuals evaluated there have been included 20 HIV-1 patients according to inclusion and exclusion established criteria. All of them have TCD4+ lymphocyte counts > 200cells/mm³ and a diversified viral load values which were not considered for research inclusion.

It has been selected a standardized set of tests useful and applicable to research early HIV-1+ infected individuals. For neuropsychological assessing it was selected WAIS-III, which the entire battery of tests takes approximately two hours to be completety performed. **Results:** The present study comprise a cohort of 20 individuals seleted from 300 HIV+ patients 5(25%) male and 15 (75%) female,mean age 39,65 years, ± 10,15 (24-62 years old) SD . The lymphocyte T counts were 467, 20 ± 215,45 cells/mm³ SD (202,00 - 977,00 cells/mm³). Among our 20 cases studied 6 have not taken HAART and from 14 HAART patients, one 39-year.old male taking LAMIVUDINE+ATAZANAVIRV+RITONAVIR., TCD4+ 366 cells/mm³ presented loss attention and of learning. Therefore, global prevalence would was 1:20 cases (3 per cent) or 1:14 cases (7:1 per cent) for those in HAART.

Conclusion: 1. Wechsler Adult Inteligence Scale – III seems to be capable of

recognizing cognitive disorders in HIV-1 infected individuals even in treatment with HAART. 2. Among 20 HIV-1 infected individuals evaluated the global prevalence of neuropsychological disorders detected by WAIS-III were 1:20 cases (5 per cent) increasing to 1:14 cases (7,1 per cent) when only HIV-1 individuals were in HAART regimen.

Keywords: HIV+ neuropsychological disorders, HIV+ neuropsychological evaluation; HIV+ cognitive disorders.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vi
Epígrafe	viii
Índice de figuras e gráficos.....	ix
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xii
Abstract.....	xiv
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1. Alguns aspectos epidemiológicos e virológicos da infecção HIV-1.....	20
2.2. Infecção pelo HIV-1 e o Sistema Nervoso Central-SNC	23
2.3. Neuropsicologia	28
2.4. Avaliação Neuropsicológica.....	31
2.5. Funções cognitivas	32
2.6. Testes neuropsicológicos utilizados no estudo.....	34
2.7. Principais distúrbios de comportamento a considerar na avaliação neuropsicológica	35
3. OBJETIVOS	37
3.1. Objetivo Geral.....	37
3.2. Objetivos específicos.....	37
4. METODOLOGIA	38
4.1. MÉTODOS	38
4.1.1. Desenho do estudo	38
4.1.2. Pacientes e métodos	38
4.1.3. Testes neuropsicológicos aplicados	40
4.1.4. Critérios de inclusão.....	47

4.1.5. Critérios de exclusão	47
4.1.6. Aspectos éticos.....	48
4.1.7. Análise estatística.....	48
5. RESULTADOS	50
5.1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra estudada	50
5.2. Subtestes da bateria WAIS-III.....	50
5.3. Índices Fatoriais	51
6. DISCUSSÃO	54
7. CONCLUSÕES	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
ANEXOS	65
Anexo I – Aprovação do Projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitári Gaffrée e Guinle	65
Anexo II – Consentimento Informado para Participação na Pesquisa.....	66

1. INTRODUÇÃO

Admitia-se na era pré-terapia anti-retroviral de alta atividade (Highly Active Antiretroviral Therapy ou HAART) que indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) na fase aguda, poderiam chegar a apresentar manifestações neurológicas em cerca de 20%, sendo que às alterações neuropsicológicas atingiriam até 30%, estando estes problemas entre os principais causadores de morte ou perda da qualidade de vida desses doentes (COOK e TYOR, 2006; MAcARTHUR e cols, 2003; MEEHAN e BRUSH, 2001).

O HIV-1 invade prematuramente o sistema nervoso central (SNC) no curso natural da infecção e os recursos de neuropsicologia poderiam ser úteis na detecção precoce de alterações do funcionamento cerebral, na medida em que baterias de testes apropriados indicassem o estado das habilidades e competências cognitivas como inteligência, raciocínio, orientação espaço-temporal, atenção, aprendizagem, memória, funções executivas, linguagem, organização visuo-espacial, bem como funções perceptuais e motoras (LEZAK, 2004).

Com o advento da era HAART (COOK e TYOR, 2006) em 1996, as alterações cognitivas naturalmente se modificaram em função do impacto da medicação anti-retroviral de alta atividade sobre a ação lesiva do HIV-1 no SNC. Assim sendo, torna-se desejável a realização de novos estudos que determinem a verdadeira situação neuropsicológica dos doentes, hoje precocemente tratados com esquemas combinados

de anti-retrovirais (HAART), mantidos clinicamente estáveis e, na maioria das vezes, sem componentes neurológicos detectáveis ao exame clínico rotineiro.

Em 2004, Brew (BREW, 2004), chamou a atenção para o aumento da sobrevida o que poderia facilitar o aparecimento mais tardio de alterações neurológicas e/ou cognitivas causadas por vírus selvagens, mutantes ou recombinantes que conseguissem a longo prazo causar danos cerebrais. Há que se ressaltar, no entanto, que determinadas teorias procuram mostrar o vírus invasor também como agente neurotrópico/neuroprotetor, protegendo o SNC e garantindo funções cerebrais normais, especialmente na área cognitiva.

Desta forma, estamos propondo estudar, através da avaliação por testes neuropsicológicos, indivíduos com taxa de linfócitos T CD4⁺ acima de 200 células/mm³. Possíveis modificações nos testes poderiam sugerir alterações precoces ou mesmo tardias do SNC causadas pelo HIV-1.

A detecção prematura destas lesões, com recursos não-invasivos e dinâmicos, como os testes neuropsicológicos, poderia promover modificações nas combinações de anti-retrovirais prescritos e conseqüentemente abrindo a possibilidade de preservar o SNC de danos mais intensos. Desta forma, seria possível garantir maior tempo de sobrevida, melhor qualidade de vida e redução na mortalidade por agressão neurológica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1- Alguns Aspectos Epidemiológicos e Viroológicos da Infecção HIV-1

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida nos EUA no início da década de 80, com o surgimento em adultos homossexuais saudáveis do sexo masculino, de manifestações até então raras, como o sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento do sistema imune (SÁ e COSTA, 1994). Em dezembro de 1983, Luc Montagnier e cols. (BARRÉ-SINOUSSE, 1983), em Paris, identificaram um retrovírus (lentivírus) em linfonódos de doentes denominando-o de Vírus Associado à Linfadenopatia (Lymphadenopathy-Associated ou LAV). O mesmo foi confirmado meses depois por Robert Gallo e cols. Nos EUA (GALLO e cols. 1984). O Comitê de Taxionomia de Vírus batizou estes vírus posteriormente de HIV-1, denominação mantida até a presente data (SÁ e COSTA, 1994). O HIV-1 é um vírus RNA que se caracteriza pela presença da enzima transcriptase reversa, que permite sua transcrição em DNA viral, que incorporado ao DNA humano passa a transcrever proteínas virais (BARRÉ-SINOUSSE, 1983; GALLO e cols. 1984).

O HIV-1 infecta, principalmente, células que apresentam a molécula CD4⁺ em sua superfície, como linfócitos T CD4⁺ ou T-auxiliares e macrófagos. A fusão viral com a célula humana ocorre através de uma interação seqüencial entre a glicoproteína (gp) 120 e os receptores celulares para HIV-1: molécula CD4⁺ e membros da família das quimiocinas. As cepas com tropismo pelos macrófagos (cepas R5) utilizam o receptor

CCR5, as com tropismo pelas células T (cepas X4) utilizam o receptor CXCR4 e aquelas com duplo tropismo (R5X4) podem utilizar um ou outro. Após a ligação gp120 ao co-receptor, uma nova alteração na estrutura tridimensional da glicoproteína do envelope permite a fusão da gp41 à membrana celular e a penetração viral (POIGNARDE e cols, 2001).

A primeira definição de caso de AIDS no mundo foi estabelecida pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention* ou CDC) dos EUA em setembro de 1983 (SÁ e COSTA, 1994). No Brasil a primeira definição de caso, adotada pelo Ministério da Saúde, foi em 1986, denominada de Critério CDC Modificado — 1985. Teve como referência a evidência laboratorial de infecção pelo HIV-1⁺ e a presença de doenças indicativas de imunodeficiência. Em 1988 foi elaborado o Critério Rio de Janeiro pelo CDC, Ministério da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), aprovado posteriormente, em 1999, em reunião organizada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) em Caracas na Venezuela. Desde então, várias definições foram elaboradas, sempre baseadas em doenças definidoras utilizando várias infecções como critério. Assim, o diagnóstico da doença concentrou-se em infecções, denominadas oportunistas, incomuns em indivíduos considerados imunocompetentes (CRITÉRIOS de definição de AIDS, 2004).

Em 1988, outra revisão das definições em adultos incluiu um marcador laboratorial de imunossupressão, baseado na contagem de linfócitos T CD4⁺ (menor que 350 células/mm³). Desde 1993 o CDC e o Ministério da Saúde do Brasil estabeleceram como critério para definição um ponto de corte na contagem de linfócitos T CD4⁺ em 200

células/mm³. Essa diferença foi justificada pela maior sensibilidade que se quis conferir ao critério brasileiro (CRITÉRIOS de definição de AIDS, 2004). Em 2003, novas definições de casos de AIDS em adultos e crianças foram estabelecidas. O critério Rio de Janeiro/Caracas foi mantido sem alterações, pois já havia sido validado na revisão de 1998 passando, assim, a ser denominado Critério CDC Adaptado (SITUACIÓN de la epidemia de SIDA, 2003).

Em dezembro de 2005, foi anunciado através de um documento intitulado “Estimativa Global para Adultos e Crianças” (GLOBAL estimate, 2005), elaborado pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) que a epidemia mundial de AIDS, mostrava sinais de aumento. Somente no ano de 2005, 4.9 milhões (4.3 a 6.6 milhões) e pessoas se infectaram pelo HIV, e 3.1 milhões (8 a 3.6 milhões) faleceram por causa da AIDS em todo o mundo. De acordo com este documento estima-se que no mundo possam existir 40.3 milhões (36.7 a 45.3 milhões) — de pessoas vivendo com HIV, incluindo 2,3 milhões de crianças menores de 15 anos de idade. A região do mundo mais gravemente afetada é a África subsaariana.

No Brasil, desde o início da década de 80 até junho de 2005, o Ministério da Saúde notificou 371.827 casos de AIDS. Em 2005, foram notificados 16.982 novos casos de AIDS (BOLETIM epidemiológico de AIDS, 2005).

Estima-se que vinte por cento da população sexualmente ativa tenha sido testada para HIV-1. Aproximadamente um terço está consciente de sua situação de sorologicamente positiva. Cento e setenta mil pessoas vêm recebendo tratamento gratuito oferecido pelo Governo Federal e mais vinte mil deveriam ser admitidos para tratamento anti-retroviral

em 2006. A prevalência de infecção HIV-1 entre quinze e quarenta e nove anos está estável. Desde o ano 2000 cerca de vinte e cinco mil novos casos de AIDS vem sendo relatados anualmente. A mortalidade diminuiu em 50 por cento e as hospitalizações reduziram em 80 por cento (OKIE, 2006).

2.2- Infecção Pelo HIV-1 e O Sistema Nervoso Central (SNC).

O HIV-1 é transmitido pela inoculação de fluídos infectados nas mucosas e/ou na corrente sanguínea. As vias de transmissão são as transfusões sanguíneas, utilização compartilhada de agulhas e seringas por usuários de drogas venosas, relacionamento sexual (anal e/ou vaginal), transmissão placentária e aleitamento materno a nascituros de mulheres infectadas (SÁ e cols. 2005).

A AIDS é diagnosticada clinicamente pela identificação de intercorrências oportunistas, tais como, pneumonia por *Pneumocystis carini*, salmonelose sistêmica, tuberculose atípica, criptosporidiose, toxoplasmose, esofagite por cândida, diarréia recorrente, linfomas, sarcomas de Kaposi e lesões causadas pelo HIV-1 no SNC, e/ou laboratorialmente quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ estiver abaixo de 200 células/mm³ (CRITÉRIOS de definição de AIDS, 2004; MANJI e MILLER, 2004; BREW, 2004).

A detecção precoce dos distúrbios neuropsicológicos pode ter importância no tratamento e prognóstico. O HIV-1 invade precocemente o SNC no curso natural de sua infecção (HIV-1 neuroinvasivo ou neurotrópico), comportando-se muitas vezes como um vírus neurovirulento (neurotóxico), ou às vezes somente como um vírus

neurotrópico que pode proteger o neurônio (neuroprotetor). Embora já identificado diretamente em neurônios do SNC (BAUER e cols. 1989, CÂMARA e cols.1995 TORRES-MUNHOZ e cols. 2004), mais freqüentemente chega ao cérebro com o infiltrado inflamatório de monócitos ou macrófagos que se estende às células gliais, que são macrófagos fixos cerebrais, atingindo os neurônios cerebrais por via indireta (LIPTON,1998).

As lesões patológicas localizam-se no córtex frontal, nos gânglios da base e hipocampo (COOK e TYOR, 2006).

Na era pré-HAART, após a infecção aguda, quase 70% dos indivíduos no período de soroconversão apresentavam uma síndrome febril com aumento de linfonodos (MANJI e MILLER, 2004), e estimava-se que o percentual de pacientes com sintomas no SNC chegasse a atingir 10% a 30% (CLIFFORD, 2002, LEVY e BREDENSEN, 1998, COLLIER e cols, 1987), incluindo as manifestações neuropsicológicas. Estes sinais e sintomas desapareciam espontaneamente. A maioria dos pacientes permanece em uma fase assintomática que pode durar até dez anos (KATZ e cols. 2006). Durante esta fase assintomática, a proliferação viral ocorre de maneira inaparente, mantendo-se a imunocompetência, embora muitas vezes a ruptura deste equilíbrio seja denunciada pelo surgimento de sintomas clínicos.

Os circuitos da consciência e memória podem ser lesados, precoce, tardia, direta ou indiretamente pelo HIV-1, promovendo défices funcionais. Na maioria das vezes ocorre a infecção pelo HIV-1 indiretamente, trazida pelos monócitos do sangue circulante para infectar a micróglia e os astrócitos (GRIFFIN, 1997). Ao longo dos anos, lenta e progressivamente, vão surgindo manifestações clínicas discretas como baixa capacidade

de concentração, lentificação mental, apatia (que podem ser confundidas com depressão) baixa atividade psicomotora, e modificações da memória verbal e não-verbal e mudanças na personalidade (PAUL e cols. 2002). Posteriormente, com o agravamento do processo, alterações cognitivas mais significativas aparecem como perda expressiva da memória e afasias. A história natural da neuropsicologia na infecção HIV-1 vem se alterando desde 1996 com o advento da HAART (SACKTOR e cols. 1998).

A contagem de células T CD4⁺ é um marcador da intensidade da imunodeficiência do paciente, bem como pode sinalizar o tempo de duração da infecção. O risco de manifestações neuropsicológicas aumenta na medida em que a contagem de células T CD4⁺ diminui particularmente, quando estão abaixo de 200 células/mm³ (CRITÉRIOS de definição de AIDS, 2004; MANJI e MILLER, 2004; BREW, 2004) sendo, portanto, um fator de risco importante como sinalizador de distúrbios cognitivos. Na era pré-HAART, a duração média entre o diagnóstico nas formas graves e o óbito era de seis meses, porém atualmente este período foi alongado para 44 meses (BREW, 2004). Não obstante, a boa resposta à HAART, deficiências fixas resultantes de perdas neurais anteriores não conseguem ser recuperadas e, portanto, não melhoram alguns dos eventuais défices cognitivos prévios. Por outro lado, a HAART pode não interferir nas formas de evolução crônica de alterações neuropsicológicas, pois a ativação dos monócitos, da micróglia, e dos astrócitos, ao manter produtiva a infecção HIV-1 no cérebro pode, ao mesmo tempo, ser responsável pelos danos já impostos ou até pela proteção de neurônios não-lesados. Desta forma, o aumento da sobrevida oferecida pela HAART, além de estabilizar ou diminuir inicialmente os distúrbios cognitivos, poderá até proporcionar, a partir do maior tempo de sobrevida do doente, um período maior

para o HIV-1, possa lesar o SNC e promover danos clínicos de aparecimento tardio (BREW, 2004).

Várias proteínas do HIV-1 como a Tat, gp 120 e Vpr são moléculas tóxicas para os neurônios (MERUCCI e cols. 1998; NATH, 2002; MARAGOS e cols. 2003). A gp 120 induz a morte dos neurônios a partir de receptores de α -quimiocinas como CXCR4 (ZHENG e cols, 1999) e receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). (FONTANA e cols, 1997) que estão presentes nas superfícies dos neurônios (CLAPHAM e McKINIGTH, 2001; COWLEY, 2001). A proteína Tat promove elevação intracelular de cálcio a partir dos receptores de NMDA promovendo a morte dos neurônios (BONFOCO e cols. 1995; KAUL e cols, 2001). O gen Vpr via ativação da caspase oito, uma das vias de recepção da morte celular, pode promover apoptose de neurônios (GIULIAN e cols. 1996). A morte dos neurônios pode se dar através de células não-neurais como a micróglia e os astrócitos ativados, que podem liberar substâncias que se difundem causando processo de morte por necrose ou apoptose na dependência inicial da agressão (WALTER e cols. 1993; BONFOCO e cols. 1995). Entre estas substâncias que se podem difundir a partir das células gliais incluem-se citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor- α* ou TNF- α), interleucina 1 β (Interleukin 1 β ou IL1 β), quimiocinas como a molécula de adesão intracelular (Intracellular Adhesion Molecule-1 ou ICAM-1) e a molécula de adesão do endotélio vascular 1(*Vascular Cell Adhesion Molecule 1* ou VCAM-1), aminoácidos como a L-cisteína, aspartato, o glutamato, além de radicais livres e óxido nítrico (BONFOCO e cols.1995; KAUL e cols. 2001). O HIV-1 se utiliza da presença destes mediadores nos monócitos infectados para mais facilmente atravessar o endotélio cerebrovascular, utilizando também vias paracelulares, intensificando dessa forma a entrada de mais monócitos carreadores de

HIV-1 no SNC (SAHA e PAHAN, 2003). Não obstante as evidências apresentadas existem observações que apontam para um papel de proteção, ao invés de agressão para estas substâncias químicas, caracterizando uma situação de neuroproteção, onde neurônios do septo, do córtex, do hipocampo etc. poderiam estar protegidos pelo TNF α através de mecanismo de atenuação de cálcio e de peróxido acumulados no citossol (CHENG e cols. 1994). Receptores de TNF α têm capacidade de ativar substâncias como o NF- κ B (Fator Nuclear κ B) , que sendo transportado do citoplasma para o núcleo, liga-se ao DNA desencadeando respostas neurais de proteção à várias formas de agressão. Os receptores de α -quimiocina dos astrócitos, através do TNF α , atenuam o CXCR4, protegendo os neurônios da toxicidade de proteínas como a gp120 (KAUL e cols, 2001). Altas concentrações destas quimiocinas foram associadas à preservação da função cognitiva (LETENDRE e cols, 1999). Portanto o TNF α parece mediar neuroproteção, ao mesmo tempo que, em outras circunstâncias pode exercer efeito neurotóxico. A capacidade do TNF α de ligar-se nos neurônios cerebrais, a diversos subtipos de receptores com diferentes afinidades, poderia promover lesão, morte ou mesmo neuroproteção (SAHA e PAHAN, 2003).

Os testes neuropsicológicos têm possibilitado, na população dos indivíduos HIV-1⁺, a identificação de função cognitiva intacta, além de alterações mensuráveis de disfunções precoces, tardias e recidivadas leves, moderadas ou intensas (GRANT e cols.1997).

O déficit cognitivo pode ser responsável pela menor adesão ao tratamento da infecção pelo HIV-1, antecipando um quadro de doenças oportunistas — AIDS. (MILLER e cols. 1990), bem como produzir falha no uso regular do preservativo. A presença do HIV-1 no SNC pode ser o principal responsável pelas manifestações neuropsicológicas

e por alterações na qualidade de vida do indivíduo (MEEHAN e BRUSH, 2001). Estas ocorrem como distúrbios de diversos graus nas áreas motora, comportamental e cognitiva. O HIV-1 atinge o SNC por mecanismos ainda duvidosos, havendo duas teorias que mostram o vírus invasor como agente neurotrópico/neurotóxico ou mesmo como neurotrópico/neuroprotetor. Estas teorias separadamente ou de forma associada podem explicar a maioria das manifestações neuropsicológicas dos indivíduos infectados pelo HIV-1 em suas formas de aparecimento precoce ou tardia, leves, moderadas, graves ou inexistentes ao longo do curso clínico (BAUER e cols, 1989; CÂMARA e cols.1995; HO, 1999; KALIL e cols. 2005).

2.3- Neuropsicologia

A neuropsicologia compreende a convergência de várias áreas do conhecimento humano em neurociências que engloba entre outras a psicologia, filosofia, fisiologia, neurologia básica e clínica, neuroanatomia e neuroquímica (HECAEN e ALBERT, 1978). Segundo Lúria (LURIA, 1973) a neuropsicologia englobaria o estudo das múltiplas relações existentes entre o cérebro, suas funções e as complexas manifestações do comportamento humano.

Os registros mais antigos atualmente reconhecidos como funções mentais, foram identificados no Egito entre 2500 e 3000 a.C (KEVIN, 1974). Aos gregos coube o pioneirismo na tentativa de localização das atividades mentais complexas do cérebro. Embora naquele período houvesse pouco conhecimento a respeito do cérebro humano, os escritos de Hipócrates apontavam o cérebro como o sítio onde deveriam estar localizadas as funções mentais (KEVIN, 1974).

Recentemente, em 1796, Franz Joseph Gall (GANZZANIGA e cols. 2006) apoiou sua teoria, denominada Frenologia, na hipótese de que as faculdades mentais e características de personalidade seriam localizadas em regiões cerebrais específicas, desenvolvendo assim, um mapa frenológico. Este modelo foi posteriormente abandonado por falta de bases científicas. No entanto, muitos clínicos continuaram suas observações focalizando a relação cérebro-comportamento com interesse direcionado ao estudo das lesões cerebrais. Posteriormente, John Hughlings Jackson (GANZZANIGA e cols. 2006) retomou a visão localizacionista propondo a organização topográfica no córtex cerebral. Foi um dos primeiros a observar que lesões no lado direito do encéfalo afetavam processos visuo-espaciais mais do que lesões no esquerdo. Concluiu que muitas regiões do encéfalo contribuíam para um comportamento específico. Na mesma época Paul Broca (GANZZANIGA e cols. 2006) tratou um paciente que foi acometido por acidente vascular cerebral. O mesmo podia entender a linguagem, mas não conseguia falar. Murmurava alguns sons como “*tan*” a tudo que era perguntado. Este fenômeno confirmou observações feitas por John Hughlings Jackson. A região do cérebro onde se encontrava a lesão era o lobo frontal esquerdo, denominada posteriormente área de Broca. Em 1876, Carl Wernicke (GIL, 2002) relatou um acidente vascular cerebral onde o enfermo podia falar próximo do normal, porém seu discurso permanecia sem sentido. Este não compreendia a linguagem escrita ou falada. A lesão localizava-se na região posterior do hemisfério esquerdo, na junção dos lobos parietal e temporal a qual passou a se denominar área de Wernicke. A partir daí, os estudos seguiram para uma análise mais detalhada do córtex cerebral e sua organização celular. Embora tenham sido muitos os pesquisadores que se dedicaram a esta área, o mais conhecido foi Korbinian Brodmann (GANZZANIGA e cols. 2006), que analisou as organizações celulares do córtex, dividindo-o em 52 regiões diferentes.

Essa busca se prolongou pelo século XX, quando a psicologia cognitiva a partir da década de 1970 (ANDRADE e SANTOS, 2004), que até então utilizava-se de modelos computacionais para explicar o processamento das informações cognitivas (STENBERG, 2000) — atenção, memória, funções visuo-motoras, linguagem, pensamento, e outras funções complexas —, reconheceu a importância de se investigar a organização funcional das habilidades cognitivas por meio de testes. A necessidade de organizar uma teoria neuropsicológica fez com que pesquisadores (ANDRADE e SANTOS, 2004) da área cognitiva elaborassem testes neuropsicológicos direcionados à investigação de diversos acometimentos — localização de substrato anatômico para funções cognitivas, considerando múltiplas culturas, baseando-se em conceitos matemáticos e estatísticos.

Na década de 1980 (ANDRADE e SANTOS, 2004), a união da psicologia cognitiva e neuropsicologia proporcionou maior entendimento no que se refere à inter-relação da dinâmica do comportamento, localização e organização funcional das lesões. Atualmente, embora poucas mudanças tenham ocorrido, a neuropsicologia tem cada vez mais conquistado espaço através de esforços que resultaram na resolução nº 002/2004 do Conselho Federal de Psicologia que regulamenta a prática da neuropsicologia — no diagnóstico, acompanhamento, reabilitação e pesquisa — como uma especialidade diferenciada e amplificada (ANDRADE e SANTOS, 2004).

2.4- Avaliação Neuropsicológica

A neuropsicologia utiliza-se de baterias de testes que avaliam um conjunto de habilidades e competências cognitivas como a inteligência, raciocínio, orientação espaço-temporal, atenção, aprendizagem, memória verbal e visual, de curto e longo prazo, funções executivas, linguagem, organização visuo-espacial, assim como uma variedade de funções perceptuais e motoras. Ainda pode-se incluir avaliação dos estados emocionais e padrões de personalidade como formas de entendimento e compreensão do paciente em suas atividades pregressas e atuais.

Os instrumentos compreendem baterias fixas (conjunto determinado de testes que avalia uma variedade de competências) e baterias flexíveis (modelos novos, novas técnicas e medidas de atividades cognitivas).

A maioria dos instrumentos de avaliação neuropsicológica tem origem em outras culturas, portanto, a interpretação dos dados exige do examinador considerar componentes étnico-culturais-educacionais bem como exercício de raciocínio clínico. (ALCHIERE, 2004). Sendo assim, é recomendável que os instrumentos estejam de acordo com as características do paciente e dentro do contexto sócio-cultural-econômico a que ele pertence (MAGNUNSON e cols, 2002). A neuropsicologia transcultural aborda a questão da influência da cultura sobre os resultados dos testes cognitivos, ressaltando que “diferentes grupos não podem ser avaliados como se fossem idênticos, superiores ou inferiores, como alguns resultados tendem a induzir” (LIPTON e GELDELMAN, 1995). No Brasil o número de testes disponíveis validados para avaliação das funções cognitivas ainda é limitado (MAGNUNSON e cols, 2002), por influência de nossa realidade sócio-cultural.

A avaliação neuropsicológica engloba um conjunto de procedimentos como entrevista estruturada, testes — baterias fixas ou flexíveis — , questionários que possam avaliar humor, condições sócio-culturais, qualidade de vida e outros.

Esta tem como objetivo investigar a inferência das características estruturais e funcionais do cérebro ao comportamento, em situações previamente estruturadas em estímulo e respostas definidas. A título de pesquisa considera-se o uso de baterias fixas como mais adequado por abranger vasta variedade de domínios cognitivos.

No Brasil, a neuropsicologia dispõe de testes psicológicos, validados e padronizados à nossa realidade (ALCHIERI, 2004). Dentre estes podemos citar o Teste de Atenção Concentrada, Rapidez e Exatidão — ACRE —, Bateria de Provas de Raciocínio — BPR-5 — Teste de Inteligência Não-verbal — D-70 —, Escala de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Escala de Maturidade Mental Columbia, Teste de Cópia e Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas — Figuras Complexas de Rey —, Teste Bender- giestáltico, Psicodiagnóstico Miocinético — PMK —, Matrizes Progressivas Coloridas de Raven — Raven —, Teste Neuropsicológico Computadorizado — TAVIS 2-R —, Rorschach, Teste de Desempenho Escolar —TDE —, Teste de Retenção Visual de Benton, Escala de Inteligência Wechsler para Crianças — WISC III —, Escala de Inteligência Wechsler para Adultos — WAIS III.

2.5- Funções Cognitivas

Funções cognitivas são habilidades funcionais do indivíduo não-observáveis diretamente, mas inferidas ao comportamento. Todo comportamento é determinado por múltiplas funções. Quando o indivíduo fracassa em testes que exijam raciocínio

abstrato, pode não ser devido a déficit específico no pensamento conceitual, mas déficit de atenção, incapacidade verbal ou até mesmo dificuldade em discriminar o estímulo (SIVAN e BENTON, 1999).

Nos estádios precoces do Complexo Demencial da AIDS, os resultados de exames neurológicos podem ser normais (COHEN e cols, 1997; MACARTHUR e cols, 2003). Quando presentes, as anormalidades são poucas e sutis, caracterizando formas leves de danos cognitivos associados ao HIV-1. Embora défices cognitivos devido ao HIV-1, raramente desenvolvam-se em pacientes imunocompetentes, estudos (KORALNIK e cols. 1990 NEWMAN e cols. 1995) revelaram a presença de declínios cognitivos em pacientes HIV-1 positivo assintomáticos e suas implicações na vida profissional.

As funções cognitivas mais freqüentemente afetadas nos estádios iniciais do Complexo Demencial da ADS são:

Memória - estudos realizados (GRANT e cols. 1987), utilizando método de imagem demonstraram, o aumento da atividade cerebral durante tarefas relacionadas à memória de trabalho em pacientes HIV⁺ com demência leve. Estas relacionam-se a padrões de demência subcortical (BECKER e cols. 1994, PEAVY e cols. 1995). Independetemente da diminuição na contagem de células T CD4⁺, freqüentemente associada ao aparecimento de sintomas clínicos, a aquisição e retenção da informação podem se manter preservadas.

Aprendizagem - relatos de estudos (GRANT e cols. 1987; TOZZI e cols. 2001), apontam para a redução nos escores de testes que medem a aprendizagem verbal.

Atenção e concentração – a atenção e concentração podem ser reduzidas pelo HIV-1 (MARTIN e cols. 1992), com lentificação do processo e das respostas, ocorrendo distração e inatenção.

Velocidade Psicomotora - é influenciada por fatores como piora clínica, complicações infecciosas, medicações e não infrequentemente pela piora da eficiência mental atingida pela depressão, preocupação e ansiedade ().

Linguagem - estudos referentes ao déficit de linguagem não aponta resultados estatísticos significativos em testes neuropsicológicos nos estádios iniciais da infecção pelo HIV-1 (MANJI e cols. 2002).

Velocidade do Processamento da Informação Pensamento – a lentificação do pensamento acompanhada de redução na velocidade do processamento da informação é uma característica importante dos efeitos cognitivos da infecção pelo HIV-1 (WILKIE e cols. 1990; MARTIN e cols. 1992).

2.6- Testes Neuropsicológicos utilizados no estudo

Butters (BUTERS e cols, 2004) recomenda o uso de testes que envolvam maior número de domínios que possam estar prejudicados pela ação do HIV-1. Estes incluem escalas como WAIS-III e WMS-R. São acrescentados mais 15 testes que ampliam a avaliação de domínios, como memória de trabalho, velocidade do processamento da informação e escalas de estado emocional e psiquiátrico do paciente. Este modelo de avaliação tem duração de aproximadamente 9 horas. Para a realidade brasileira, as recomendações

deste autor tornam-se impróprias, pois os enfermos que se tratam em hospitais públicos como o Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, no Rio de Janeiro, pertencem em sua maioria, às classes sócio-econômico-cultural e educacional, média ou baixa e muitos moram à grande distância dos hospitais. Esse modelo de avaliação torna-se, portanto impróprio à nossa realidade.

Optamos pelo uso do modelo WAIS-III, com duração aproximadamente de duas horas, por ser adequado à nossa clientela, além de incorporar as variáveis necessárias ao estudo proposto.

A Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III), é um instrumento psicológico bem adequado, que permite avaliação de ampla gama de domínios relacionados às alterações cognitivas causadas pelo HIV-1 no SNC. É prático, investigativo, adaptado, validado e, sobretudo normatizado à realidade brasileira (WECHSLER, 2004).

2.7- Principais Distúrbios de Comportamento a Considerar na Avaliação Neuropsicológica

Segundo o DSM-IV (AMERICAN, 1994), dentre os critérios de demência, a alteração da *personalidade* é considerada como modificação ou intensificação de traços pré-existentes. Assim, indivíduo considerado calmo pode tornar-se agressivo e outro considerado pouco desconfiado pode-se tornar excessivo.

Outro critério a ser considerado é a depressão que pode ser confundida com demência e, portanto, deve ser discutida como diagnóstico diferencial, e vista também como

manifestação associada à demência ou mesmo como sintoma dela. Os distúrbios psiquiátricos são frequentemente associados à AIDS, sendo o mais encontrado a depressão (SETH e cols, 1991), que no início da infecção pode ocorrer pelo impacto da informação do diagnóstico, ou mais tardiamente pelo efeito neurotóxico do HIV-1 no SNC. Estudo de Perkins e cols. (PERKINS e cols, 1995), demonstrou que na fase assintomática da infecção pelo HIV-1, a depressão não parece ser secundária aos efeitos do HIV-1 no SNC. No entanto, com o avanço da infecção aumentam as possibilidades de síndromes mentais secundárias às lesões cerebrais.

A depressão pode ser confundida com quadros cognitivos-demenciais pela semelhança de sintomas como transtornos de motivação e do humor. Foi utilizado o Inventário Beck para Depressão (CUNHA, 2001).

3. OBJETIVOS

3.1- OBJETIVO GERAL

Estudar as possíveis alterações cognitivas que ocorram em indivíduos infectados pelo HIV-1, utilizando-se a Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III).

3.2- OBJETIVO ESPECÍFICO

Estabelecer por meio de avaliação neuropsicológica a prevalência de alterações cognitivas, em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV-1, com contagem de linfócitos T CD4⁺ acima de 200 células/mm³ independentemente da carga viral.

4. METODOLOGIA

4.1. Métodos

4.1.1. Desenho do Estudo

Estudo prospectivo, observacional com delineamento transversal.

4.1.2. Pacientes e Métodos

O presente estudo foi realizado no período de fevereiro de 2006 a outubro de 2006, quando foram atendidos cerca de 300 doentes com HIV/AIDS no Ambulatório de Imunologia e Alergia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Centro de Referência Nacional em AIDS, da Clínica Médica B do Departamento de Medicina Geral da Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro — UNIRIO.

A seleção dos pacientes foi realizada em três etapas consecutivas:

1ª etapa: nesta etapa foram consultados os prontuários médicos de 216 pacientes nos quais foram analisados os critérios de inclusão e exclusão neste período. Deste total foram excluídos 166 indivíduos, permanecendo 50 pacientes para o estudo. Os pacientes foram excluídos devido aos seguintes fatores:

- Infecção por HIV-1 no SNC: $n = 60$
- Uso Efavirenz $n = 52$
- Contagem de células T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³: $n = 34$
- Idosos: $n = 11$

- Não concordância com os termos de consentimento informado: 7
- Analfabetos: $n = 2$

2ª etapa: nesta etapa foi realizada a marcação de consulta dos pacientes que atenderam aos critérios de seleção ($n = 50$). Foram ainda excluídos 30 pacientes que não compareceram à consulta.

3ª etapa: esta etapa foi caracterizada pela avaliação neuropsicológica dos 20 indivíduos HIV-1 positivos. Todos tiveram confirmação da infecção HIV-1 por dois testes de ensaio imunoenzimático (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* ou ELISA- Vidas® HIV DUO Ultra, Biomérieux® AS, Marcy l'Etoile, França; Access+ HIV-1/2, New, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, França), e um *Western Blot* (*New Lav Blot I*, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, França) realizados no Laboratório de Pesquisa em Imunologia e AIDS (LAPIA) da Clínica Médica B do Departamento de Medicina Geral da Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro — UNIRIO. Também foram realizadas as contagens de linfócitos TCD4⁺ por citometria de fluxo com reagente BD FACSCount™ Controls (BD Biosciences Immunocytometry Systems, San Jose, Califórnia, Estados Unidos da América), e a determinação da carga viral (HIV) — pelo método baseado na ampliação das seqüências de ácidos nucleicos (*Nucleic Acid Amplification Based Assay* ou NASBA) (NucliSens® HIV-1 QT, Biomérieux, Boxtel, Holanda).

Os pacientes foram submetidos aos seguintes instrumentos:

- a- *Anamnese* – Para coleta de dados de identificação, endereço, doenças pré-existentes, medicamentos, exames complementares e funcionamento cognitivo.
- b- *Inventários Beck para Ansiedade e Depressão* – instrumentos auto-aplicáveis com duração de aproximadamente 10 minutos.

c- *Doze subtestes da Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos (Wechsler Adult Intelligence Scale ou WAIS-III)* — Instrumento clínico de aplicação individual com duração de aproximadamente duas horas.

Todos os instrumentos acima citados foram realizados pelo próprio pesquisador.

4.1.3. Testes Neuropsicológicos Aplicados

Na avaliação das funções cognitivas, que atendam às necessidades de se traçar um perfil neuropsicológico de indivíduos infectados pelo HIV-1, foram consideradas as recomendações da literatura (LEZAK, 2004).

A escala de inteligência de Wechsler para adultos (WAIS-III) é um instrumento psicológico validado e normatizado à realidade brasileira, que contém as características necessárias à avaliação de uma ampla gama de domínios relacionados ao funcionamento cognitivo, frequentemente acometidos na infecção pelo HIV-1, além de apresentar diferenciação e especificações adequadas às necessidades do presente estudo (WECHSLER, 2004). Apresenta 12 subtestes de avaliação do funcionamento intelectual: a) Completar figuras; b) Vocabulário; c) Códigos; d) Semelhanças; e) Cubos; f) Aritmética; g) Raciocínio matricial; h) Dígitos; i) Informações; j) Arranjo de figuras; k) Compreensão; l) Procurar símbolos.

a) Completar Figuras

Este subteste avalia a acuidade visual — diferenciar detalhes essenciais dos não-essenciais — raciocínio, julgamento e memória de longo prazo. Contém 25 figuras

coloridas, faltando partes importantes, apresentadas, no *livro de estímulos* da bateria de testes. O examinando deve indicar a parte importante que está faltando em cada figura dentro de um tempo limite de 20 segundos.

b) Vocabulário

Avalia a linguagem - habilidade verbal, desenvolvimento da linguagem e conhecimento das palavras. Neste subteste, o examinando define, oralmente, o significado de cada palavra apresentada na lista de 33 palavras lidas, em voz alta, pelo examinador.

c) Códigos

O subteste *Códigos* avalia o desempenho psicomotor, a atenção seletiva, a atenção sustentada, a velocidade de resposta, a organização visomotora envolvendo velocidade e acurácia na coordenação olho/mão e memória visual de curto prazo. O examinando deve identificar e copiar símbolos que estão associados a números dispostos em uma grade modelo. A pontuação é determinada pelo número de símbolos copiados corretamente, dentro do tempo limite de 120 segundos.

d) Semelhanças

O subteste *Semelhanças* avalia as funções executivas - comparações verbais abstratas, formação de conceitos e habilidade verbal geral. É composto por 19 itens contendo duas palavras que representam objetos ou conceitos comuns que são apresentados, oralmente,

ao examinando. Pede-se ao examinando que identifique em que os dois objetos ou conceitos se parecem ou qual a característica comum entre eles.

e) Cubos

Este subtteste avalia o componente espacial da percepção em um nível conceitual e a habilidade construtiva — construção. Também avalia a organização perceptual e visual, a conceptualização abstrata (análise do todo em suas partes componentes) e a formação de conceito não-verbal e visualização espacial. Contêm nove cubos onde cada cubo tem dois lados brancos, dois lados vermelhos e dois lados metade vermelho, metade branco. O examinando deve reproduzir modelos de duas cores. O grau de dificuldade dos padrões é progressivo, com modelos contendo dois cubos até modelos mais complexos com nove cubos. Cada modelo tem um tempo determinado para a construção.

f) Aritmética

Este subtteste avalia habilidades de cálculo e raciocínio matemático: capacidade de resolver as quatro operações básicas, habilidade de resolução de problemas complexos, atenção, abstração, concentração, flexibilidade cognitiva e memória imediata. É apresentado, ao examinando, 20 problemas de aritmética que ele deve resolver mentalmente e responder oralmente dentro de um tempo limite.

g) Raciocínio Matricial

Avalia o processamento de informações visuais e raciocínio abstrato envolvendo quatro itens: padrões contínuos e discretos, classificação, raciocínio analógico e raciocínio em série. Cada um dos 26 itens consiste em uma matriz-estímulo, na qual falta uma parte, e cinco alternativas de resposta. O examinando seleciona a resposta correta que completa a matriz, não havendo limite de tempo para sua execução.

h) Dígitos

Avalia a capacidade de armazenamento de curto prazo — recordação e repetição imediata. Reflete dois elementos básicos da atenção: rapidez e *span* — quantidade do sistema de processamento. É apresentada, oralmente ao examinando, uma série de números, que deve ser repetida literalmente na ordem direta e na ordem inversa. Não há limite de tempo.

i) Informação

Este subtteste avalia memória retrógrada, memória semântica, e a habilidade verbal geral — aquisição de conhecimento e retenção. O examinando é solicitado a responder, oralmente, uma série de 28 questões, que se relacionam a eventos comuns, objetos, lugares e pessoas, não havendo limite de tempo para sua realização.

j) Arranjo de Figuras

Este subteste avalia o raciocínio seqüencialmente ordenado sobre material visual. Visa reconhecer a essência da história, e antecipar e compreender a seqüência de eventos particularmente, eventos sociais, estando, então, envolvidas na capacidade de antecipação das conseqüências, habilidade de planejamento e seqüência temporal e conceitos temporais.

k) Compreensão

Avalia raciocínio verbal, memória remota, julgamento, abstração, flexibilidade cognitiva — avaliação e uso de experiências passadas e conhecimento dos padrões convencionais de comportamento. O examinando é solicitado a responder, oralmente, uma série de 18 questões, que exige soluções para problemas cotidianos ou o entendimento de regras e conceitos sociais. Não há limite de tempo.

l) Procurar Símbolos

Avalia atenção, memória de curto prazo, rapidez de processamento, precisão, discriminação perceptual e habilidade para explorar símbolos visuais. Para cada item deste subteste, o examinando analisa, visualmente, dois grupos de símbolos: um *grupo modelo* — composto de símbolos —, e um *grupo de procura* — composto de cinco símbolos — e indica se um dos símbolos, também, faz parte do *grupo de procura*. O examinando responde ao maior número de itens possíveis, dentro de um limite de 120 segundos.

Para avaliação do funcionamento cognitivo dos indivíduos foram considerados os escores e classificação segundo WAIS-III (WECHSLER, 2004) (Quadro 1). Cerca de 95% dos pacientes encontram-se com escores na faixa de 70 a 130 pontos, correspondendo a 2DP. Os escores abaixo de 70 representam os escores observados abaixo do quinto percentil, e foram considerados muito inferiores em relação à média.

QUADRO 1. DESCRIÇÕES QUANTITATIVAS DE ESCORES DE QI* E DE ÍNDICES FATORIAIS

Escore	Classificação
130 ou mais	Muito superior
120-129	Superior
110-119	Médio superior
90-109	Médio
80-89	Médio inferior
70-79	Limítrofe
69 ou menos	Muito inferior**

*QI = Quociente de Inteligência.

**A classificação *muito inferior* obtida pelo examinando no WAIS-III está muito abaixo do nível médio de funcionamento e pode indicar uma deficiência no funcionamento cognitivo.

Para obtenção do escore verbal total, execução total e os índices fatoriais foi considerada a soma dos subtestes:

- **Escala Verbal (EV):** vocabulário + semelhanças + aritmética + dígitos + informação + compreensão.
- **Escala de Execução (EE):** códigos + cubos + raciocínio matricial + arranjo de figuras + procurar símbolos.
- **Índice de Compreensão Verbal (ICV):** vocabulário + semelhanças + informação.
- **Índice de Organização Perceptual (IOP):** completar figuras + cubos + raciocínio + matricial.
- **Índice de Memória Operacional (IMO):** aritmética + dígitos.
- **Índice de Velocidade do Processamento (IVP):** códigos + procurar símbolos.

O escore da EV é uma medida que reflete o conhecimento adquirido, o raciocínio verbal e a atenção a materiais verbais.

O escore da EE é uma medida de raciocínio fluido, processamento espacial, atenção a detalhes e integração visomotora.

O ICV, como o EV, mede o conhecimento adquirido, o raciocínio verbal e a atenção a materiais verbais, sendo o índice fatorial que reflete uma medida mais refinada da compreensão verbal.

O IOP é uma medida mais refinada de raciocínio fluido, não-verbal, de atenção à detalhes e de integração visomotora, mais especificamente a solução de problemas visoespaciais.

O IMO reflete a capacidade do indivíduo em prestar atenção, reter as informações e por um breve período as processe na memória e, por último, formule a resposta.

O IVP reflete a capacidade do indivíduo em processar informações visuais rapidamente.

4.1.4. Critérios de Inclusão:

1. Indivíduos com infecção por HIV-1;
2. Indivíduos apresentando contagem de linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm³;
3. Ausência de história prévia de infecções oportunistas, especialmente, do SNC;
4. Indivíduos com 18 anos de idade ou mais;
5. Indivíduos alfabetizados.

4.1.5. Critérios de Exclusão:

- 1) Gestantes;
- 2) Indivíduos com idade acima de 65 anos;
- 3) Usuários de drogas endovenosas;

- 4) Portadores de psicoses primárias;
- 5) Pacientes que estejam em uso de medicamentos que provoquem efeitos adversos ou psiquiátricos sobre o SNC tais como efavirenz, benzodiazepínicos e outros agentes de ação psicoativa.
- 6) Indivíduos que tiveram ou tenham doenças oportunistas do SNC em atividade ou não, também foram excluídos.
- 7) Não concordância com os termos do consentimento informado.

4.1.6. Aspectos Éticos

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HUGG em dezembro de 2005 (Anexo I). Todos os pacientes leram e assinaram espontaneamente o Consentimento Informado (Anexo II), de acordo com as normas vigentes e estabelecidas pelo Ministério da Saúde do Brasil, e foram esclarecidos quando necessário sobre o estudo neuropsicológico a que seriam submetidos.

4.1.7. Análise Estatística

Os dados coletados referentes a anamnese, aos resultados de exames complementares e da bateria de subtestes foram codificados através de números e armazenados em banco de dados criado no programa Access 97 (versão 6.0). Com base na análise univariada (estatística descritiva), foram determinados os valores para média, desvio-padrão, mediana, faixa de variação, amplitude, frequência e percentis (5° a 95°). A análise estatística foi realizada utilizando-se o pacote *Statistical Package for the Social*

Sciences (SPSS for Windows, release 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL; Serial
567160228192385493296298776446256310995174.

5. RESULTADOS

5.1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra estudada:

Foram avaliados 20 indivíduos, sendo 5 (25%) do sexo masculino e 15 (75%) do sexo feminino, com média de idade de $39,65 \pm 10,15$ anos (variando de 24 a 62 anos).

Com relação ao estágio da infecção pelo HIV-1 não houve observação de qualquer caso com alteração neurológica clinicamente detectável.

A contagem média de células T CD4⁺ foi de $467,20 \pm 215,45$ células/mm³, variando de 202,00 a 977,00 células/mm³.

Entre os pacientes estudados, 6 (30%) não fizeram uso de HAART e 14 (70%) relataram uso de HAART.

5.2. Subtestes da bateria de WAIS-III

Com relação aos escores dos subtestes (Tabela 1), a mediana e a faixa de variação foram as seguintes:

- Compreensão de figuras = 12,00 pontos (8,00 a 15,00 pontos);
- Vocabulário = 9,00 pontos (5,00 a 12,00 pontos);
- Códigos = 11,00 pontos (7,00 a 14,00 pontos);
- Semelhanças = 11,00 pontos (8,00 a 15,00 pontos);
- Cubos = 11,00 pontos (6,00 a 12,00 pontos);
- Aritmética = 8,50 pontos (7,00 a 13,00 pontos);

- Raciocínio matricial = 9,00 pontos (7,00 a 16 pontos);
- Dígitos = 10 pontos (8,00 a 16 pontos);
- Informações = 9,5 pontos (7,00 a 13 pontos);
- Arranjo de figuras = 11,00 pontos (6,00 a 17 pontos);
- Compreensão = 9,00 pontos (4,00 a 13 pontos);
- Procurar símbolos = 11,50 pontos (6,00 a 16 pontos).

TABELA 1. ANÁLISE UNIVARIADA DOS PARÂMETROS DOS SUBTESTES DE UMA AMOSTRA (N = 20) DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR HIV

Estimativas dos Parâmetros (pontos)	Subtestes de WAIS-III*											
	CF	VOC	CÓD	SEM	CUB	ARI	RM	DÍG	INF	AF	COM	PS
Média	11,85	9,50	11,15	10,95	10,25	9,05	10,70	10,15	9,45	11,05	9,00	11,35
Desvio-Padrão	2,03	2,09	2,00	1,57	1,68	1,90	3,27	1,98	1,95	2,83	2,51	2,51
Mediana	12,00	9,50	11,00	11,00	11,00	8,50	9,00	10,00	9,50	11,00	9,00	11,50
Moda	12,00	12,00	12,00	12,00	11,00	8,00	9,00	9,00	7,00	11,00	11,00	12,00
Valor Mínimo	8,00	5,00	7,00	8,00	6,00	7,00	7,00	8,00	7,00	6,00	4,00	6,00
Valor Máximo	15,00	12,00	14,00	15,00	12,00	13,00	16,00	16,00	13,00	17,00	13,00	16,00
Amplitude	7,00	7,00	7,00	7,00	6,00	6,00	9,00	8,00	6,00	11,00	9,00	10,00
Percentil 5%	8,00	5,05	7,05	8,05	6,10	7,00	7,00	8,00	7,00	6,05	4,05	6,15
Percentil 95%	15,00	12,00	14,00	14,85	12,00	13,00	16,00	15,00	13,00	16,95	12,95	15,90

*WAIS=Wechsler Adult Intelligence Scale ou Escala de inteligência de Wechsler para adultos, onde CF=Compreensão de Figuras; VOC=Vocabulário, COD= Códigos, SEM= Semelhanças, CUB= Cubos, ARI= Aritmética, RM= Raciocínio Matricial, DIG= Dígitos, INF= Informações, AR= Arranjo de Figuras, COP= Compreensão, PS= Procurar Símbolos.

5.3- Índices Fatoriais

Com relação aos escores dos subtestes (Tabela 2), a mediana e a faixa de variação foram as seguintes:

- Índice de Compreensão Verbal = 29,00 pontos (19,00 a 37 pontos);
- Índice de Organização Perceptual = 31,50 pontos (21,00 a 42 pontos);
- Índice de Memória Operacional = 19,00 pontos (15,00 a 24 pontos);
- Índice de Velocidade de Processamento = 22,50 pontos (13,00 a 28 pontos);

TABELA 2. ANÁLISE UNIVARIADA DOS PARÂMETROS DOS ÍNDICES FATORIAIS DE UMA AMOSTRA (N =20) DE PACIENTES COM INFECÇÃO POR HIV.

Estimativas dos Parâmetros (pontos)	Índices Fatoriais*			
	ICV	IOP	IMO	IVP
Média	28,60	31,40	19,20	22,00
Desvio-Padrão	5,69	5,58	2,44	3,44
Mediana	28,6	31,00	19,00	22,50
Moda	35,00	28,00	18,00	23,00
Valor Mínimo	19,00	21,00	15,00	13,00
Valor Máximo	37,00	42,00	24,00	28,00
Amplitude	18,00	21,00	9,00	15,00
Percentil 5%	19,05	21,00	15,00	13,25
Percentil 95%	36,95	41,00	23,95	27,95

* Índices Fatoriais de WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale ou Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos), onde ICV= Índice de Compreensão Verbal, IOP= Índice de Organização Perceptual, IMO= Índice de Memória Operacional, IVP= Índice de Velocidade de Processamento.

Na amostra estudada foi observado um caso (nº 5) com IVP considerado muito inferior de acordo com a classificação de WAIS-III (Figura1).

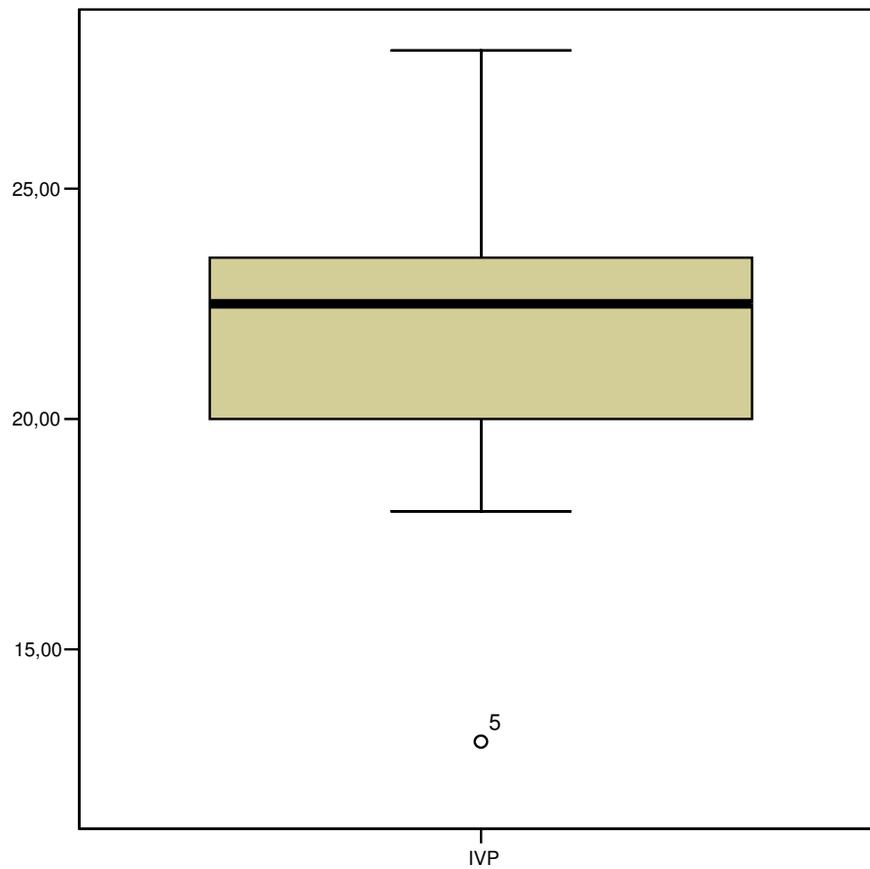


Figura1. Diagrama de caixas do índice de velocidade do processamento (IVP) do caso nº 5 mostrando um escore considerado muito inferior (abaixo do 5º percentil). A caixa central representa os valores do primeiro quartil (25º) ao terceiro quartil (75º) e a mediana (22,5 pontos) é mostrada como uma linha média horizontal.

6. DISCUSSÃO

É importante para o paciente, médico-assistente, família e amigos que a introdução bem sucedida do tratamento da HAART, possa melhorar significativamente o prognóstico do indivíduo infectado pelo HIV-1, melhorando sua qualidade de vida, reduzindo complicações e atenuando a mortalidade, conseqüentemente protegendo o sistema nervoso das agressões virais ou oportunistas.

Com a introdução da HAART, os indivíduos HIV/AIDS apresentaram redução da incidência de infecções oportunistas, dos tumores associados ao HIV-1, bem como houve uma diminuição acentuada de demência associada ao HIV-1 (BRODT e cols. 1999). Os padrões de alterações neuropsicológicas foram acentuadamente diferentes quando se comparou a era pré-HAART com a HAART. Houve nítida diminuição de manifestações neuropsicológicas na era pós-HAART, particularmente com referência a atenção, fluência verbal, visuo-contrução e no aprendizado. No entanto no que se refere à eficiência do aprendizado e atenção, foi observado um certo grau de perda (CYSIQUE e cols. 2004). O estudo atual em 20 casos de indivíduos HIV⁺ nos quais 6 (seis) não fizeram uso de HAART e portanto 14 fizeram uso dessas combinações, somente 01 (hum) paciente do sexo masculino com 39 anos de idade, em uso de HAART (Lamivudine+Atazanavir+Ritonavir) cuja contagem de células T CD4⁺ era de 366 células/mm³ apresentou uma redução acentuada (considerada muito inferior na classificação dos escores da WAIS-III), na atenção e aprendizado. Isso representaria 1/20 casos (5 %) de prevalência global ou 1/4 casos (7.1 %) entre os usuários de

HAART. Estes dados poderiam sugerir que a era HAART possa ter causado diminuição ou atenuação das manifestações neuropsicológicas como consequência destes medicamentos. Esses dados necessitam de confirmação em estudos mais amplos e controlados.

Contrariamente ao esperado, em 1994 foram registrados 6.6 para 100 casos de alterações demenciais, enquanto no ano 2000, em plena vigência do tratamento anti-retroviral combinado, foram encontrados 10.1 para 100 casos (MACARTHUR e cols. 2003). Esta inesperada elevação na prevalência poderia estar ligada ao fato dos indivíduos estarem vivendo por períodos mais longos, atingindo idades nas quais as lesões neurológicas possam se instalar mais facilmente (ANTI-HIV, 2004). Esta poderia ser uma das consequências indesejáveis da HAART. Por outro lado, poderia também se considerar que estes dados surpreendentes fossem consequentes ao surgimento de cepas HIV-1 mutantes, resistentes, mais agressivas ou recombinadas (ARNAOUT e cols. 1999; RÓDES e cols. 2004) ou a própria participação da barreira protetora hematoencefálica (ANTI-HIV, 2004).

Défices neuropsicológicos típicos como perda da atenção sustentada, flexibilidade mental, velocidade motora, memória (MILLER e cols, 1990) — memória de trabalho (LAW e cols, 1994; GRASSI e cols. 1999) —, podem ser detectados em indivíduos HIV/AIDS quando se aplicam testes neuropsicológicos adequados (CHANG e cols. 1999; SUWANWELAA e cols. 2000). Estes dados não puderam ser confirmados em nossos estudos preliminares provavelmente pela necessidade de ampliação do número de casos estudados e um período mais prolongado entre infecção e tratamento. É

possível que em estudos futuros, incluindo a retestagem neuropsicológica, possam ser encontrados tais indícios.

Embora alguns autores (CHANG e cols. 1999, 2002; SUWANWELAA e cols. 2000) acreditem que alterações cognitivas possam ser bem detectadas através de exames de imagens em lesões mínimas ou mesmo imperceptíveis, os presentes resultados apontam os testes neuropsicológicos como ferramentas sensíveis na identificação destas alterações, além de acessíveis quanto aos custos de execução, simplicidade de aplicação, diferentemente dos testes de neuroimagem — tomografia por emissão de pósitrons (*Positron Emission Tomography* ou PET), tomografia computadorizada por emissão de fótons (*Siger-Photon Emission Computed* ou SPECT) e imagem por ressonância magnética funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging* ou IRMf) — que registram alterações de fluxo sanguíneo e metabolismo (ERNEST e cols, 2002). A bateria de testes cognitivos tem a capacidade de mostrar a função cerebral fora do repouso, em plena atividade. Convém ressaltar que, para um país emergente como o Brasil, é possível se implantar estes testes em larga escala em qualquer município do País.

É preocupação das Neurociências, científica e clínica, a descoberta de baterias práticas, confiáveis e exequíveis de testes cognitivos que reconheçam precocemente evidências de deteriorização das funções cerebrais por ação neurotóxica do HIV-1. Os testes devem ser sensíveis e o mais específicos possíveis, dinâmicos, dentro da realidade brasileira, na avaliação de funções que concentrem atenção, memória e velocidade do processamento das informações. Diferentes domínios como inteligência, atenção, velocidade de processamento da informação, abstração, linguagem, visuo-espacial, habilidades construtivas e motoras devem ser contempladas. As exigências, necessárias para o

estudo do funcionamento cognitivo dos indivíduos HIV/AIDS estão incluídas na bateria de testes validados para o Brasil, WAIS-III— Escala de Inteligência Wechsler para Adultos, utilizada na presente avaliação.

7. CONCLUSÕES

7.1 - A Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) é passível de detectar alterações cognitivas em indivíduos infectados pelo HIV-1, mesmo em vigência de tratamento com HAART.

7.2 - Em 20 indivíduos soropositivos para o HIV-1 a prevalência global de detecção de alterações neuropsicológicas pelo WAIS-III foi de 1/20 casos (5 %), crescendo para 1/14 casos (7,1 %) quando analisados os indivíduos tratados com HAART com contagem de linfócitos T CD4⁺ acima de 200 células/mm³.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AIDS-Boletim Epidemiológico , Ano II n° 01- 1ª a 26ª Semanas Epidemiológicas –, Ministério da Saúde/SVS/PNDST-AIDS, janeiro a junho de 2005.
- ALCHIERE, J.C, Aspectos instrumentais e metodológicos da avaliação psicológica. In: Andrade, V.M, Santos, F.H. e Bueno, O.F.A. Neuropsicologia Hoje. Artes Méd., São Paulo. Pg. 13-36. 2004.
- AMERICAN Psychiatric Association — Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, 4ª ed., DSM IV ,1994.
- ANDRADE V.M e Santos, F.H. — Neuropsicologia Hoje. In: Andrade, V.M, Santos, F.H. e Bueno, O.F.A. Neuropsicologia Hoje. Artes Méd., São Paulo. Pg. 3-12. 2004.
- ANTI-HIV Agents: A. — It is or AIDS? Study finds risk of dementia increases with age. Treatment Update 144. 16:august,september, 2004.
- ARNAOUT, R.A, LLOYD, A.L., O'BREIN, T.R. e cols. — A simple relationship between viral load and survival time in HIV infection. Proc.Natl. Acad. Sci. USA, 96: 11549-11553, 1999.
- BAUER, P.G., Sá, C.A.M., Sion F.S. e cols. — HIV-like particles in neurons of the brain. V Int. Conf. AIDS. Abstract C. 763, Montreal, 1989.
- BECKER, J.T., Caldararo, R., Lopez O.L. e cols., — Quantitative features of the memory deficit associated with HIV infection and AIDS: cross-validation of discriminant function classification scheme. J. Clin. Exp. Neuropsychol., 17:134-142, 1995
- BONFOCO, E., Kraine D., Ankarcona M. e cols. — Apoptosis and necrosis two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with *N*-methyl-D- aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:7162-7166, 1995.
- BARRÉ-SINOUSI, F. Chermann I.C, Rey , F. E cols. — Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science, 220:868-869,1983.
- BREW, B.J. — Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and possibility of new a forms of AIDS dementia complex. AIDS. 18 (supl I): S75 – S70, 2004.

- BRODT, H.R, Kamps, B.S., Gute P. Changing incidence of AIDS defining illness in the era of anti-retroviral combination therapy. *AIDS*. 11:1731-1739.,1999.
- BUTTERS, N., Grant, J. Haxby, J. e cols. — Batteries for assessing specific conditions – HIV In: Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., *Neuropsychological Assesment*. 4^a ed., Oxford, Pag. 686-687, 2004.
- CÂMARA V.D, Tavares, W., Ribeiro, M.P. e cols. Contribuição ao conhecimento das alterações neurológicas em pacientes com SIDA. *Arquivos de. Neuropsiquiatria*. 53(1): 53-59,1995.
- CHANG, L, Ernest T., Witt, M., Ames, N. E cols. —Relationship among cerebral metabolites, cognitive function and viral loads in antiretroviral-naive HIV patients. *Neuroimage*, 17: 1638-1648, 2002.
- CHANG, L., Ernest, T, Leonildo-Yee M. e cols. — Cerebral metabolite abnormalities correlate with clinical severity of HIV-cognitive motor complex. *Neurology*. 52:100-108, 1999.
- CHENG, B.; Chistakos, S. e Mattson, M.P. — Tumor necrosis factor protect neurons against metabolic excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis. *Neuron* 12:139-153,1994.
- CLAPHAM P.R. e McKnight A. — Receptors and cells tropism. *Br. Med.Bull Pathol*. 58:43-59, 2001.
- CLIFFORD, D.B. — AIDS dementia. *Med. Clin. N. Am*. 86: 537-550, 2002.
- COHEN, J.D., Perlstein W.M, Braver T.S., e cols. — Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386: 604-608, 1997.
- COOK, J. e Tyor, W. The patogenesis of HIV- associated dementia: recent advances using a SCID mouse model of dementia of HIV-encephalitis. *Einstein J.Biol. Med*. 22:32-40, 2006.
- COLLIER, A.C., Gayle, T.C. e Bahls, F.H. — Clinical manifestations and approach to management of HIV infection and AIDS. *AIDS* 13: 25-33. 1987.
- COWLEY, S. — The biology of HIV infection. *Lepre. Rev*. 72:212-220, 2001.
- CRITÉRIOS de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Ministério da Saúde/SVS/PN - DST/AIDS. Série Manuais nº 60, Brasil, 2004.
- CUNHA, J.A. — Escalas Beck, Casa do Psicólogo.São Paulo, 2001.
- CYSIQUE, L.A., Maruff, P. e Brew B.J. — Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency vírus-infected/acquired across pre and pos-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J. Neurovirol*. 10: 350-357, 2004.

- ERNEST, T., Chang L., Jovicich, J. e cols. — Abnormal activation on functional MRI in cognitively asymptomatic HIV patients. *Neurology* 59:1343-1349, 2002.
- FONTANA, G., Valenti L e Raiteri M. — gp120 can revert antagonism at the glycine site of NMDA receptors mediating GABA release from cultured hippocampal neurons. *J.Neurosci. Res.* 49:732-738, 1997.
- GALLO, R.C., Slahuddin S2, Popovic M. E cols. — Frequent detection and isolation of citopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, 244:500-504, 1984.
- GANZZANIGA, M.S, Iviry, R.B e Mangun, G.R. — Neurociência cognitiva: a biologia da mente. 2ª Ed., Art. Med. S.A. Porto Alegre, Págs.19-40, 2006.
- GIL, R. — Neuropsicologia. 2ª Ed. Santos Ed. 2002. **Pgs?**
- GIULIAN, D., Wendt, E., Vaca, K., e cols. — The envelope glycoprotein of HIV-1 stimulates release of neurotoxins from monocytes. *Proc. Natl Acad. Sci USA*; 90: 2769-2773,1993.
- GLOBAL estimates for adults and children. UNAIDS/WHO, 2004.
- GRANT, I., Atkinson, J.H. e Hesselink, J.R. — Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome — AIDS — and other HIV infection: studies with neuropsychological testing and magnetic resonance imaging. *Ann. Inst.Med.* 107:828-836. 1987.
- GRASSI, B., Graghebtini, G., Campana A. e cols. — Spatial working memory in asymptomatic HIV-infected subjects. **?revista** 11:387-391, 1999.
- GRIFIN, D.E., Cytokines in the brain during viral infection, clues to HIV-associated dementia. *J. Clin Invest.* 100:2948-2951, 1997.
- HÉCAEN, H. e Albert, M.L. — Human neuropsychology. Ed. Wiley. Nova York, 1978.
- HO, D.D., Bredesen, D.E., Vinters, H.V. e cols. — The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) dementia complex. *Ann Intern Med.* 111: 400-410. 1989.
- KALIL, R.S., Bauer, P.G., Sá, C.A.M. e cols. — Infecção HIV no cérebro: as bases biológicas da neuropsicologia. *J. Bras. DST.* 17: 71-75, 2005.
- KAUL, M., Garden, G.A. e Lipton S.A. — Pathways to neural injury and apoptosis in HIV- associatted dementia. *Nature* 410: 988-994, 2001.
- KATZ, M.H., Zolopa, A.R. e Hollander, H. — HIV infection In: Tirney, L.M..Jr, - Macphee, S.J. e Papadakis, M.A. *Current medical diagnosis and treatment.* Mc Graw Hill, 45 ed. Nova York, pg. 1317-1330, 2006.
- KEVIN, W.A.O. — Neuropsychology: a clinical approach. 3ª ed. Churchill Livistone, Nova York, pg. 2-31 1994.

- KORALNIK, I.J, Beaumanoir, A. e Hausler, R. — Controlled study of early neurological abnormalities in men with asymptomatic HIV infection. *N Engl. J. Med.* 323:864-870. 1990.
- LAW, W.A, Martin, A., Mapou, R.L. e cols. — Working memory in individuals with HIV infection. *J. Clin Exp. Neuropsychol.* 16:173-182, 1994.
- LETENDRE, S.L., Lanier, E.R. e Mc Cutchan, J.A. — Cerebrospinal fluid beta chemokine concentration in neuro-cognitive impaired individuals infected with human immunodeficiency virus type-1. *J. Infect. Dis.* 180: 310-319,1999.
- LEVY, R.M. e Bredensen, D.E. — Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J. Acquir. Immun Dis.*, 1:41- 64. 1998.
- LEZAK, M.D. — *Neuropsychological Assesstment.* 4ª Ed. Oxford University. Pag. 273-275, 2004.
- LEZAK, M.D. — *Neuropsychological Assesstment.* 4ª Ed. Oxford University. Pag. 685-687, 2004.
- LIPTON, S.A. — Neural injury associated with HIV-1: aproaches to treatment. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 38:159-177, 1998.
- LIPTON, S.A. e Gendelman, H.E. — Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J.Med.* 332:934-940, 1995.
- LURIA, A.R. — *The Working Brain. Introduction to neuropsychology.* Basic Books Inc. Nova York . 1973.
- MARAGOS, W.F., Tiffman, P., Cronir, M.F. e cols. — Neural injury in hippocampus with immunodeficiency vírus transactivating protein, *Tat. Neuroscience.* 117:43-53, 2003.
- MACCARTHUR, J.C, Haughey, N., Gartner, S., Conan, K. e cols. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an envolving disease. *J. Neurovirol.* 9:205-221, 2003.
- MAGNUNSON, D.S., Knudsen B.E., Geider J.D. e cols. — Human immunodeficiency virus type 1 tat activates non-Nmethyl-D-aspartate excitatory amino acid receptors and causes neurotoxicity. *Ann. Neurol.* 37:373-380, 1995.
- MANJI, H. e Miller R. — The neurology of HIV infection. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 75 (suppl I): i 29- i 35, 2004.
- MARTIN, E.M., Robertson, L.C., Edelman, H.E, e cols. Performance of patients with early HIV-1 infection on the stroop task. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 14: 3311-3320, 1992.
- MEEHAN, R.A. e Brush J.A. — An overview of AIDS dementia complex. *Am. J. Alzheimers Dis. Demen.* 16: 225-229. 2001.

- MILLER, E.N., Selnes, O.A., McArthur J.C. e cols. — Neuropsychological performance in HIV-1 infected homosexual men: The multicenter AIDS cohort study (MACS). *Neurology*. 40:197-203, 1990.
- MERUCCI, O., Fatatis, A., Simen, A.A e cols. — Chemokines regulate hippocampal neural signaling and gp120neurotoxicity. *Proc.Natl. Acad.Sci. USA*, 95:14500-14505, 1998.
- NATH, A. — Human immunodeficiency virus (HIV) proteins in neuropathogenesis of dementia. *J. Infect. Dis.* 186: 193-198, 2002.
- NEWMAN, S.P, Lunn S. e Harrison, M.J.C. — Do asymptomatic HIV seropositive individuals show cognitive deficit? *AIDS*. 9: 1211-1220. 1995.
- OKIE, S. Fighting. — HIV- Lessons from Brazil. *N.Eng. J.Med.* 354: 1977-1981, 2006.
- PAUL, R.H, Cohen, R.A. e Stern, R.A. — Neurocognitive manifestations of human immunodeficiencyvirus. *CNS Spect.* 7: 860-866, 2002.
- PEAVY G., JACOBS D., SALMON D.P. e cols. — Verbal memory performance of patients with human immunodeficiency virus infection: evidence of subcortical dysfunction. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 16: 508-523, 1994.
- PERKINS, D.O., Leserman, J., Stern R.A e cols. — Somatic symptoms and HIV infection: relationship to depressive symptoms and indicators of HIV disease. *Am. J. Psychiatry*, 152: 1776-1781, 1995.
- POIGNARD, P., SAPHIRE E.O., PARREN P.W. e BURTON, D.R. — gp 120: biologics aspects of structural features. *Annu Rev. Immunol.* 19:253-274, 2001.
- RÓDES, B., TORO C., PAXINOS, E. e cols. — Differences in disease progression in a cohort of long-term non-progressors after more than 16 years of HIV-infection. *AIDS*, 18:1109-1116, 2004.
- SÁ, C.A.M. e COSTA, T. — Corpo a corpo contra a AIDS. *Revinter*. Rio de Janeiro, pg. 3-9 1994.
- SÁ, C.A.M., RUBINI, N., ROCCO, R., — AIDS e gravidez. In: Rezende, J. *Obstreticia*, 10ª ed. Guanabara Koogan, Pag. 625-632, 2005.
- SACKTOR, N., LYLES, R.H., SKOLASKY, R. e cols. — HIV-associated neurologic disease incidence changes: multicenter AIDS cohort study. *Neurol.* 56:257-260. 1990;1998.
- SAHA, R.N. e PAHAN, K. — Tumor necrosis factor- At the crossroad of neural life and death during HIV-associated dementia. *J. Neurochemistry* 86:1057-1071, 2003.
- SETH, R., GRANVILLE-GOLDMEIR D., LYNCH S. E cols. — Psychiatric illnesses in patients whit HIV infection and AIDS referred to the liaison psychiatrist. *Br.J. Psychiatry*, 1991.

- SITUACIÓN de la epidemia de SIDA. Organización Mundial de la Salud y Programa Conjunto de Lãs Naciones Unidas Sobre VIH/SIDA, 2003.
- STERNBERG, R.J. — Psicologia Cognitiva. Artes Méd. Porto Alegre. **Pags**, 2000.
- SIVAN, A.B., e Benton, A.L. Cognitive disabilities, diagnosis. In: G. Adelman e BH. Smith. Eds., Encyclopedia of Neuroscience. 2nd. Ed. Amsterdam: Elsevier. **pgs** 1999.
- SUWANWELAA, N., Phanuphak P., Phanthumchinda K. e cols. — Magnetic resonance spectroscopy of the brain in neurologically asymptomatic HIV-infected patients. Magn. Reson. Imaging. 18:859-865, 2000.
- TORRES-MUNOZ, J., Stockton P., Tacoronte, N. e cols. — Detection of HIV-1 gene sequences in hippocampal neurons isolated from postmortem AIDS brain by laser capture microdissection. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 60: 885-892, 2001.
- TOZZI, V., Balestral, P., Galgani, S., e cols. Changes in neurocognitive performance in cohort of patients treated with HAART for 3 years. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 28: 19-27, 2001.
- WALTER, J., Joseph B.R., Kaderman C.S. e cols. — Human immunodeficiency virus type 1 infection of the brain. Clin.Microbiol. Rev. 6: 339-366. 1993.
- WALDROP-VALVERDE D., Ownby R.L, Wilkie F.L. e cols. — Neurocognitive aspects of medication adherence in HIV-positive injecting drug users. AIDS and Behavior. 10:287- 297, 2006.
- WECHSLER, D. — Escala de inteligência para adultos : manual para administração e avaliação. 3ª ed. Casa do Psicólogo Ed., 2004.
- WILKIE, FL., Eisdorfer, C., Morgan, R., e cols. — Cognition in early human immunodeficiency virus infection. Arch. Neurol. 47:433-440, 1990.
- ZHENG, J., Thylin M.R., Ghopade, A., Xiong, H., e cols. — Intracellular CXCR4 signaling, neural apoptosis and neurophathogrnic mechanisms of HIV-associated dementia. J. Neuroimmunol. 98: 185-200, 1999.

ANEXO I



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

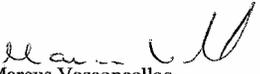
MEMO CEP / N° 122/ 2005

Rio de Janeiro, 25 de novembro de 2005

Ilma
Prof. Rosangela Souza Kalil
Clínica Médica B

Conforme determinação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em sua reunião de 24 de novembro de 2005, o projeto "**Estudo dos transtornos cognitivos em vigência da infecção HIV**", foi analisado e aprovado, de acordo com a Resolução 196/96.

Atenciosamente


Marcus Vasconcellos
Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa do HUGG

c/c Arquivo da CEP e DEMEG

ANEXO II

CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR DA PESQUISA

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a aquisição, compreensão e evocação de informações no seu cotidiano.

A sua participação neste estudo é voluntária. Mesmo que você decida participar, você tem plena liberdade para sair do estudo a qualquer momento, sem incorrer em nenhuma penalidade. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou sair do estudo já iniciado. A psicóloga responsável também pode decidir interromper sua participação a qualquer momento se julgar conveniente para sua saúde. Você poderá fazer todas as perguntas que achar necessário antes de concordar em participar do estudo, ou a qualquer momento, e receberá os esclarecimentos adequados sobre seus direitos, tratamento ou os riscos e benefícios em participar do estudo.

A sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo podem ser publicados, mas sua identidade não será revelada sem seu consentimento por escrito. Os registros médicos, porém, podem ser consultados pelos monitores do estudo, pelo comitê de ética e pelas autoridades.

Eu li e entendi todas as informações sobre esse estudo e todas as minhas perguntas foram respondidas a contento. Portanto, consinto voluntariamente em participar deste estudo.

Nome do Paciente Assinatura _____

Local/data: _____

Nome da Psicóloga Assinatura _____

Local/data: _____