

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

**JEFFERSON ABRANTES**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C SEM  
DISFUNÇÃO HEPÁTICA**

RIO DE JANEIRO  
2011

**JEFFERSON ABRANTES**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C SEM  
DISFUNÇÃO HEPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello

RIO DE JANEIRO  
2011

Abrantes, Jefferson.  
A161 Avaliação cognitiva de pacientes portadores de hepatite C sem disfunção  
hepática / Jefferson Abrantes, 2011.  
162f. ; 30 cm

Orientador: Carlos Eduardo Brandão Mello.  
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do  
Rio de Janeiro, área de concentração Neurociências, Rio de Janeiro, 2011.

1. Hepatite C. 2. Cognição. 3. Manifestação extra-hepática. 4. Alteração  
neurocomportamental. 5. Encefalopatias. I. Mello, Carlos Eduardo Brandão.  
II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências  
Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia, área de concentração  
Neurociências. III. Título.

CDD – 616.3623

**JEFFERSON ABRANTES**

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C SEM  
DISFUNÇÃO HEPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof. Dr. Sérgio Augusto Pereira Novis  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Teixeira Ferreira Tocquer  
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

## **DEDICATÓRIA**

A minha mãe por todo o amor e incentivo, sempre me apoiando em todos os momentos da minha vida.

Ao meu pai por sua sábia crença de que ao estudar e obter conhecimento nos tornamos mais fortes e preparados para a vida.

A minha mulher por ser amante, amiga e companheira sempre me apoiando e dando conselhos na confecção desta dissertação e na vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello por todo o apoio e orientação que conferiu na realização deste trabalho.

Ao PhD Carl B. Dodrill, Professor emérito do departamento de neurologia da escola de medicina da universidade de Washignton por ter cedido amigavelmente e permitido a tradução para português do teste de Stroop.

A Rodrigo Esch pelo excelente trabalho na adaptação da folha de aplicação do teste de Stroop para português.

À Jane Brener pela compra da bateria cognitiva sem a qual não seria possível a realização deste trabalho.

A Daniel Simplício Torres amigo de longa data com quem tive o prazer de conviver todos estes anos, dividindo minhas vitórias e derrotas, sendo peça fundamental na confecção deste projeto.

A Fábio Lemos Damasceno amigo que sugeriu várias ideias e dicas na construção da bateria cognitiva, tendo um papel relevante na confecção deste projeto.

A minha Irmã Janaina Abrantes por todo incentivo e apoio na construção deste projeto.

Aos pacientes e acompanhantes de pacientes do Hospital Universitário Gaffreé e Guinle que participaram desta pesquisa.

Ao corpo docente do curso de mestrado em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro por todo apoio e ensinamento.

À enfermeira Cláudia Sauer Oliveira de Moraes e a bióloga Ana Carolina Lima Gralha por toda a ajuda na realização deste projeto.

"Porque é vergonhoso que, estando na situação em que evidentemente estamos, tenhamos a pretensão de crer que somos algo, nós, que nunca temos certeza, nem uma opinião constante acerca das mesmas coisas e questões, e o que é pior, acerca de questões de suma importância: tal é o grau de ignorância em que nos encontramos".

(Platão-Górgias)

## RESUMO

**Introdução:** A prevalência de indivíduos infectados com HCV é estimada em 130 a 170 milhões de pessoas no mundo, sendo cerca de cinco vezes maior que a da infecção pelo HIV. Desde a descoberta do HCV diversas doenças têm sido associadas à infecção crônica por este vírus, com graus variados de comprovação. Queixas de déficit de memória e redução da velocidade de pensamento são frequentes inclusive em pacientes sem disfunção hepática. **Objetivos:** Avaliar o desempenho cognitivo nos testes neuropsicológicos de pacientes infectados pelo HCV sem cirrose quando comparados a um grupo de indivíduos saudáveis, a fim de determinar se existe evidência de associação entre infecção pelo HCV e a ocorrência de disfunção cognitiva. **Metodologia:** Estudo observacional transversal com controle pareado realizado no período de 12 de março de 2010 a 10 de junho de 2011. Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes infectados com HCV em acompanhamento no ambulatório de hepatologia e acompanhantes de pacientes ambulatoriais ou hospitalizados no HUGG. Os participantes do estudo foram submetidos à testagem neuropsicológica envolvendo: atenção sustentada, atenção dividida, atenção seletiva, memória verbal, memória visual, memória de trabalho, velocidade psicomotora, abstração/conceituação, habilidades visuoespaciais, função executiva verbal e não verbal. Foram excluídos do estudo indivíduos com cirrose, depressão maior, analfabetismo, doenças crônicas, hipotireoidismo, doenças neurodegenerativas e deficiência de vitamina B12. **Resultados:** Foram considerados elegíveis 138 pacientes, sendo que 86 foram excluídos e 23 faltaram a testagem neuropsicológica. A prevalência de depressão na população HCV foi de 49%, enquanto a prevalência de depressão na seleção do grupo controle foi de 15%. O grupo HCV totalizou 29 pacientes, enquanto o grupo controle foi composto por 29 indivíduos hígidos. Os grupos não diferiram quanto à idade, escolaridade e gênero. Não houve diferença estatisticamente significativa no desempenho entre os grupos nos diversos testes neuropsicológicos aplicados. **Conclusões:** Estudos anteriores associando a infecção pelo HCV e a ocorrência de transtornos cognitivos incluíram em suas amostras comorbidades frequentemente relacionadas à ocorrência de déficit cognitivo. Neste estudo após um rigoroso critério de seleção em que estes fatores foram excluídos, não foi observada diferença no desempenho de pacientes infectados com HCV e o grupo controle. Estudos futuros



com um número maior de participantes são necessários para confirmação dos achados deste estudo.

Palavras-chave: Hepatite C. Cognição. Manifestação extra-hepática. Alteração neurocomportamental. Encefalopatia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of HCV infection is estimated at 130-170 million of people worldwide, being five times more prevalent than HIV infection. Since the discovery of HCV many diseases have been associated with HCV chronic infection. Complaints of memory deficit and slow thinking are frequent in this population including in patients without hepatic dysfunction. **Objectives:** To evaluate the performance in neuropsychological cognitive tests of patients infected with HCV compared with healthy controls, and to investigate the association between HCV infection and cognitive dysfunction. **Methodology:** The study was conducted between 12<sup>th</sup> of march 2010 and 10<sup>th</sup> of june 2011. HCV infected outpatients attended at the Hepatology department at HUGG were eligible for the study. Controls consisted of outpatient's relatives or inpatients of HUGG. The participants of the study were subjected to neuropsychological tests to assess: sustained attention, selective attention, divided attention, verbal memory, visual memory, work memory, psychomotor speed, abstraction/ conceptualization, visuoconstrutive abilities and executive function verbal and non-verbal. Patients with cirrhosis, major depression, illiteracy, chronic diseases, hypothyroidism, neurodegenerative diseases and vitamin B12 deficiency were excluded from the study. **Results:** From the 138 patients considered eligible for the study, 86 were excluded and 23 missed the neuropsychological consultation. The prevalence of depression in HCV population was 49% while the prevalence of depression in the control group was 15%. The HCV group was composed of 29 patients and there were 29 healthy individuals in the control group. The groups did not differ in age, gender or study years. There was no statistical difference between the groups in their performance in the neuropsychological evaluation. **Conclusions:** Prior studies that associated the HCV infection with cognitive deficit included in their samples comorbidities that are already related to cognitive dysfunction. In this study a rigorous criteria was employed, in order to avoid selection bias, thus revealing that there was no difference between the performance of HCV infected patients and the control group. Future studies with a larger sample of HCV patients without confounding comorbidities are needed to confirm these findings.

**Keywords:** Hepatitis C. Cognition. Extra-hepatic manifestation. Neurobehavioral dysfunction. Encephalopathy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Prevalência de anti-HCV positivos entre doadores de sangue .....	16
Figura 2	Pacientes Excluídos .....	84
Figura 3	Pacientes com hepatite C e Grupo Controle, segundo o sexo .....	87

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação das manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HCV .....	20
Tabela 2	Acometimento neurológico associado à infecção pelo HCV .....	21
Tabela 3	Escore, sensibilidade e especificidade dos dígitos em ordem direta	26
Tabela 4	Teste de Stroop versão do Dodrill em três grupos clínicos .....	27
Tabela 5	Pontos de corte, sensibilidade e especificidade do teste do desenho simples .....	31
Tabela 6	Pontos de corte, sensibilidade e especificidade do teste do desenho simples .....	32
Tabela 7	Médias e desvio padrão do teste auditivo verbal de Rey .....	33
Tabela 8	Ponto de corte de acordo com a escolaridade .....	35
Tabela 9	Estudos do mini-exame do estado mental realizados no Brasil .....	38
Tabela 10	Estágio de fibrose segundo a classificação METAVIR .....	40
Tabela 11	Estágio de fibrose do grupo HCV .....	41
Tabela 12	Avaliação cognitiva de pacientes infectados pelo HCV .....	47
Tabela 13	Avaliação cognitiva de pacientes coinfetados com HCV/HIV .....	52
Tabela 14	Relação Co/Cr nos diferentes grupos .....	53
Tabela 15	Evidência de alterações metabólicas cerebrais em pacientes infectados com HCV .....	56
Tabela 16	Função cognitiva e testes utilizados .....	65
Tabela 17	Níveis dos Escores do BDI .....	66
Tabela 18	Níveis dos Escores do BDI, versão em português, para pacientes psiquiátricos .....	66
Tabela 19	Normas para aplicação do mini-exame do estado mental .....	67
Tabela 20	Estatísticas descritivas da idade e da escolaridade em pacientes com Hepatite C e grupo Controle .....	86
Tabela 21	Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o sexo	87
Tabela 22	Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo queixas cognitivas .....	87
Tabela 23	Estatísticas descritivas do APRI em pacientes com Hepatite C, segundo o genótipo .....	88

Tabela 24	Estatísticas descritivas do Mini Exame do Estado Mental em pacientes com Hepatite C e grupo Controle .....	89
Tabela 25	Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo os itens do Mini Exame do Estado Mental (MMSE) .....	90
Tabela 26	Estatísticas descritivas do teste do Desenho Simples em pacientes com hepatite C (n=29) e Grupo Controle (n=29) .....	91
Tabela 27	Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o teste do Desenho do Relógio .....	92
Tabela 28	Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o teste da Letra Randômica .....	92
Tabela 29	Estatísticas descritivas do teste de Stroop em pacientes com hepatite C (n=29) e Grupo Controle (n=29) .....	93
Tabela 30	Estatísticas descritivas do teste de Trilhas em pacientes com hepatite C (n=29) e Grupo Controle (n=29) .....	93
Tabela 31	Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o teste de Nomeação de Boston .....	94
Tabela 32	Estatísticas descritivas do teste de Fluência Verbal em pacientes com Hepatite C e grupo Controle .....	94
Tabela 33	Estatísticas descritivas do teste de Dígitos em pacientes com hepatite C (n=29) e Grupo Controle (n=29) .....	95
Tabela 34	Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o teste do Desenho de Figuras Geométricas .....	95
Tabela 35	Estatísticas descritivas do teste de Procura de Símbolos em pacientes com hepatite C (n=29) e Grupo Controle (n=29) .....	96
Tabela 36	Estatísticas descritivas do teste de Semelhanças em pacientes com Hepatite C e grupo Controle .....	96
Tabela 37	Média dos respectivos testes aplicados no grupo HCV e controles ..	97

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A.C.	Antes de Cristo
APRI	<i>AST-Platelets Ratio Index</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CAMDEX	<i>Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly</i>
CERAD	<i>Consortium To Establish A Registry For Alzheimer Disease</i>
Co	Colina
Cr	Creatina
D.C.	Depois de Cristo
EUA	Estados Unidos da América
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	<i>Human T lymphotropic vírus tipo 1</i>
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Mio	Mioinositol
Naa	N- acetilaspártato
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RM	Ressonância magnética
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
T4L	Fração livre do T4
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratories</i>
WAIS-III	Escala de inteligência Wechsler para Adultos - III

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
2.1	UM BREVE RELATO HISTÓRICO SOBRE COGNIÇÃO E O SURGIMENTO DA NEUROPSICOLOGIA CLÍNICA .....	24
2.2	REVISÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS CONTEMPLADAS E OS RESPECTIVOS TESTES UTILIZADOS NESTE ESTUDO .....	25
2.2.1	<b>Atenção</b> .....	25
2.2.1.1	Teste de trilhas parte A e teste de dígitos em Ordem direta .....	26
2.2.1.2	Teste da letra randômica .....	27
2.2.1.3	Teste de Stroop .....	27
2.2.2	<b>Linguagem</b> .....	28
2.2.2.1	Teste de nomeação de Boston .....	28
2.2.3	<b>Memória</b> .....	29
2.2.3.1	Teste de desenho simples .....	31
2.2.3.2	Teste auditivo verbal de Rey .....	32
2.2.4	<b>Memória de Trabalho</b> .....	33
2.2.4.1	Teste de extensão de dígitos ordem inversa .....	33
2.2.5	<b>Função executiva</b> .....	34
2.2.5.1	Teste de fluência verbal .....	34
2.2.5.2	Teste do desenho do relógio .....	35
2.2.5.3	Teste de trilhas parte A e B .....	36
2.2.6	<b>Velocidade Psicomotora</b> .....	36
2.2.6.1	Teste de procura de símbolos .....	36
2.2.7	<b>Habilidades VisuoConstrutivas</b> .....	36
2.2.7.1	Teste de desenho de figuras geométricas .....	37
2.2.8	<b>Conceituação e Abstração</b> .....	37
2.2.8.1	Teste de semelhanças .....	38
2.2.9	<b>Função cognitiva global</b> .....	38
2.2.9.1	Mini-exame do estado mental .....	38
2.3	ALTERAÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C .....	39
2.3.1	<b>Alteração cognitiva em pacientes HCV coinfectados com HIV</b> .....	49
2.3.2	<b>Evidência de alterações metabólicas cerebrais em pacientes infectados com HCV</b> .....	53

2.3.3	<b>Evidência da presença do vírus da Hepatite C em células extra-hepáticas</b> .....	58
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	60
3.1	OBJETIVO PRIMÁRIO .....	60
3.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO .....	60
4	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	61
4.1	DESENHO DO ESTUDO .....	61
4.2	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO .....	61
4.3	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO .....	61
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	62
4.5	COLETA DE DADOS .....	64
4.6	TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA .....	65
4.6.1	<b>Inventário de depressão de Beck</b> .....	65
4.6.2	<b>Bateria neuropsicológica</b> .....	67
4.7	<b>FLUXOGRAMA DE APLICAÇÃO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS</b> .....	82
4.8	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	83
4.9	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	83
5	<b>RESULTADOS</b> .....	84
5.1	SELEÇÃO DE PACIENTES INFECTADOS COM HCV .....	84
5.2	SELEÇÃO DO GRUPO CONTROLE .....	86
5.3	ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE O GRUPO HCV E O GRUPO CONTROLE .....	86
5.3.1	<b>Dados demográficos</b> .....	86
5.3.2	<b>Comparação dos testes neuropsicológicos entre os grupos HCV e controle</b> .....	89
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	98
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	103
8	<b>RECOMENDAÇÕES FUTURAS</b> .....	104
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	105
	<b>APÊNDICE A - Dados Demográficos</b> .....	119
	<b>APÊNDICE B - Inventário de Depressão de Beck</b> .....	122
	<b>APÊNDICE C - Mini-Exame do Estado Mental</b> .....	125
	<b>APÊNDICE D - Teste do Desenho Simples</b> .....	127



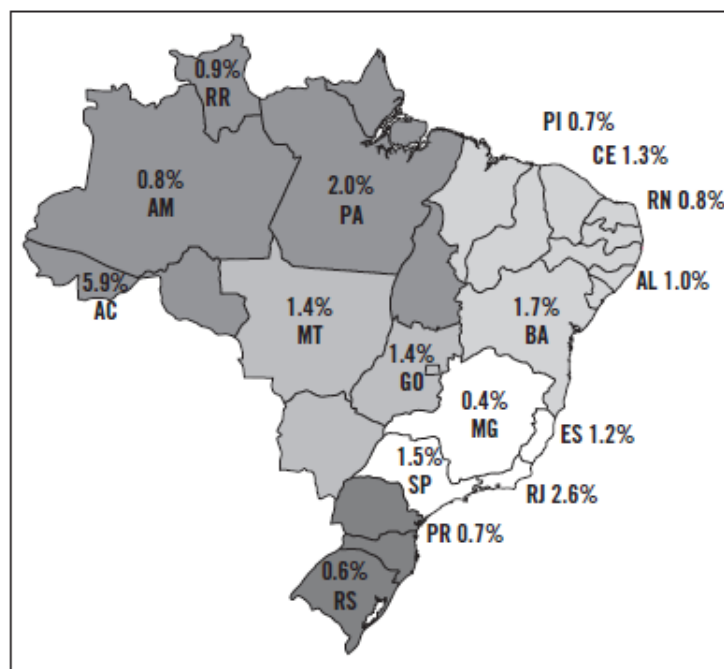
<b>APÊNDICE E - Teste Auditivo-Verbal de Rey .....</b>	<b>128</b>
<b>APÊNDICE F - Teste de Extensão de Dígitos em Ordem Direta e Inversa .....</b>	<b>129</b>
<b>APÊNDICE G - Teste de Trilhas Forma A .....</b>	<b>130</b>
<b>APÊNDICE H - Teste de Trilhas Forma B .....</b>	<b>131</b>
<b>APÊNDICE I - Teste da Letra Randômica .....</b>	<b>132</b>
<b>APÊNDICE J - Teste de Stroop Versão Dodrill .....</b>	<b>133</b>
<b>APÊNDICE K - Teste de Nomeação de Boston .....</b>	<b>134</b>
<b>APÊNDICE L - Teste de Fluência Verbal (Animais/Minuto) .....</b>	<b>136</b>
<b>APÊNDICE M - Teste do Desenho do Relógio .....</b>	<b>137</b>
<b>APÊNDICE N - Teste da Cópia de Figuras Geométricas do Cerad .....</b>	<b>138</b>
<b>APÊNDICE O - Teste de Procura de Símbolos do Wais III .....</b>	<b>139</b>
<b>APÊNDICE P - Teste de Semelhanças do Wais III .....</b>	<b>140</b>
<b>APÊNDICE Q - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>160</b>
<b>ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG .....</b>	<b>162</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Hepatite C é causada por um vírus composto por RNA pertencente à família *Flaviviridae*, chamado de vírus da hepatite C (HCV). A maioria dos indivíduos expostos ao vírus se tornam portadores crônicos (LAUER; WALKER, 2001).

A prevalência de indivíduos infectados com HCV é estimada em 130 a 170 milhões de pessoas no mundo, sendo cerca de cinco vezes mais prevalente do que a infecção pelo HIV, representando um grave problema de saúde pública. Estima-se que 1 a 5% dos infectados pelo HCV irão desenvolver câncer hepático após 20 a 30 anos de infecção. Atualmente a infecção pelo HCV é a principal causa de transplante hepático e umas das principais causas de cirrose no mundo (LAUER; WALKER, 2001; NIH, 2002; HOUGHTON, 2009; LAVANCHY, 2011; MARTINS et al., 2011).

No Brasil a prevalência é de 1 a 2% de casos na população geral, sendo estimada no ano de 2010 em 1,4%, o que corresponde a 2.609.670 pessoas infectadas com o HCV. No Rio de Janeiro a prevalência de anti-HCV positivo em doadores de sangue era de 2,6% em 1999, sendo esta a taxa mais alta entre todos os estados da federação (Figura 1) (LAVANCHY, 2011; MARTINS et al., 2011).



Fonte: Martins e colaboradores (2011).

Figura 1: Prevalência de anti-HCV positivos entre doadores de sangue

O comprometimento das funções cognitivas em pacientes portadores de hepatopatia crônica era atribuído em grande parte a encefalopatia hepática associada à cirrose descompensada. No entanto, com a epidemia de HCV começaram a surgir queixas de dificuldades neurocognitivas, especialmente déficit de concentração em pacientes sem cirrose (HILSABECK; CASTELLON; HINKIN, 2002).

A associação de infecção pelo HCV e o acometimento do sistema nervoso periférico tais como mononeurite múltipla e polineuropatia associado à crioglobulinemia mista são bem descritas na literatura, no entanto apenas recentemente o envolvimento do sistema nervoso central tem sido atribuído ao HCV per se.

Estudos publicados desde 2002 demonstram alterações em testagem neuropsicológicas envolvendo principalmente atenção sustentada, memória de trabalho e velocidade de processamento em aproximadamente 1/3 dos infectados pelo HCV. Esse padrão de envolvimento cognitivo é consistente com a presença de disfunção fronto-subcortical, sendo similar a reportada em pacientes infectados com HIV.

O envolvimento fronto-subcortical em pacientes infectados com HCV tem sido evidenciado através de outros métodos além da testagem neuropsicológica, tais como o uso de ressonância magnética com espectroscopia e estudos eletrofisiológicos como a utilização da onda P300 (PERRY; HILSABECK; HASSANEIN, 2008).

A presença de disfunção cognitiva em pacientes portadores do HCV vem sendo reportada em diversos estudos nos últimos anos, entretanto estes estudos incluíram em suas amostras indivíduos com comorbidades frequentemente relacionadas à ocorrência de transtornos cognitivos. Não obstante, alguns estudos não encontraram a presença de alteração cognitiva em pacientes portadores de HCV.

Devido à presença de dados conflitantes torna-se necessária a realização de mais estudos em pacientes infectados com HCV sem a presença de fatores de confundimento, tais como depressão, cirrose, uso de psicotrópicos entre outros que possam afetar o desempenho cognitivo.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Aproximadamente 15 anos após o desenvolvimento de técnicas diagnósticas das hepatites virais A e B, Choo e colaboradores (1989) anunciaram a descoberta de um novo vírus, denominado de vírus da hepatite C (HCV), sendo este responsável pelo grande número de casos de hepatite anteriormente denominados de Hepatite não-A, não-B (CHOO et al., 1989; NIH, 2002).

O HCV é um vírus RNA que pertence ao gênero Hepacivirus, família *Flaviviridae*. Por não ser bem visualizado acredita-se que o HCV circule na corrente sanguínea como vírus de envelope duplo de 50 a 60 nanômetros. O genoma é constituído por uma molécula de RNA de filamento único positivo de aproximadamente 9,6 kd de comprimento. O HCV apresenta uma alta taxa de replicação no fígado e é detectável no soro em títulos de  $10^5$  a  $10^7$  vírions/mL durante a infecção aguda e crônica (NIH, 2002; GOLDMAN; AUSIELLO, 2008).

O HCV possui uma grande heterogeneidade genética, apresentando variabilidade entre diferentes isolados de 1 a 50%. Análises filogenéticas indicam que existam 6 diferentes genótipos de HCV, diferindo de 30 a 50% na sua sequência, e mais do que 90 subtipos, apresentando uma variabilidade entre 15 a 30%. Diferentes isolados de um único genótipo apresentam variabilidade entre 5 a 15% e vírions isolados de um único indivíduo diferem de 1 a 5%, um fenômeno que é denominado diversidade *quasispecie* e que pode contribuir em grande parte para a propensão da ocorrência de infecção crônica por este vírus (NIH, 2002; GOLDMAN; AUSIELLO, 2008).

A infecção pelo HCV é adquirida em sua maioria através da rota parenteral. Usuários de drogas ilícitas injetáveis e pessoas com múltiplas exposições parenterais quantificam a grande maioria dos casos. O risco de transmissão sexual é considerado baixo, sendo menor do que 1% ao ano. A transmissão materno-fetal ocorre em aproximadamente 5% e a contaminação através da utilização de hemoderivados tem se tornado incomum nos dias de hoje. A ocorrência de acidentes com materiais biológicos e materiais esterilizados incorretamente representam o restante dos casos com exposição determinada. Em aproximadamente 30% dos casos não se consegue estabelecer qualquer histórico de exposição (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; LAVANCHY, 2011).

Estudos indicam que cerca de 60 a 85% das pessoas expostas ao HCV desenvolvem infecção crônica e uma meta-análise conduzida por Thein e colaboradores (2008) envolvendo 111 estudos, totalizando cerca de 33.121 pacientes, demonstrou que entre 7 a 18% dos infectados com o HCV desenvolvem cirrose em um período de 20 anos. Alguns fatores são claramente associados ao risco de progressão da fibrose, tais como: duração da infecção, idade avançada no momento da infecção, sexo masculino, consumo de álcool maior do que 50g/dia, coinfeção com HBV, coinfeção com o HIV e esquistossomose (NIH, 2002; POYNARD et al., 2003; SEEFF, 2009).

Desde o descobrimento do vírus da Hepatite C diversas doenças têm sido associadas com a infecção crônica pelo HCV, variando de associações com embasamento epidemiológico e fisiopatológico a relatos anedóticos (ZIGNEGO; BRÉCHOT, 1999; GALOSSI et al., 2007). Na tentativa de normatizar os estudos de tais associações, ZIGNEGO e colaboradores (2007) sugerem um sistema de classificação em que as manifestações extra-hepáticas do HCV sejam agrupadas em quatro categorias conforme definida na Tabela 1.

As queixas de acometimento extra-hepático nas infecções pelo HCV são mais frequentes do que as relacionadas ao envolvimento hepático, uma vez que estas últimas ocorrem tardiamente com o desenvolvimento de cirrose hepática descompensada (POYNARD et al., 2003). Acredita-se que 40 a 74% dos pacientes infectados com HCV apresentarão pelo menos uma manifestação extra-hepática no curso de suas vidas (GALOSSI et al., 2007).

Tabela 1: Classificação das manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HCV

<p>Categoria A: associação definida baseada na alta prevalência e patogênese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crioglobulinemia mista (síndrome clínica completa ou incompleta)</li> </ul>
<p>Categoria B: associação definida baseada na maior prevalência do que em controles</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma não Hodgkin de células B</li> <li>• Gamopatia monoclonal</li> <li>• Porfíria cutânea tarda</li> <li>• Liquen plano</li> </ul>
<p>Categoria C: associação necessita de confirmação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tireoidite auto-imune</li> <li>• Câncer de tireóide</li> <li>• Síndrome seca</li> <li>• Fibrose pulmonar</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Nefropatia não crioglobulinêmica</li> <li>• Aterosclerose aórtica</li> </ul>
<p>Categoria D: observação anedótica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoríase</li> <li>• Neuropatia central/periférica não relacionada a Crioglobulinemia Mista</li> <li>• Poliartrite crônica</li> <li>• Artrite Reumatóide</li> <li>• Poliarterite nodosa</li> <li>• Síndrome de Bechet</li> <li>• Dermatomiosite</li> <li>• Polidermatomiosite</li> <li>• Fibromialgia</li> <li>• Urticaria crônica</li> <li>• Prurido crônico</li> <li>• Pseudo-sarcoma de Kaposi</li> <li>• Vitiligo</li> <li>• Úlcera de córnea Mooren</li> <li>• Cardiomiopatias</li> <li>• Disfunção erétil</li> <li>• Eritema necrótico</li> </ul>

Fonte: Zigneno e colaboradores (2007).

Diversas doenças neurológicas (Tabela 2) têm sido associadas à infecção pelo HCV, contudo a exemplo de outras manifestações extra-hepáticas existem

poucas associações com comprovada relação com o HCV (SÈNE; LIMAL; CACOUB, 2004; ACHARYA; PACHECO, 2008).

Tabela 2: Acometimento neurológico associado à infecção pelo HCV

<p>Categoria A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatia periférica associada a CM</li> <li>• Neuropatia de nervos cranianos associado a CM</li> <li>• AVC isquêmico associado a CM</li> </ul>
<p>Categoria D</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatia periférica não associada a CM</li> <li>• Neuropatia de nervos cranianos não associados a CM</li> <li>• AVC isquêmico não associado a CM</li> <li>• AVC Hemorrágico</li> <li>• Mielite Transversa</li> <li>• Encefalomielite</li> </ul>

A prevalência de neuropatia periférica varia de 8 a 10,6% em pacientes infectados pelo HCV, sendo a manifestação neurológica mais documentada. A neuropatia periférica nesse grupo de pacientes esta relacionada à vasculite da vasa nervorum, resultante da deposição de crioglobulinas. As polineuropatias bilaterais e assimétricas representam de 45-70% dos casos de neuropatia periférica associada à Crioglobulinemia Mista, sendo que a mononeurite múltipla corresponde a 30-55% dos casos restantes (SÈNE; LIMAL; CACOUB, 2004; ACHARYA; PACHECO, 2008).

Existem relatos na literatura da ocorrência de neuropatia periférica em pacientes infectados pelo HCV sem a presença de crioglobulinemia. Apesar do relato de terem sido identificados a presença de filamento de RNA positivo em nervos periféricos, nunca foi confirmada a replicação do HCV em tais células e não existem dados na literatura demonstrando uma relação entre a infecção pelo HCV e mudanças imuno-patológicas que resultem em neuropatia periférica (SÈNE; LIMAL; CACOUB, 2004; ACHARYA; PACHECO, 2008).

As demais doenças neurológicas presentes na Tabela 2 representam uma pequena série de casos ou relatos de casos isolados, não havendo uma fundamentação fisiopatológica para a sua ocorrência, podendo corresponder à mera obra do acaso.

Desde antiguidade existem relatos relacionando o fígado com as funções cognitivas e neurocomportamentais. Hipócrates cerca de 400 A.C apontava o cérebro como o centro das atividades intelectuais, controle motor, percepção

sensorial e o local de origem das desordens neurológicas, entretanto em um contexto psiquiátrico, ele explica que a insanidade mental ocorre como um processo de desorganização cerebral induzido pela bile, um dos quatro humores (sangue, bile amarela, bile negra e fleuma) responsáveis pelo estado de saúde e doença (CRIVELLATO; RIBATTI, 2007).

A ocorrência de alterações cognitivas em pacientes portadores de hepatopatia crônica é bem conhecida e até recentemente atribuída à ocorrência de encefalopatia hepática relacionada à cirrose. A ocorrência de insuficiência hepática pode resultar em disfunção cerebral, representada por decréscimo na capacidade da memória recente, flutuação do nível de consciência e desorientação, alterações estas resultantes dos altos níveis de amônia e edema nos astrócitos (WEISSENBORN et al., 2005).

Zeegen e colaboradores (1970) através da realização de testes neuropsicológicos chamava atenção para a ocorrência de alterações cognitivas envolvendo principalmente a velocidade psicomotora, atenção e percepção visual em pacientes cirróticos que não apresentavam critérios clínicos de encefalopatia hepática. Esta condição é atualmente denominada de encefalopatia hepática mínima.

Indivíduos infectados com o HCV queixam-se frequentemente de problemas com o pensamento, relatado por alguns autores como “brain fog” ou problemas envolvendo a atenção e dificuldade em lembrar informações do dia-a-dia. Estas alterações podem corresponder à encefalopatia hepática mínima como referido anteriormente, entretanto evidências recentes têm apontado para a ocorrência de déficit cognitivo em pacientes portadores de hepatite C antes do desenvolvimento de cirrose (PERRY; HILSABECK; HASSANEIN, 2008).

Alterações cognitivas em indivíduos infectados com HCV podem ter impacto nas atividades de vida diária resultando em pior qualidade de vida. Consonante com o aumento nos números de casos de HCV houve uma elevação no número de queixas de alterações cognitivas, principalmente no que concerne a concentração e velocidade de pensamento (PERRY; HILSABECK; HASSANEIN, 2008).

Forton e colaboradores (2001) realizaram um estudo onde a relação colina/creatina foi analisada através da realização de ressonância magnética com espectroscopia em um grupo de pacientes infectados pelo HCV sem cirrose, um grupo infectado pelo HBV e um grupo controle constituído por indivíduos saudáveis.



Nesse estudo foi encontrado um aumento da relação colina/creatina na substância branca e núcleos da base no grupo HCV em relação aos demais grupos avaliados. Esse achado difere das alterações encontradas na encefalopatia hepática em que ocorre uma redução na relação colina/creatina.

A ocorrência de acometimento do Sistema Nervoso Central é vista em outras infecções virais, sendo a infecção pelo HIV umas das mais bem estudadas até os dias de hoje. A própria família *Flaviviridae* a qual pertence o HCV possui diferentes tipos de vírus com reconhecido neurotropismo, tais como o vírus do Nilo ocidental, vírus da encefalite de *Saint Louis*, vírus do vale Murray, vírus da encefalite japonesa, vírus de Ilhéus e o Rocio vírus, sendo este último responsável por uma epidemia ocorrida no Brasil nos anos de 1974 e 1975. Além destes, os vírus da febre amarela e dengue podem ocasionalmente resultar em quadros de encefalite (WHITHLEY; GNANN, 2002; SOLOMON, 2004; MEDEIROS et al., 2007).

Entre as hipóteses que explicariam a ocorrência de alterações cognitivas nesses pacientes figuram as seguintes:

1. Ação direta do vírus no SNC, através de um efeito tipo “cavalo de Tróia”. A infecção do SNC ocorreria através da replicação do vírus HCV em células mononucleares no sangue periférico e medula óssea que posteriormente servem como precursores de células da micróglia e macrófagos no sistema nervoso central (HILSABECK; CASTELLON; HINKIN, 2005; PERRY; HILSABECK; HASSANEIN, 2008).

2. Ação direta do vírus no SNC, através de replicação viral em neurônios e alterações metabólicas cerebrais evidenciadas através de ressonância magnética com espectroscopia (FORTON et al., 2008).

3. Efeito secundário ao processo inflamatório, onde a ativação crônica do sistema inflamatório resulta na produção de citocinas tais como: interleucinas, interferon e do fator nuclear tumoral alfa, as quais seriam responsáveis por alterações neuronais que resultariam nas alterações cognitivas manifestadas por esse grupo de doentes (HILSABECK; CASTELLON; HINKIN, 2005; PERRY; HILSABECK; HASSANEIN, 2008).

4. Estilo de vida e uso de drogas ilícitas, foram cogitadas por alguns autores como possíveis determinantes da disfunção cognitiva de caráter subclínico apresentado por estes pacientes (HILSABECK; CASTELLON; HINKIN, 2005; PERRY; HILSABECK; HASSANEIN, 2008; HUCKANS et al., 2009).

O corpo de evidência sugere que a infecção pelo HCV possa resultar em alterações cognitivas similares a encontrada nas infecções pelo HIV. Entretanto a simples presença de alterações cognitivas não estabelece uma relação direta de causa e efeito, além disso, a alta prevalência de depressão, cirrose e uso de drogas ilícitas podem resultar na disfunção cognitiva evidenciada em estudos neuropsicológicos previamente realizados.

No Brasil apenas um estudo realizado por Quarantini e colaboradores (2009) avaliou o desempenho cognitivo em pacientes infectados com HCV e pacientes infectados com HBV, demonstrando uma pior desempenho na memória visual no grupo HCV. Entretanto não foram excluídos pacientes cirróticos, o que poderia justificar a alteração encontrada.

## 2.1 UM BREVE RELATO HISTÓRICO SOBRE COGNIÇÃO E O SURGIMENTO DA NEUROPSICOLOGIA CLÍNICA

Desde os primórdios o homem tenta estabelecer a relação entre as estruturas corporais e os processos mentais e comportamentais (OSLER, 1913; CRIVELLATO; RIBATTI et al., 2007; FUENTES et al., 2008).

O papiro de Edwin Smith escrito há cerca de três mil anos e atribuído a Imothep relata um caso de afasia em decorrência de um ferimento localizado na região temporal. Entretanto o pensamento egípcio vigente na época era de que no coração residia a sede das faculdades mentais (FUENTES et al., 2008).

O embate entre dois órgãos como a sede da mente no corpo humano perdurou por séculos. De um lado havia a crença de que a mente estaria ligada ao coração e de outro a ideia de que o cérebro seria o responsável pelas faculdades mentais do homem (CRIVELLATO; RIBATTI et al., 2007; FUENTES et al., 2008).

O cérebro para Alcmaeon de Crotona (início do século 5 A.C) era a sede da alma e funções mentais superiores, no entanto tal pensamento foi contestado por Aristóteles (384-322 A.C) que acreditava no coração como a sede da mente.

Nos diálogos de Fedro e Timeu, Platão localiza no cérebro a sede da racionalidade da alma. Além dos filósofos, os médicos gregos tiveram grande influência no embate entre estas duas teorias, cabendo a Hipócrates de Kós o

conceito do cérebro como a sede do intelecto humano, julgamento e emoções (CRIVELLATO; RIBATTI et al., 2007).

Finalmente as observações clínicas de Galeno (130-200 D.C) associadas às evidências acumuladas no *Corpus Hipocraticus* foram decisivas para a solidificação do cérebro como a sede das funções cognitivas.

Segundo Lezak (2004) a neuropsicologia clínica é a ciência aplicada ao estudo da expressão comportamental resultante da disfunção cerebral.

A ocorrência de lesões cerebrais e alterações comportamentais em soldados durante e após a primeira e segunda Guerras Mundiais impulsionaram o desenvolvimento da neuropsicologia. O estudo das vítimas da segunda guerra mundial resultou em um aumento exponencial sobre o conhecimento das funções cognitivas na última metade do século XX, devido à descrição de alterações cognitivas resultantes de ferimentos cerebrais localizados (LEZAK, 2004).

## 2.2 REVISÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS CONTEMPLADAS E OS RESPECTIVOS TESTES UTILIZADOS NESTE ESTUDO

### 2.2.1 Atenção

Embora existam opiniões divergentes sobre a definição de atenção, podemos defini-la com a capacidade do indivíduo de manter o estado de observação a um estímulo específico em detrimento de estímulos internos ou externos ao meio (STRUB; BLACK, 2000; LEZAK, 2004; FUENTES et al., 2008).

Uma característica marcante desta função cognitiva é a sua capacidade limitada. Segundo Lezak (2004) é impossível prestarmos atenção em um noticiário de rádio enquanto ao mesmo tempo assistimos a um evento esportivo na televisão. Embora seja possível escutarmos uma rádio de notícias enquanto dirigimos em uma estrada conhecida (LEZAK, 2004).

Podemos dividir a atenção em quatro tipos:

1. Atenção sustentada ou concentração: refere-se à capacidade de mantermos a atenção a um estímulo por um determinado período de tempo (STRUB; BLACK, 2000).

2. Atenção dividida: envolve a capacidade de responder a mais do que uma tarefa em um dado momento (LEZAK, 2004).

3. Atenção seletiva: é a capacidade de focar em um ou dois estímulos enquanto suprime fatores de distração (LEZAK, 2004; FUENTES et al., 2008).

4. Atenção alternante: é a capacidade de alternar o foco de atenção voluntariamente entre vários estímulos (LEZAK, 2004; FUENTES et al., 2008).

Acredita-se que a atenção seja o resultando do balanço entre o sistema reticular ativador ascendente, os sistemas de inibição ascendentes e a modulação córtico-reticular. O sistema límbico compõe uma importante parte do processo de atenção, adicionando caráter afetivo ao objeto em que se foca atenção (STRUB; BLACK, 2000).

#### 2.2.1.1 Teste de trilhas parte A e teste de dígitos em Ordem direta

Poucos estudos avaliaram o desempenho de pacientes brasileiros em testes de atenção. Nitrini e colaboradores (1994) aplicaram o Teste de trilhas forma A e o Teste de dígitos em Ordem Direta e Inversa em 30 pacientes com diagnóstico de demência leve a moderada e 30 controles, os resultados são demonstrados na tabela 3. Nesse estudo os investigadores conheciam o diagnóstico dos indivíduos avaliados.

Tabela 3: Escores, sensibilidade e especificidade dos dígitos em ordem direta

	Ponto de corte	Sensibilidade %	Especificidade %
Dígitos Ordem Direta	4	60	80
Teste de Trilhas Forma A	>120 segundos	90	86.66

Fonte: Nitrini e colaboradores (1994).

Em outro estudo o Teste de trilhas e o teste de dígitos foram aplicados em 88 pacientes com doença de Alzheimer leve e 125 controles, constatando-se que os pacientes tiveram um desempenho inferior ao grupo controle (NITRINI et al., 2005).

### 2.2.1.2 Teste da letra randômica

O teste da letra randômica é utilizado como método de avaliação da atenção sustentada. Segundo Strub e Black (2000) uma pessoa normal deverá completar o teste da letra randômica sem erros, sendo que em uma amostra randomicamente selecionada de pacientes com dano neurológico a média de erro foi de 10 pontos.

### 2.2.1.3 Teste de Stroop

O teste de Stroop foi desenvolvido inicialmente no final do século 19, tornando-se um teste neuropsicológico popular no século 20.

Na versão proposta por Dodrill é apresentada uma lista contendo o nome de 4 cores, repetida randomicamente 176 vezes em cores aleatoriamente diferente dos nomes impressos. Na parte I do teste o indivíduo deverá ler os nomes das palavras, enquanto que na parte II o indivíduo deverá ler a cor na qual a palavra foi impressa. Na leitura da segunda parte do teste ocorre uma lentificação na execução da tarefa. Alguns autores consideram essa lentificação na resposta um conflito de resposta, alguns falha na inibição da resposta e alguns um déficit na atenção seletiva (LEZAK, 2004).

A tabela 4 demonstra o tempo em segundos para a realização do Teste de Stroop segundo a versão de Dodrill:

Tabela 4: Teste de Stroop versão do Dodrill em três grupos clínicos

	Controle normal	Epiléptico	Psiquiátrico/neurológico	Neurológico
Parte I (300")				
Média ± DP	88 ± 20	117 ± 46	105 ± 47	120 ± 60
Parte II (600")				
Média ± DP	230 ± 71	301 ± 114	266 ± 97	284 ± 121
Parte II-I				
Média ± DP	141 ± 55	176 ± 69	160 ± 64	158 ± 67

Fonte: Dodrill (1999).

Não existem em nosso meio estudos sobre o teste da letra randômica, Teste de Trilhas forma B e o teste de STROOP. O teste de trilhas forma A e B e o teste de Stroop avaliam a atenção dividida e seletiva respectivamente.

## 2.2.2 Linguagem

A linguagem é considerada uma função cognitiva essencial para o ser humano, sendo fundamental para o estabelecimento de comunicação e socialização e constitui-se na pedra fundamental da construção da maioria das habilidades humanas (STRUB; BLACK, 2000; FUENTES et al., 2008).

A existência de um distúrbio específico de linguagem é considerada patognomônico de disfunção cerebral. Uma grande parte do córtex cerebral está envolvida nas mais elementares tarefas, como a emissão de uma vogal ou de uma palavra. Além disso, torna-se extremamente difícil na ocorrência de distúrbios da linguagem a avaliação de funções cognitivas tais como memória e cálculos verbais (STRUB; BLACK, 2000; FUENTES et al., 2008).

### 2.2.2.1 Teste de nomeação de Boston

O Teste de nomeação de Boston é frequentemente utilizado como instrumento de avaliação da linguagem. No Brasil, Bertolucci e colaboradores (2001) aplicaram o teste de nomeação de Boston presente no CERAD (versão em português brasileiro) em 43 pacientes com diagnóstico de Alzheimer e 85 controles. Este subitem do CERAD corresponde à versão abreviada com 15 figuras do teste de nomeação de Boston.

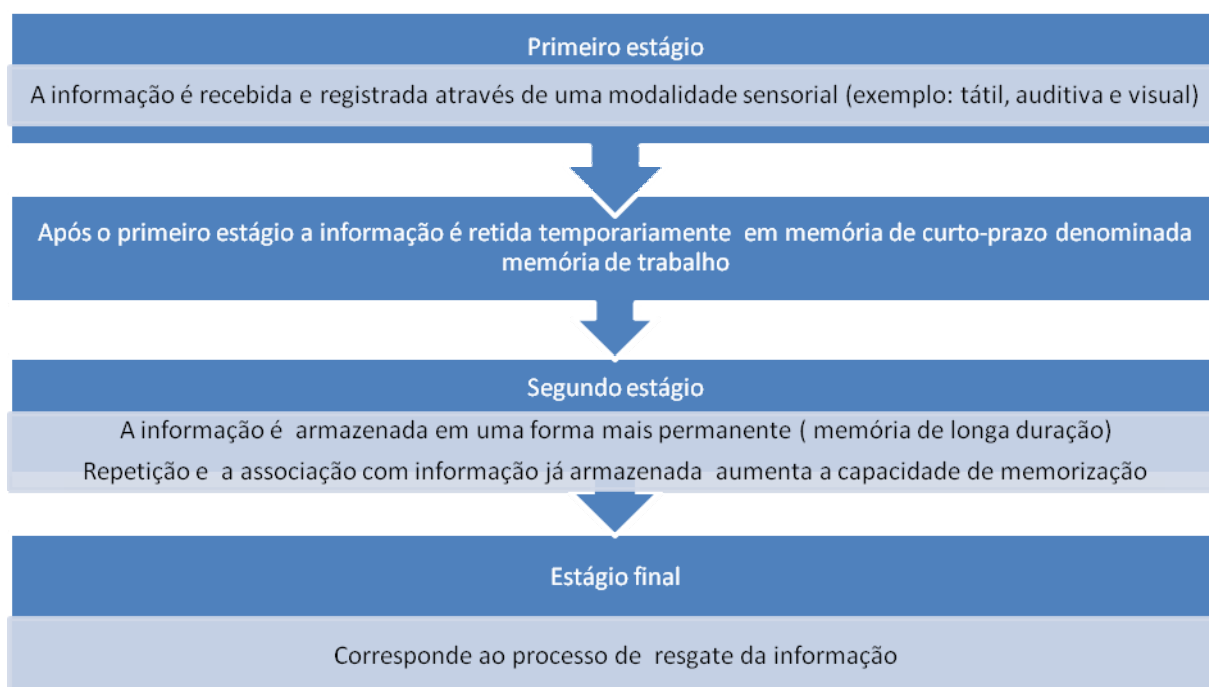
As 15 figuras presentes no teste de nomeação de Boston versão abreviada foram escolhidas em ordem decrescente de frequência de utilização na língua inglesa (falada nos Estados Unidos da América). Na versão utilizada no Brasil, não houve alteração na sequência de figuras apresentadas, por não existirem estudos sobre a frequência de palavras no português brasileiro (BERTOLUCCI et al., 2001).

Utilizando um ponto de corte de 12, Bertolucci e colaboradores (2001) encontraram uma sensibilidade de 61.9% e especificidade de 69.4% no diagnóstico de doença de Alzheimer.

### 2.2.3 Memória

Memória é um termo genérico para um processo mental multifacetado que permite ao indivíduo estocar informações que podem ser acessadas tardiamente. Todas as funções cognitivas dependem fundamentalmente da memória e provavelmente exerce influência em tudo o que é caracteristicamente humano (STRUB; BLACK, 2000; LEZAK, 2004).

O processo de memorização ocorre em três estágios, como demonstrado abaixo:



No início dos anos 70 a memória humana era considerada como um sistema unitário, entretanto com a realização de estudos em pacientes com amnesia anterógrada, realizados na década de 60 e 70, ocorreu à mudança de concepção da memória como um sistema unitário para o conceito de múltiplos sistemas de memória (WILLINGHAM, 1997).

A memória de longo prazo pode ser dividida em dois sistemas denominados: sistema declarativo ou explícito e sistema não declarativo ou implícito. Acredita-se que estes sistemas atuem de forma independente e utilizem substratos neuronais diferentes, não significando, entretanto que não exista a influência de um sistema sobre o outro em indivíduos saudáveis (WILLINGHAM, 1997; LEZAK, 2004).

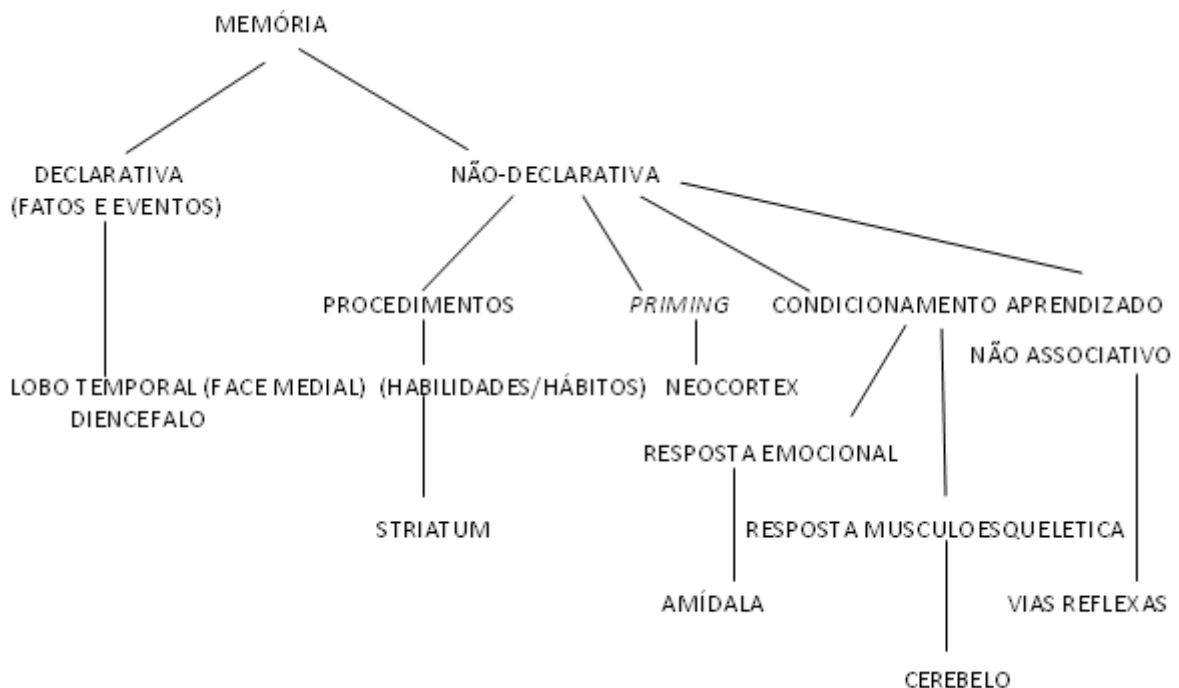
O sistema declarativo ou explícito representa a memória de fatos e eventos que estão acessíveis de forma consciente no indivíduo. Alguns autores subdividem a memória declarativa em semântica e episódica, sendo o subtipo semântico representado por fatos históricos, enquanto que o subtipo episódico representa a memória autobiográfica (LEZAK, 2004).

O sistema não-declarativo ou implícito representa a memória que não é consciente, relacionada a procedimentos, aprendizados perceptuais, *priming* e medidas de condicionamento. Diferentes aspectos da memória implícita e aprendizado são processados em sistemas anômicos diferentes (LEZAK, 2004).

Memória relacionada a procedimentos incluem o aprendizado de habilidades motoras. Outro subtipo de memória implícita, o *priming* refere-se a uma forma de sugestão previamente apresentada ao indivíduo, sem que este saiba, que facilita a resposta a questão apresentada (LEZAK, 2004).

Aspecto da memória de procedimentos está bem representada em pacientes que são incapazes de reter novas informações e que retém pouca informação da sua vida passada, no entanto preservam, por exemplo: a capacidade de andar de bicicleta ou de nadar (LEZAK, 2004).

Segue abaixo a diagramação dos sistemas de memória e sua representação anatômica, segundo Squire (2004):





As estruturas relacionadas no diagrama acima estão relacionadas a funcionalidade dos sistemas de memória, não significando necessariamente que a memória esteja armazenadas nessas estruturas anatômicas.

Strub e Black (2000) dividem a memória de acordo com o tempo decorrido entre a apresentação do estímulo e o resgate da informação em três subtipos:

- Memória imediata: após uns poucos segundos a informação é solicitada.
- Memória recente: é a capacidade do paciente em lembrar as informações de eventos que ocorrem no dia-a-dia.
- Memória remota: refere-se à lembrança de fatos que ocorreram com intervalo de anos.

#### 2.2.3.1 Teste de desenho simples

Nitrini e colaboradores (1994) utilizaram o Teste dos desenhos simples em 30 pacientes com diagnóstico de demência leve a moderada e 30 controles. Este teste avalia a percepção visual, memória incidental, memória recente e tardia. Os respectivos pontos de corte, sensibilidade e especificidade são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Pontos de corte, sensibilidade e especificidade do teste do desenho simples

	Ponto de corte	Sensibilidade %	Especificidade %
Percepção Visual	8	50	96.66
Memória Incidental	4	90	83.3

Fonte: Nitrini e colaboradores (1994).

Nitrini e colaboradores (2007) aplicaram o teste do desenho simples em 60 pacientes com doença de Alzheimer e 60 controles após randomização. A população analisada se caracterizava por possuir escolaridade variando de mediana a alta. Os pontos de corte e a sensibilidade e especificidade são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Pontos de corte, sensibilidade e especificidade do teste do desenho simples

	Ponto de corte	Sensibilidade %	Especificidade %
Percepção Visual	7	90.4	74.5
Memória Incidental	4	81.7	75.5
Memória Imediata	6	90.4	77.7
Memória Tardia	5	82.2	90.4

Fonte: Nitrini e colaboradores (2007).

O Teste de desenhos simples demonstrou ser um bom método de avaliação de memória visual de longa duração e de grande utilidade em populações com porcentagem elevada de analfabetos ou com escolaridade muito baixa (NITRINI et al., 2004).

O teste de desenhos simples avalia a memória verbal, além da memória visual anteriormente citada, uma vez que as imagens representam objetos concretos que são verbalizados durante a primeira etapa de aplicação deste teste, resultando em um registro visual e verbal.

#### 2.2.3.2 Teste auditivo verbal de Rey

O teste auditivo verbal de Rey avalia a memória verbal imediata e tardia e a capacidade de aprendizado, através de repetidas exposições ao material a ser recordado. Os testes que envolvem aprendizado, isto é, as repetidas exposições ao material a ser recordado, são mais sensíveis para detectar prejuízos de memória do que testes apresentados apenas uma vez (LEZAK, 2004).

A lista de reconhecimento aplicada ao final do teste auditivo verbal de Rey permite identificar indivíduos que possuam dificuldade na recuperação da informação, uma vez que estes apresentam um melhor desempenho quando submetidos à lembrança com ajuda (DINIZ et al., 2000).

Diniz e colaboradores (2000) aplicaram o teste auditivo verbal de Rey em três grupos de indivíduos hígidos totalizando um total de 218 participantes. A Tabela 7 demonstra a média e o desvio padrão obtidos nesse estudo:

Tabela 7: Médias e desvio padrão do teste auditivo verbal de Rey

	Adolescentes (15-19 anos) n=88	Adultos (20-59 anos) n=70	Idosos (60-93 anos) n=60
Soma A1-A5	55.7 ± 6.65	50.71 ± 6.82	37.83 ± 8.13
Interferência Retroativa A6/A5	0.91 ± 0.15	0.87 ± 0.16	0.78 ± 0,17
Interferência Proativa B1/A1	0.86 ± 0.17	0.93 ± 0.13	0.84 ± 0.35
Esquecimento A7/A6	1.02 ± 0.11	0.96 ± 0.17	0.96 ± 0.22
Reconhecimento	13.93 ± 1.45	13.45 ± 1.97	11.73 ± 2.31

Fonte: Diniz e colaboradores (2000).

## 2.2.4 Memória de Trabalho

Este tipo de memória constitui um sistema temporário de armazenamento de informação que permite manter ativado um volume limitado de informação durante determinado período de tempo, fornecendo inclusive a base para outros processos cognitivos (FUENTES et al., 2008). Este tipo de memória é considerado por alguns autores como um dos inúmeros componentes das funções executivas.

A memória de trabalho se faz presente em diversas tarefas do dia-a-dia, tais como a realização mental de contas matemáticas.

A memória de trabalho é uma função exercida preponderantemente pelo lobo frontal, encontrando-se frequentemente alterada quando da sua lesão (FUENTES et al., 2008).

### 2.2.4.1 Teste de extensão de dígitos ordem inversa

Nitrini e colaboradores (1994) utilizaram o Teste de extensão de dígitos ordem inversa em 30 pacientes com diagnóstico de demência leve a moderada e 30 controles. Os autores encontram sensibilidade de 60% e especificidade de 96.6% no diagnóstico de demência utilizando um ponto de corte de 2.

A subtração do sete seriado presente no mini-exame do estado mental avalia a memória de trabalho entre outras funções cognitivas, não podendo ser utilizada de forma isolada para este propósito (STRUB; BLACK, 2000; LEZAK, 2004).

### 2.2.5 Função executiva

Constitui um conjunto de habilidades que proporciona o indivíduo a lidar com situações novas, permitindo o desenvolvimento de estratégias eficazes e em contraponto possibilitando abandonar as estratégias que não se demonstram satisfatórias (STRUB; BLACK, 2000; LEZAK, 2004; NITRINI et al., 2005).

As funções executivas representam um marco importante da evolução da nossa espécie, permitindo a resolução de problemas imediatos e de médio e longo prazo. Dentre as habilidades figuram: planejamento, auto-regulação, coordenação motora fina, tomada de decisões e flexibilidade cognitiva (STRUB; BLACK, 2000; LEZAK, 2004; NITRINI et al., 2005).

Dentre os diversos testes que podem ser utilizados para a avaliação das funções executivas o teste do desenho do relógio, o teste de trilhas forma A e B, e o teste da fluência verbal se destacam pela praticidade de aplicação.

#### 2.2.5.1 Teste de fluência verbal

O teste de fluência verbal na categoria de nomeação de animais é um dos mais estudados no nosso país, constituindo-se em uma excelente ferramenta de avaliação da função executiva verbal, desde que não haja agnosia semântica.

O teste de fluência verbal semântica envolve a capacidade de produção verbal, sendo frequentemente comprometida nos distúrbios da linguagem, no entanto a ocorrência de alteração neste teste não significa necessariamente a presença de afasia (LEZAK, 2004).

O teste de fluência verbal é uma excelente forma de testar a capacidade do indivíduo em organizar seu pensamento, além de indiretamente envolver a memória de curto prazo, uma vez que os indivíduos têm de se lembrar dos nomes já citados durante a realização da testagem (LEZAK, 2004).

Nitrini e colaboradores (1994) utilizaram o Teste da fluência verbal categoria nomeação de animais em 30 pacientes com diagnóstico de demência leve a moderada e 30 controles. Os autores encontram sensibilidade de 96,6% e especificidade de 93,33% no diagnóstico de demência utilizando um ponto de corte de 12.

Em outro estudo realizado na cidade de São Paulo 336 indivíduos sem demência e 65 pacientes com déficit cognitivo foram submetidos ao teste de fluência verbal, encontrando-se diferença de desempenho em função da escolaridade. Os dados são apresentados na Tabela 8 (BRUCKI et al., 1997).

Tabela 8: Ponto de corte de acordo com a escolaridade

Escolaridade	Ponto de Corte	Sensibilidade %	Especificidade %
Analfabeto	9	75	79
4 anos incompletos	9	100	84
4-8 anos incompletos	10	91	72
8 ou mais anos	12	77	74

Fonte: Brucki e colaboradores (1997).

#### 2.2.5.2 Teste do desenho do relógio

Existem diversas formas de aplicação do teste do desenho do relógio, sendo a forma proposta por Shulman (2000) uma das mais difundidas. O teste do desenho do relógio avalia diversas funções cognitivas, tais como praxia construtiva, percepção visuoespacial, abstração, memória e função executiva não verbal.

Uma revisão sobre o teste do desenho do relógio envolvendo 108 artigos demonstrou medianas de sensibilidade e especificidade de 79% e 80% respectivamente, além de apresentar uma boa confiabilidade entre observadores e uma boa correlação como o mini-exame do estado mental (FUZIKWA; UCHOA; COSTA, 2003).

Fuzikwa e colaboradores (2003) demonstraram uma boa confiabilidade inter e intra-examinador quando aplicado o método de Shulman em 202 indivíduos na comunidade de Bambuí. Entretanto os autores chamam atenção de que este sistema de escore talvez não seja totalmente adequado à populações com baixa escolaridade.

### 2.2.5.3 Teste de trilhas parte A e B

A relação entre o teste de trilhas forma B e o teste de trilhas forma A (B/A) fornecem uma medida da função executiva não verbal. Arbuthnott e Frank (2000) relataram em seu estudo que a relação B/A é um bom índice de avaliação da função executiva. Neste estudo os autores apontam que uma relação B/A maior do que 3 é um bom indicador de disfunção executiva.

### 2.2.6 Velocidade Psicomotora

Esta função refere-se à velocidade em que a atividade mental é realizada e à velocidade de resposta motora. A presença de redução na velocidade psicomotora é uma característica comum em pacientes que apresentam lesão cerebral (LEZAK, 2004).

#### 2.2.6.1 Teste de procura de símbolos

O teste de procura de símbolos é um componente da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III), utilizado para investigação da velocidade de psicomotora.

Perseveração motora, atenção sustentada, velocidade de resposta e coordenação visuo-motora têm papel fundamental no desempenho do indivíduo (LEZAK, 2004).

### 2.2.7 Habilidades VisuoConstrutivas

Esta função cognitiva refere-se à capacidade de desenhar figuras em duas ou três dimensões. As tarefas que envolvem a cópia de figuras são de extrema utilidade na detecção de doenças cerebrais orgânicas (STRUB; BLACK, 2000).

As habilidades visuo-contrutivas representam uma função cognitiva não verbal que envolve a integração das funções do lobo frontal, parietal e occipital (STRUB; BLACK, 2000).

#### 2.2.7.1 Teste de desenho de figuras geométricas

Bertolucci e colaboradores (2001) avaliaram o desempenho do CERAD na população brasileira, aplicando-o em 43 pacientes com Doença de Alzheimer leve ou moderada e 85 controles.

O teste do desenho de figuras geométricas presente no CERAD demonstrou uma sensibilidade e especificidade baixas (81% e 51,8%, respectivamente). Além disso, a pontuação média da amostra brasileira foi inferior à descrita na população norteamericana com escolaridade inferior a 12 anos (NITRINI et al. 2005).

Apesar de divergências em relação à sua eficácia, o teste do desenho de figuras geométricas do CERAD possui um dos melhores níveis de evidência no nosso meio para avaliação das habilidades construtivas, se comparado a outros instrumentos que estudam direta ou indiretamente esta função (como o teste do desenho do relógio ou o item construção da escala de Mattis). Sendo, portanto recomendado como norma de avaliação de habilidade visuoconstrutiva pelo departamento científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (NITRINI et al., 2005).

#### 2.2.8 Conceituação e Abstração

O lobo frontal é necessário para o controle cognitivo de todos os níveis de abstração. Através deste controle cognitivo é possível fazermos decisões sobre ações abstratas tais como enviar um e-mail ou ligar com o objetivo de contatar um amigo (BADRE et al., 2009).

### 2.2.8.1 Teste de semelhanças

O teste de semelhanças da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) é utilizado para avaliação da conceituação e abstração, sendo considerado um dos preditores mais precoces de declínio cognitivo anormal em indivíduos de meia-idade (NITRINI et al., 2005).

### 2.2.9 Função cognitiva global

#### 2.2.9.1 Mini-exame do estado mental

Dentre os testes que avaliam a função cognitiva global, ou seja, que servem como rastreio de desordens de diversas funções cognitivas, o mini-exame do estado mental, desenvolvido por Fostein e colaboradores (1975) é o de maior uso no mundo inteiro. Além de constituir parte integrante de baterias neuropsicológicas tais como o CERAD, CAMDEX entre outras (NITRINI et al., 2005).

Os pontos de corte em diversos estudos realizados no Brasil encontram-se na Tabela 9.

Tabela 9: Estudos do mini-exame do estado mental realizados no Brasil

Autor	Ano	Características
Bertolucci et al.	1994	530 controles/94 pacientes Níveis de corte por escolaridade (analfabetos: 13; 1 a 7 anos: 18; ≥8 anos: 26)
Brucki et al.	1997	336 controles/65 pacientes Medianas por escolaridade (analfabetos: 21; 1 a 3 anos: 25; 4 a 7 anos: 26 e ≥ 8 anos: 28)
Almeida.	1998	211 avaliados (> 60 anos) Corte por escolaridade (analfabetos: 19; escolarizados: 23)
Caramelli et al.	1999	570 analfabetos (≥ 65 anos) Nível de corte: 18
Bertolucci et al.	2001	85 idosos e 31 pacientes com DA (escolaridade média de 7.9) Nível de corte: 26
Laks et al.	2003	341 avaliados (≥ 65 anos) Médias por escolaridade (analfabetos: 17; alfabetizados: 22)
Brucki et al.	2003	433 analisados Medianas por escolaridade (analfabetos: 20; 1 a 4 anos: 25; 5 a 8 anos: 26.5; 9 a 11 anos: 28; ≥ 12 anos: 29)

Fonte: Nitriini e colaboradores (2005)

Nitriini e colaboradores (2005) recomendam a utilização dos maiores pontos de corte presentes na tabela 9, a fim de otimizar o rastreio de pacientes com possível déficit cognitivo.



### 2.3 ALTERAÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE C

Desde a publicação de Forton e colaboradores (2001) relatando a ocorrência de alterações metabólicas cerebrais em pacientes infectados com HCV, diversos artigos têm tentando estabelecer a relação entre o vírus da hepatite C e a ocorrência de déficit cognitivo.

Forton e colaboradores (2002) realizaram um estudo com 35 pacientes randomicamente selecionados de uma unidade hospitalar terciária. Um total 8 pacientes foram excluídos do estudo por se encontrarem em uso de medicações com o potencial de provocar alterações cognitivas. Todos os pacientes possuíam biópsia hepática demonstrando alterações hepáticas mínimas.

Os 27 pacientes restantes foram submetidos à testagem neuropsicológica abrangendo atenção, concentração, memória episódica e memória de trabalho. Os autores utilizaram um sistema de teste computadorizado (*The Cognitive Drug Research*) que engloba os seguintes testes: tempo de reação simples, tempo de escolha de reação, vigilância de dígito, memória de trabalho numérica, memória espacial, reconhecimento tardio de palavras. Além da utilização de um sistema de teste computadorizado, os autores utilizaram os seguintes testes: teste de trilhas forma A e B e teste de substituição de símbolos e dígitos.

O grupo controle foi composto por 16 indivíduos que apresentaram cura espontânea ou através de intervenção terapêutica, sendo estes submetidos à mesma testagem neuropsicológica. A média de idade do grupo HCV foi de 44,5 (28-69 anos) e houve um predomínio de homens (59%), sendo a média de idade no grupo controle de 42,3 (32-60 anos) e representado por um predomínio de mulheres (62%).

O grupo infectado com HCV apresentou piores escores de depressão no inventário de depressão de Beck do que o grupo controle (HCV: média de 8, D.P 10,7; grupo controle: média de 3, D.P 9,1;  $p=0,03$ ).

Os resultados da bateria neuropsicológica demonstrou um desempenho pior no grupo HCV no poder de concentração ( $p=0,001$ ) e no desempenho da memória de trabalho ( $p=0,001$ ). Nesta última análise foi incluído um terceiro grupo controle constituído por 362 indivíduos saudáveis que correspondiam aos dados normativos do controle da bateria cognitiva utilizada.

Houve uma correlação positiva entre o inventário de depressão de Beck e um pior desempenho no escore de atenção sustentada ( $p=0,04$ ), não sendo observada associação entre o BDI e as demais funções cognitivas analisadas.

Hilsabeck, Perry e Hassenein (2002) avaliaram 80 pacientes com hepatopatia crônica sendo que 66 pacientes apresentavam infecção pelo HCV e 14 pacientes com hepatopatia crônica de outra causa que não HCV. Estes pacientes foram submetidos à testagem neuropsicológica envolvendo principalmente atenção e velocidade psicomotora. Os autores utilizaram os seguintes testes neuropsicológicos: teste da figura complexa de Rey, cancelamento de dígitos, teste de trilhas A e B, teste de símbolos dígitos.

A média de idade do grupo avaliado foi de 45.98 anos (D.P= 8.55), média de escolaridade de 13. 31 anos (D.P= 2.33 anos), 64% homens e 68% mulheres.

O estágio de fibrose foi determinado pelo escore de METAVIR e pode ser observado na tabela abaixo:

Tabela 10: Estágio de fibrose segundo a classificação METAVIR

METAVIR	Número de doentes
F0	9
F1	15
F2	4
F3	13
F4	34

Obs: 5 pacientes não realizaram biópsia.

O escore METAVIR é um sistema de classificação desenvolvido na França com a finalidade de avaliar o grau de acometimento hepático nos pacientes portadores de Hepatite C, apresentando uma boa confiabilidade entre observadores e fácil reprodutibilidade. Este sistema é constituído por duas letras e dois números, sendo que a letra A indica o grau de atividade inflamatória (A0 = sem atividade, A1 = atividade mínima, A2 = atividade moderada, A3 = atividade grave) e a letra F o grau de fibrose (F0 = sem fibrose, F1 = fibrose portal sem septos, F2 = fibrose portal com vários septos, F3 = numerosos septos sem cirrose, F4 = cirrose) (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

Nos 80 pacientes avaliados 28% encontravam-se em tratamento de depressão e 44% relataram a utilização de psicotrópicos durante as suas vidas. No

grupo HCV (66 pacientes) 24% tinha sido previamente tratados com interferon e 23% encontravam-se em tratamento.

No grupo HCV havia 22 pacientes com outras comorbidades que poderiam interferir no desempenho psicométrico, sendo então analisados três grupos diferentes: 1- grupo HCV, 2- grupo HCV com comorbidades e 3- grupo com hepatopatia crônica de outra causa que não HCV. Não houve diferença entre os grupos em relação à idade, gênero, escolaridade, depressão, assim como não houve diferença entre o número de pacientes em tratamento com interferon entre os grupos HCV.

Os resultados demonstraram um pior desempenho no grupo HCV com comorbidade em relação ao grupo HCV sem comorbidades em relação aos testes envolvendo atenção e velocidade psicomotora. Entretanto a análise final dos escores psicométricos não demonstrou alteração estatisticamente significativa entre os três grupos.

Quanto mais grave a alteração hepática pior foram os escores cognitivos nos testes psicométricos.

Este estudo sugere que os efeitos do HCV sobre a cognição não diferem de outras causas de doença hepática crônica e que existe uma correlação entre a gravidade do acometimento hepático e a existência de déficit cognitivo.

Kramer e colaboradores (2002) utilizaram a onda P300 como medida neurofisiológica de déficit cognitivo em 100 pacientes infectados com HCV e 100 controles. O grupo controle foi pareado quanto à idade e sexo.

Pacientes com cirrose em estágios B e C da classificação de Child-Pugh foram excluídos do estudo assim como indivíduos com histórico de uso de drogas ilícitas ou álcool nos últimos seis meses.

A tabela abaixo demonstra o grau de fibrose no grupo HCV.

Tabela 11: Estágio de fibrose do grupo HCV

Classificação de cirrose segundo o grau de fibrose	HCV
F0 (ausente)	1 paciente
F1 (mínima)	10 pacientes
F2 (Moderada)	52 pacientes
F3 (avançada)	12 pacientes
F4 (cirrose)	25 pacientes

O resultado deste estudo demonstrou a presença de disfunção cognitiva subclínica demonstrada através de período de latência prolongado ( $p=0,001$ ) e de reduzida amplitude ( $p <0,001$ ) da onda P300 quando comparada ao controle. Tempos de latência superiores a variação normal quando realizado o ajuste de idade foram verificados em 17 % dos pacientes do grupo HCV.

Hilsabeck e colaboradores (2003) randomicamente selecionaram 21 pacientes infectados com HCV em acompanhamento ambulatorial em um hospital universitário.

A amostra consistia de 12 homens e 9 mulheres apresentando uma média de idade de 46.3 anos (D.P= 6.6) e média educacional de 14 anos (D.P= 2.2). Os cirróticos correspondiam a 33% dos indivíduos, 9,5% eram infectados com HIV e 23,8% encontravam-se em tratamento com interferon associado à ribavirina.

Quinze por cento dos indivíduos estavam em uso de psicotrópicos, sendo que 82% deste correspondiam a antidepressivos.

Os testes cognitivos abrangiam as seguintes áreas da cognição: habilidade visuoespacial, aprendizagem, atenção, velocidade psicomotora e memória de trabalho. Os seguintes testes foram utilizados: teste breve de memória visual revisado, teste de procura de símbolos do WAIS-III, teste de trilhas forma A e B, teste de símbolos e dígitos.

O resultado do trabalho demonstrou que 9% dos pacientes apresentaram déficit na habilidade visuoespacial e 38% dos pacientes apresentavam déficit envolvendo as seguintes áreas: atenção sustentada e dividida e velocidade psicomotora. Houve uma correlação entre o grau de acometimento hepático e um pior desempenho nos testes psicométricos.

Fontana e colaboradores (2005) aplicaram testes neuropsicológicos envolvendo 201 pacientes infectados com HCV que apresentavam fibrose avançada na avaliação histopatológica. Pacientes que apresentavam escala de Child-Pugh maior do que 6 foram excluídos do estudo. Os seguintes testes cognitivos foram utilizados: teste de fluência verbal categoria fonêmica, teste de sorteio de cartas de Wisconsin, teste de trilhas forma A e B, teste de símbolos e dígitos, teste do aprendizado de dígitos seriado, teste de memória visual contínuo, memória verbal, teste de inteligência de Wechsler.

Os autores encontraram a presença de déficit cognitivo em 33% dos indivíduos analisados acometendo a memória verbal e memória de trabalho. Não

houve uma correlação entre a gravidade do acometimento hepático ou o histórico de uso de drogas e a ocorrência de distúrbio cognitivo. Entretanto houve uma correlação significativa entre o escore de depressão e a ocorrência de transtorno cognitivo.

Neste estudo a depressão demonstrou ser um preditor independente da existência de transtorno cognitivo (ROC=0.84).

McAndrews e colaboradores (2005) aplicaram uma ampla bateria de testes cognitivos em 37 pacientes infectados pelo HCV e 46 controles saudáveis. Os autores excluíram pacientes com histórico de uso de drogas ilícitas, depressão, cirrose, uso de medicamentos que podem interferir no desempenho cognitivo, hipotireoidismo, doenças neurodegenerativas e coinfeção pelo HIV ou HBV.

Os autores utilizaram os seguintes testes neuropsicológicos: escala abreviada de inteligência de Wechsler, teste de aprendizado verbal da Califórnia, teste breve de memória visual, teste de dígitos em ordem direta e inversa do WAIS-III, teste de Stroop e teste de sorteio de cartas de Wisconsin.

Neste estudo o grupo controle apresentou média de idade significativamente menor do que o grupo infectado com HCV ( $p < 0,001$ ), assim como uma maior escolaridade ( $p < 0,001$ ). O grupo HCV apresentou média de inventário de depressão de Beck superior ao grupo controle ( $p < 0,005$ ), sendo que 29% dos pacientes infectados com HCV apresentavam sintomas significativos de depressão, enquanto que no grupo controle apenas 2% apresentavam tais sintomas.

O grupo HCV apresentou uma menor pontuação nos escores de aprendizagem quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis.

Karaivazglou e colaboradores (2007) realizaram testagem neuropsicológica comparando 32 pacientes infectados com HCV, 29 pacientes portadores de hepatite B e 20 controles, sendo estes últimos representados por acompanhantes de pacientes e funcionários do hospital.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade, escolaridade e escore de depressão. Entre os grupos HCV e HBV não existiu diferença em relação ao grau de fibrose hepática, sendo que 20,7% dos pacientes do grupo HBV e 21,9% do grupo HCV apresentavam cirrose. Pacientes que apresentavam escore Child-Pugh B ou C, depressão major, uso de medicações psicotrópicas, doenças neurológicas ou uso de drogas ilícitas nos últimos 12 meses foram excluídos do estudo.

Os testes psicométricos empregados envolveram as seguintes áreas: atenção, fluência verbal, memória verbal e aprendizagem, velocidade psicomotora e função executiva. Os autores utilizaram os seguintes testes neuropsicológicos: teste de fluência verbal categoria fonêmica e semântica, teste auditivo verbal de Rey, teste de trilhas parte A e B, teste de modalidade de símbolos e dígitos.

Os autores encontraram um pior desempenho do que os controles saudáveis envolvendo memória e aprendizagem verbal. Entretanto não houve diferença entre os grupos HCV e HBV, sugerindo que as alterações cognitivas encontradas não são específicas da infecção pelo HCV.

Huckans e colaboradores (2009) realizaram um estudo com a finalidade de determinar se pacientes com infecção crônica pelo HCV apresentam disfunção cognitiva na ausência de histórico de abuso de álcool ou o uso de droga ilícitas.

Um total de 119 indivíduos foram divididos em três grupos: 1- HCV com histórico de uso de álcool ou drogas ilícitas (n=39), 2- HCV sem uso de drogas ou abuso de álcool (n= 24), 3- pacientes saudáveis e sem histórico de uso de drogas (n=56).

Não existiu diferença nos grupos em relação a idade e raça, entretanto o grupo HCV apresentava significativamente uma menor escolaridade.

Pacientes que haviam utilizado drogas ou álcool nos trinta dias que antecederam a testagem foram excluídos do estudo, assim como pacientes que apresentavam esquizofrenia, transtorno bipolar do humor ou a presença de fibrose avançada ou cirrose na biópsia hepática.

As seguintes áreas da cognição foram contempladas: linguagem, memória verbal, atenção, velocidade psicomotora, função executiva e habilidade construcional. Os seguintes testes foram utilizados: teste breve de memória visual, teste de dígitos em ordem direta e indireta do WAIS-III, teste de trilhas parte A e B, teste de símbolo e dígito do WAIS-III, teste do desenho da figura complexa de Rey, sistema de função executiva de Delis-Kaplan, teste de fluência verbal semântica e fonêmica, teste de interferência cor e palavras, teste do aprendizado verbal da Califórnia.

Após a aplicação dos testes neuropsicológicos os autores encontraram a presença de alterações cognitivas no grupo HCV envolvendo a memória verbal, atenção, velocidade psicomotora independente do histórico de uso de drogas ou abuso de álcool quando comparado ao grupo de indivíduos sadios ( $p \leq 0,05$ ).

Quarantini e colaboradores (2009) aplicaram testes psicométricos em 33 pacientes infectados com HCV e 22 pacientes infectados com HBV em uma unidade hospitalar terciária. Os testes aplicados envolveram as seguintes funções cognitivas: memória verbal, memória visual, aprendizagem, atenção e função executiva.

Os autores aplicaram os seguintes testes cognitivos: teste auditivo verbal de Rey, teste de trilhas parte A e B, teste de dígitos em ordem direta e inversa do WAIS-III, teste da figura complexa de Rey.

Foram excluídos deste estudo pacientes que apresentassem doença psiquiátrica em tratamento, doenças neurológicas, cirrose descompensada, histórico de etilismo, uso de drogas ilícitas ou uso de medicação psicotrópica nos últimos seis meses que antecederam a consulta.

Os pacientes do grupo HCV apresentaram um pior desempenho no teste de memória imediata da figura complexa de Rey em comparação ao grupo HBV ( $p=0,004$ ).

Lowry e colaboradores (2010) avaliaram 20 pacientes do sexo feminino com sorologia positiva para HCV e 9 controles saudáveis. Após a análise do PCR para HCV, os participantes do estudo foram divididos em três subgrupos: 1- pacientes com PCR positivo ( $n=11$ ); 2- pacientes com PCR negativo ( $n=9$ ); 3- grupo de indivíduos saudáveis ( $n=9$ ). Todos os participantes foram submetidos à avaliação cognitiva.

Os seguintes testes cognitivos foram aplicados: teste nacional de leitura do adulto, teste de aprendizado verbal da Califórnia II, teste de escala de memória Weschler, escala Weschler de Inteligência abreviada, teste de atenção *everyday*.

O grupo de indivíduos hígidos apresentou menor faixa etária e maior escolaridade quando comparada entre os grupos.

Após a avaliação o grupo PCR positivo apresentou pior desempenho envolvendo memória ( $p=0,03$ ) e atenção sustentada ( $p=0,04$ ) quando comparado ao controle de indivíduos saudáveis.

Farag e colaboradores (2011) avaliaram 11 pacientes infectados com HCV e 14 controles. Neste estudo foram excluídos indivíduos que apresentassem evidência de cirrose, encefalopatia hepática, carcinoma hepatocelular, tratamento com interferon, doenças psiquiátricas consideradas graves e o uso de álcool ou drogas ilícitas.

Os pacientes foram submetidos à testagem neuropsicológica e a dosagem sérica dos seguintes marcadores de atividade inflamatória: receptor II solúvel do fator tumoral de necrose, proteína 1 quimiotática de monócito e CD14 solúvel. Não houve diferença entre o grupo controle e o HCV em relação à escolaridade, idade e gênero.

Os seguintes testes cognitivos foram utilizados pelos autores: teste de cartas de Wisconsin, teste breve de memória visual.

O grupo HCV apresentou maior nível de receptor II solúvel do fator tumoral de necrose ( $p=0,002$ ) e um pior desempenho nos testes envolvendo função executiva ( $p=0,004$ ). Os autores sugerem uma possível relação entre a presença de atividade inflamatória crônica e a ocorrência de déficit cognitivo subclínico nos portadores de HCV.



Tabela 12: Avaliação cognitiva de pacientes infectados pelo HCV

ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO	AMOSTRA	MÉTODO	ACHADOS	CRÍTICAS
FORTON ET AL. (2001)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 30 HBV: 12 CONTROLE: 29	RM COM ESPECTROSCOPIA	NÍVEIS AUMENTADOS DE CHO/CR NO GRUPO HCV EM RELAÇÃO AO HBV (P=0.009) E CONTROLE (P=0.001).	TESTAGEM COGNITIVA NÃO REALIZADA
FORTON ET AL. (2002)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV/PCR +: 27 HCV/PCR -: 16	BATERIA COGNITIVA	O GRUPO HCV PCR+ APRESENTOU PIOR ÍNDICES DE PODER DE CONCENTRAÇÃO (P=0.001) E REDUÇÃO DA VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DA MEMÓRIA (P=0.001). NÃO FOI ENCONTRADA DIFERENÇA ENTRE OS GRUPOS.	INCLUSÃO DE PACIENTES DEPRIMIDOS
HILSABECK ET AL. (2002)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 66 HEPATOPATIA DE OUTRA CAUSA: 14	BATERIA COGNITIVA		INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS, DEPRIMIDOS E COM HISTÓRICO DE USO DE INTERFERON
KRAMER ET AL. (2002)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 100 CONTROLE: 100	ONDA P300	PERÍODOS DE LATÊNCIA AUMENTADOS (P=0,001) E AMPLITUDE REDUZIDA (P<0,001), INDICAÇÃO DISFUNÇÃO COGNITIVA	INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS
FONTANA ET AL. (2005)	TRANSVERSAL	HCV: 201	BATERIA COGNITIVA	33% APRESENTARAM DISFUNÇÃO NA MEMÓRIA VERBAL E MEMÓRIA DE TRABALHO	INCLUSÃO DE PACIENTES DEPRIMIDOS
MCANDREWS ET AL. (2005)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 37 CONTROLE: 46	BATERIA COGNITIVA	MENOR PONTUAÇÃO NOS ESCORES DE APRENDIZAGEM	INCLUSÃO DE PACIENTES DEPRIMIDOS
KARAIVAZGLOU ET AL. (2007)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 32 HBV: 29 CONTROLES: 20	BATERIA COGNITIVA	NÃO HOUE DIFERENÇA ENTRE O GRUPO HCV E HBV. APENAS ENTRE ESTES GRUPOS E O CONTROLE	INCLUIRAM PACIENTES CIRRÓTICOS

ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO	AMOSTRA	MÉTODO	ACHADOS	CRÍTICAS
HUCKANS ET AL. (2009)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 39 HISTÓRICO DE USO DE ÁCOOL OU DROGAS ILÍCITAS HCV: 24 SEM HISTÓRICO DE USO DE ÁCOOL OU DROGAS ILÍCITAS CONTROLE: 56	BATERIA COGNITIVA	ALTERAÇÃO COGNITIVA: ATENÇÃO, MEMÓRIA VERBAL, VELOCIDADE PSICOMOTORA NO GRUPO HCV INDEPENDENTE DO USO DE SUBSTÂNCIAS (P<0,05).	INCLUSÃO DE PACIENTES DEPRIMIDOS
QUARANTINI ET AL. (2009)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 33 HBV: 22	BATERIA COGNITIVA	PIOR DESEMPENHO DO GRUPO HCV NA MEMÓRIA IMEDIATA EM RELAÇÃO AO GRUPO HBV (P=0,004)	INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS
LOWRY ET AL. (2010)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV PCR +: 11 HCV PCR -: 9 CONTROLE: 9	BATERIA COGNITIVA	O GRUPO HCV PCR+ APRESENTOU Piores ESCORES DE MEMÓRIA (P=0,03) E ATENÇÃO (P=0,04) QUANDO COMPARADO AO GRUPO CONTROLE.	INCLUSÃO DE PACIENTES DEPRIMIDOS
FARAG ET AL. (2011)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 11 CONTROLE: 14	BATERIA COGNITIVA DOSAGEM SÉRICA: RECEPTOR II SOLÚVEL DO FATOR DE NECROSE TUMORAL, PROTEÍNA 1 QUIMIOTÁTICA DO MONÓCITO E CD14 SOLÚVEL	O GRUPO HCV APRESENTOU PIOR RESULTADO NOS TESTES DE FUNÇÃO EXECUTIVA (P=0,004) E AUMENTO DO RECEPTOR II SOLÚVEL DO FATOR DE NECROSE (P=0,002)	INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS

### 2.3.1 Alteração cognitiva em pacientes HCV coinfectados com HIV

Diversas publicações abordaram a associação entre os casos de coinfecção HCV/HIV e a ocorrência de transtornos cognitivos nesta população.

Giesen e colaboradores (2004) aplicaram uma bateria cognitiva em três grupos de pacientes: 1- pacientes HCV coinfectados com HIV (n=43) , 2- pacientes HIV (n=43), 3- pacientes HCV (n=44). Os pacientes do grupo HCV apresentaram idade mais elevada do que os demais grupos e um predomínio de mulheres, ao contrário do grupo HIV em que houve predomínio de homens.

Os autores utilizaram os seguintes testes cognitivos: Mehrfachwortauswahltest e Syndrom-Kurztest.

Após a análise dos dados os pacientes dos três grupos apresentaram redução da velocidade psicomotora apenas em relação ao grupo controle constituído de indivíduos saudáveis.

Ryan e colaboradores (2004) aplicaram uma bateria cognitiva ampla envolvendo pacientes em estágio avançado de infecção pelo HIV. Neste estudo transversal dois grupos de pacientes foram avaliados: 1- coinfectados HIV/HCV (n=67), 2- HIV (n=49).

Não houve diferença entre os grupos em relação à idade, contagem de CD4, nível educacional e escore de MELD.

As seguintes áreas da cognição foram avaliadas: velocidade psicomotora, atenção, memória, fluência verbal e função executiva. Os seguintes testes foram utilizados: teste de trilhas parte A e B, teste breve de memória visual revisado, teste de Hopkins de aprendizado verbal, teste de símbolo e dígito, teste de procura de símbolos, teste de associação oral controlado, teste de sorteio de cartas de Wisconsin, teste da mão dominante, teste de sequenciamento numérico de cartas.

Os resultados deste estudo apontaram para a elevada presença de depressão maior nos dois grupos. Houve uma maior tendência do grupo coinfectado a ter um pior desempenho cognitivo, além de apresentar um pior desempenho nos testes que envolvem função executiva.

Richardson e colaboradores (2005) realizaram um estudo envolvendo testagem neuropsicológica em 220 mulheres divididas nos seguintes grupos: 1- grupo controle constituído de indivíduos hígidos (n=48), 2- indivíduos infectados pelo

HCV (n=27), 3- indivíduos infectados pelo HIV (n=75), 3- coinfeção HCV/HIV (n=70).

Houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade, escolaridade, uso de drogas ilícitas e utilização de sedativos nas 24 horas em que antecederam o exame psicométrico. Além das diferenças descritas, houve diferença entre a contagem de células CD4+ entre os grupos.

Os autores deste trabalho encontraram um pior desempenho nos teste neuropsicológico no grupo HCV em comparação ao grupo controle saudável (O.R: 2.03; 95% de intervalo de confiança-1.17 a 3.51). O grupo coinfectado com HCV/HIV demonstrou uma maior frequência de anormalidades neurocognitivas em relação ao grupo controle (O.R: 3,48; 95% intervalo de confiança - 1.48 a 8.15), sendo esta maior no grupo que apresentava maior grau de imunossupressão como determinado por uma contagem de CD4 < 200 (O.R, 3.48; 95% intervalo de confiança - 1.46 a 19.84).

Perry e colaboradores (2005) aplicaram uma bateria cognitiva envolvendo as seguintes áreas cognitivas: atenção, concentração e velocidade psicomotora.

Os autores utilizaram os seguintes testes cognitivos: teste de trilhas parte A e B, teste de símbolos e dígitos e o teste de procura de símbolos do WAIS-III.

Neste estudo os autores avaliaram o desempenho cognitivo em um grupo de pacientes HCV (n=47) e em um grupo de coinfectados HIV/HCV (n=29). Os grupos não diferiram quanto à idade ou escolaridade, no entanto houve um predomínio maior de fibrose grave e cirrose no grupo HCV.

Os resultados demonstraram um pior desempenho nos pacientes infectados com HCV independente de coinfeção pelo HIV quando comparados aos dados normativos dos testes. Não houve diferença significativa quando comparado o desempenho nos grupos HCV e HCV/HIV. Entretanto houve uma forte correlação entre a gravidade do acometimento hepático e a ocorrência de disfunção cognitiva.

Soogoor e colaboradores (2006) aplicaram uma bateria cognitiva em três grupos de pacientes hemofílicos: 1- grupo coinfectados HIV/HCV (n=199); 2- grupo HCV (n=103); 3- grupo de indivíduos saudáveis (n=70). Os avaliadores eram cegos em relação ao estado sorológico dos participantes.

Os seguintes testes cognitivos foram utilizados: teste de dígitos ordem direta e inversa da escala de inteligência de Weschler, teste do desenho de blocos e vocabulário da escala de inteligência de Weschler.

Não houve diferença entre idade, escolaridade ou sexo entre os grupos, assim como não houve diferença no desempenho cognitivo dos pacientes infectados com HCV.

Thein e colaboradores (2007) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar as funções cognitivas e sua relação com índices de qualidade de vida em pacientes infectados com HCV e coinfectados com HCV/HIV.

Os seguintes testes cognitivos foram utilizados: teste de trilhas parte A e B, teste de desempenho computadorizado (CogState) e o teste de quociente de inteligência pré-morbidade.

Quatro grupos de indivíduos foram avaliados: 1- grupo HCV (n=19), 2- grupo coinfectado HCV/HIV (n=15), 3 grupo HIV (n=30), 4- indivíduos saudáveis (n=30). O grupo HCV diferiu quanto ao gênero e houve um maior número de indivíduos com fibrose avançada e cirrose no grupo HCV/HIV.

Os autores não encontraram diferença entre os indivíduos infectados pelo HIV e coinfectados pelo HIV/HCV quanto o desempenho cognitivo. Entretanto o grupo coinfectado apresentou pior desempenho na atenção ( $p < 0.05$ ) quando se estabeleceu a comparação entre os quatro grupos.

O grupo HCV/HIV apresentou 21% de indivíduos com déficit cognitivo quando comparado ao controle, enquanto os demais grupos apresentaram 10% ou menos quando se estabeleceu a mesma comparação.

Thein e colaboradores (2007) realizaram um estudo prospectivo em 19 pacientes infectados com HCV e 15 pacientes coinfectados com HIV/HCV, antes e após o início da terapia com interferon para infecção pelo HCV.

Os seguintes testes cognitivos foram utilizados na avaliação dos pacientes: teste de trilhas parte A e B, teste de desempenho computadorizado (CogState) e o teste de quociente de inteligência pré-morbidade.

Os pacientes foram submetidos à testagem neuropsicológica, inventário de qualidade de vida, escala de ansiedade e depressão antes e durante o tratamento. A função cognitiva, escores de humor e qualidade de vida não diferiram nos indivíduos analisados pré-tratamento, no entanto os pacientes que apresentaram resposta viral sustentada apresentaram um melhor desempenho nas medidas de função cognitiva.

Tabela 13: Avaliação cognitiva de pacientes coinfectados com HCV/HIV

ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO	AMOSTRA	MÉTODO	ACHADOS	CRÍTICAS
GEISEN ET AL. (2002)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 44 HCV/HIV: 43 HIV:43	BATERIA COGNITIVA	HOUE REDUÇÃO NA VELOCIDADE PSICOMOTORO NOS TRÊS GRUPOS QUANDO COMPARADO A CONTROLE SAUDÁVEL	INCLUSÃO DE PACIENTES DEPRIMIDOS
RYAN ET AL. (2004)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HIV/HCV: 67 HIV: 49	BATERIA COGNITIVA	HOUE UMA TENDÊNCIA DO GRUPO COINFECTADO APRESENTAR PIOR DESEMPENHO NOS TESTES DE FUNÇÃO EXECUTIVA	INCLUSÃO DE PACIENTES DEPRIMIDOS
RICHARDSON ET AL. (2005)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 27 HIV: 75 HCV/HIV: 70 CONTROLE: 48	BATERIA COGNITIVA	O GRUPO HCV APRESENTOU PIOR DESEMPENHO NOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS DO QUE O CONTROLE (O.R 2,03)	INCLUÍRAM PACIENTES COM USO DE SEDATIVOS DIFERENÇA DE IDADE E ESCOLARIDADE ENTRE OS GRUPOS
PERRY ET AL. (2005)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 47 HCV/HIV: 29	BATERIA COGNITIVA	NÃO HOUE DIFERENÇA ENTRE OS DOIS GRUPOS	INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS
SOOGOOR ET AL. (2006)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 103 HCV/HIV: 199 CONTROLE: 70	BATERIA COGNITIVA	NÃO ENCONTROU DIFERENÇA ENTRE OS ESCORES COGNITIVOS	INCLUÍRAM PACIENTES EM USO DE ANTIRETROVIRAIS
THEIN ET AL. (2007)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 19 HIV: 30 HCV/HIV: 15 CONTROLE: 30	BATERIA COGNITIVA	NÃO HOUE DIFERENÇA ENTRE O DESENPENHO DO GRUPO HCV E HCV/HIV. PIOR ESCORE DE ATENÇÃO NO GRUPO COINFECTADO (p<0,05) QUANDO COMPARADO OS QUATRO GRUPOS	INCLUSÃO DE PACIENTES CIRRÓTICOS
THEIN ET AL. (2007)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 19 HCV/HIV: 15	BATERIA COGNITIVA PRÉ E PÓS-TRATAMENTO DO HCV	HOUE UM MELHOR DESEMPENHO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS NO GRUPO COM RESPOSTA VIROLÓGICA MANTIDA	INCLUÍRAM PACIENTES CIRRÓTICOS

### 2.3.2 Evidência de alterações metabólicas cerebrais em pacientes infectados com HCV

Forton e colaboradores (2001) analisaram as relações metabólicas cerebrais através do uso de ressonância magnética com espectroscopia em três grupos distintos: 1- pacientes infectados pelo HCV sem a presença de fibrose significativa ou cirrose (n= 30), 2- pacientes infectados pelo HBV (n= 29), 3- um grupo de controles saudáveis (n=12).

Três voxels de 8 cm<sup>3</sup> foram posicionados nas seguintes estruturas: gânglios da base, substância branca próxima ao centro semioval e na substância cinzenta do occipital. Nestas áreas foram mensuradas: colina, creatina e N-acetilaspártato. As razões de Naa/Cr, Co/Cr foram calculadas e comparadas entre os grupos.

Os autores encontraram elevação estatisticamente significativa na relação colina/creatina na substância branca e gânglios da base dos pacientes com HCV quando comparada aos demais grupos. A Tabela 14 demonstra as relações:

Tabela 14: Relação Co/Cr nos diferentes grupos

	Gânglios da base Média Co/Cr		Substância branca Média Co/Cr	
HCV	1.17 (0.14)	p=0.01	1.35(0.22)	p=0.001
Controles	1.06(0.13)		1.18(0.14)	
HCV	1.17(0.14)	p=0.02	1.35(0.22)	p=0.009
HBV	1.04(0.14)		1.16(0.12)	
HBV	1.04(0.14)	p=1	1.16(0.12)	p=1
Controles	1.06(0.13)		1.18(0.14)	

Fonte: Forton e colaboradores (2001).

Forton e colaboradores (2002) avaliaram as relações metabólicas através de ressonância magnética com espectroscopia em 17 pacientes infectados com HCV e comparou com 29 controles do estudo de anterior de 2001. O grupo HCV foi submetido a uma bateria de testes neuropsicológicos.

Os autores encontraram níveis significativamente elevados da relação colina/creatina na substância branca (HCV- média 1.32 [0.19]; controles- 1.18 [0.14]; p= 0.008) e núcleos da base (HCV- média 1.15 [D.P= 0.14]; controles- média 1.06 [0.13]; p= 0.04) quando o grupo HCV foi comparado com o grupo controle.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre as relações de colina/creatina e os escores dos testes cognitivos.

Weissenborn e colaboradores (2004) avaliaram 30 pacientes com HCV que apresentavam queixa de fadiga e 15 indivíduos saudáveis. Não houve diferença nos grupos quanto à idade, gênero ou escolaridade.

Neste estudo não foram incluídos indivíduos cirróticos ou em uso de medicação psicotrópicas.

Os grupos foram submetidos à testagem neuropsicológica, eletroencefalograma e ressonância magnética com espectroscopia. A testagem neuropsicológica abrangeu os seguintes domínios: atenção, memória, aprendizado, habilidade visuoespacial, velocidade motora, linguagem, abstração e conceitualização.

A espectroscopia avaliou quatro regiões: substância cinzenta occipital, substância branca parieto-occipital, núcleos da base e ponte.

Os autores encontraram um decréscimo estatisticamente significativo na relação Naa/Cr apenas no córtex cerebral do grupo HCV quando comparado ao controle ( $p=0,04$ ). Não houve alteração nos níveis de Co/Cr ou Mio/Cr nas regiões estudadas, assim como não houve correlação entre os testes neuropsicológicos e os resultados da espectroscopia.

McAndrews e colaboradores (2005) avaliaram o metabolismo cerebral em 37 pacientes infectados pelo HCV e 46 controles saudáveis, assim como uma extensa bateria cognitiva.

Os autores relataram aumento nos níveis de Colina/Cr ( $p < 0,05$ ) e redução nos níveis de Naa/Cr ( $p < 0,01$ ) na substância branca do grupo de pacientes infectados com HCV em relação ao grupo controle. Não houve correlação com a testagem cognitiva.

Weissenborn e colaboradores (2006) analisaram retrospectivamente 20 pacientes que haviam sido encaminhados para investigação de declínio cognitivo de causa desconhecida. A média de idade destes pacientes foi de 48 anos.

Todos os pacientes foram submetidos a exame neurológico clínico, testagem psicométrica, análise de Líquor, PCR para HCV e estudo da capacidade de ligação do transportador de dopamina e serotonina. Quatro pacientes apresentaram PCR negativo e 16 confirmaram a presença de infecção pelo HCV.



Os resultados do inventário de depressão de Beck demonstraram que 6 pacientes apresentavam depressão leve, 6 apresentavam depressão moderada e 3 apresentavam depressão grave. Um paciente apresentava APRI de 1.9 o que sugere fibrose avançada ou cirrose e um paciente encontrava-se em uso de citalopram.

Os resultados deste estudo demonstraram que 12 dos 20 pacientes (60%) apresentaram redução na capacidade de ligação do transportador de dopamina e 8 dos 19 pacientes (50%) apresentavam alteração na capacidade de ligação do transportador da serotonina.

Os testes psicométricos apontaram para a ocorrência de déficit de atenção em 2/3 dos pacientes.

Forton e colaboradores (2008) em uma amostra 25 pacientes infectados cronicamente pelo HCV avaliaram atenção e memória de trabalho através de testagem neuropsicológica, além de submeterem estes pacientes a análise metabólica da substância branca frontal através do estudo de espectroscopia.

Os autores encontraram níveis de ml/Cr elevados na substância branca frontal quando comparados com o grupo controle ( $p=0,02$ ). A testagem neuropsicológica foi aplicada em 16 pacientes infectados pelo HCV e demonstrou alteração envolvendo memória de trabalho e atenção quando comparado a dados normativos ( $p<0,005$ ) e quando comparados a 18 indivíduos que obtiveram cura da Hepatite C ( $p=0,03$ ). Houve uma associação entre os níveis elevados de ml/Cr e um pior desempenho da memória de trabalho ( $p=0,002$ ).

Bokemeyer e colaboradores (2010) avaliaram 53 pacientes infectados com HCV apresentando doença hepática mínima e diferentes graus de sintomas neuropsiquiátricos. Todos os pacientes foram submetidos à realização de ressonância magnética com espectroscopia a fim de determinar os níveis de colina, creatina, N-acetil aspartato, N-acetil asparto-glutamato, além de testagem neuropsicológicas abrangendo atenção e memória. Um subgrupo de 39 pacientes foi submetido à testagem de memória de trabalho. O grupo controle foi constituído por 26 indivíduos saudáveis.

Os escores dos pacientes com hepatite C foi significativamente pior do que os controles nos questionários abrangendo fadiga, ansiedade e depressão. Houve uma correlação entre os escores de fadiga, ansiedade, depressão e a soma dos escores de atenção ( $p= 0,004$ ).

Os resultados da espectroscopia demonstraram níveis significativamente mais elevados de colina ( $p=0,02$ ), creatina ( $p=0,047$ ) e Naa ( $p=0,02$ ) nos núcleos da base e níveis de colina mais elevados na substância branca ( $p=0,045$ ) no grupo HCV quando comparado ao controle.

Tabela 15: Evidência de alterações metabólicas cerebrais em pacientes infectados com HCV

ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO	AMOSTRA	MÉTODO	ACHADOS	CRÍTICAS
FORTON ET AL. (2001)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 30 HBV: 12 CONTROLE: 29	RM COM ESPECTROSCOPIA	NÍVEIS AUMENTADOS DE Co/Cr no grupo HCV EM RELAÇÃO AO HBV ( $p=0.009$ ) E CONTROLE ( $p=0.001$ ).	TESTAGEM COGNITIVA NÃO REALIZADA
FORTON ET AL. (2002)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	ANÁLISE DE SUBGRUPO PACIENTES HCV/PCR+: 17 CONTROLE: 29	RM DE CRÂNIO COM ESPECTROSCOPIA	ELEVAÇÃO DA RELAÇÃO Co/Cr nos núcleos da base e substância branca.	INCLUSÃO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO
WEISSBORN ET AL. (2004)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 30 CONTROLE: 15	RM DE CRÂNIO COM ESPECTROSCOPIA	REDUÇÃO DA RELAÇÃO Naa/Cr NO CÓRTEX CEREBRAL DO GRUPO HCV QUANDO COMPARADO AO CONTROLE ( $p=0,04$ )	INCLUSÃO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO
MCANDREWS ET AL. (2005)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 37 CONTROLES: 46	RM DE CRÂNIO COM ESPECTROSCOPIA	AUMENTO DA Co/Cr ( $p<0,05$ ) E REDUÇÃO DO Naa/Cr ( $p<0,01$ ) NA SUBSTÂNCIA BRANCA DO HCV EM RELAÇÃO AO CONTROLE	INCLUSÃO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO
WEISSBORN ET AL. (2006)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV/PCR+: 16 HCV: PCR-: 4	SPECT DA CAPACIDADE DE LIGAÇÃO DA SEROTONINA E DOPAMINA  BATERIA COGNITIVA	60% APRESENTAVAM REDUÇÃO NA CAPACIDADE DE REDUÇÃO DA DOPAMINA E 50% DA SEROTONINA  DÉFICIT DE ATENÇÃO EM 2/3 PACIENTES	INCLUSÃO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO

ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO	AMOSTRA	MÉTODO	ACHADOS	CRÍTICAS
FORTON ET AL. (2008)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 25 CONTROLE: 18  SUBGRUPO HCV: 16 CONTROLE: 18	RM DE CRÂNIO COM ESPECTROSCOPIA  BATERIA COGNITIVA	NÍVEIS ELEVADOS DE Mio/Cr NA SUBSTÂNCIA BRANCA FRONTAL (p=0,02)  ALTERAÇÃO EM MEMÓRIA DE TRABALHO E ATENÇÃO EM RELAÇÃO AO CONTROLE (p=0,03)	INCLUSÃO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO
BOKEMEYER ET AL. (2011)	TRANSVERSAL COM CONTROLE PAREADO	HCV: 53 CONTROLE: 26	RM DE CRÂNIO COM ESPECTROSCOPIA	NÍVEIS ELEVADOS DE COLINA(p=0,02), CREATINA(p=0,047), Naa(p=0,02) NOS NÚCLEOS DA BASE E MAIS ELEVADOS DE COLINA NA SUBSTÂNCIA BRANCA (p=0,045)	INCLUSÃO DE PACIENTES COM DEPRESSÃO

### 2.3.3 Evidência da presença do vírus da Hepatite C em células extra-hepáticas

Desde 1999 existem relatos da presença de sequências do vírus da hepatite C no líquido cefalorraquidiano e tecido cerebral (MAGGI ET AL. 1999; LASKUS ET AL. 2002; RADKOWSKI ET AL. 2002; VARGAS ET AL. 2002).

Letender e colaboradores (2007) avaliaram post-mortem o cérebro de 13 pacientes infectados pelo HIV e coinfectados com HCV. Os autores detectaram a presença de RNA dos vírus da hepatite C em astrócitos e micróglia nos 13 pacientes analisados.

Wilkinson, Radkowski e Laskus (2011) analisaram o tecido cerebral obtido de autópsia de 12 pacientes infectados com HCV, sendo que 6 pacientes apresentavam coinfeção pelo HIV.

Os autores encontraram a presença de RNA de filamento único positivo na micróglia de 8 pacientes e a presença de RNA de filamento único negativo na micróglia de três pacientes. A presença de RNA de filamento único negativo aponta para a ocorrência de replicação viral.

A presença de RNA de filamento único positivo foi encontrada em astrócitos de três pacientes, no entanto não foi encontrado RNA do HCV em sua forma replicativa.

Hilsabeck e colaboradores (2010) realizaram testagem neuropsicológica e dosagem de citocinas em 78 pacientes infectados com HCV. Neste estudo 51 pacientes apresentavam alterações psiquiátricas, sendo que 43,5% apresentavam depressão.

Neste estudo os pacientes que apresentaram um pior desempenho cognitivo estavam relacionados a níveis detectáveis de interferon alfa, assim como a altos níveis de interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa.

Bürgel e colaboradores (2010) analisaram 8 linhagens celulares diferentes e os receptores necessários para a penetração do HCV. Apenas a linhagem celular pertencente ao meduloblastoma periférico apresentava todos os receptores necessários para a ocorrência de infecção, sendo o único tipo celular a apresentar invasão viral durante a realização do estudo.

Os autores concluem que não encontraram evidências de que ocorra uma invasão direta ou a ocorrência de replicação viral no tecido cerebral. Entretanto os

autores apontam a possibilidade de infecção de células extra-hepáticas que atuariam como reservatório e poderiam modular a sua patogênese.

Wilkinson e colaboradores (2011) estudaram o tecido cerebral de autópsia de 15 pacientes, sendo que 7 pacientes apresentavam infecção pelo HCV. Foram obtidas amostras do córtex frontal e substância branca subcortical, onde células da micróglia foram separadas através de captura por microscopia laser. Os autores quantificaram os níveis de citocinas presente na micróglia.

Os pacientes do grupo HCV apresentaram níveis significativamente maiores de citocinas próinflamatórias quando comparado ao grupo controle, representando uma ativação das células da micróglia.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar o desempenho cognitivo nos testes neuropsicológicos de pacientes infectados pelo HCV sem cirrose quando comparados a um grupo controle, a fim de determinar se existe evidência de associação entre infecção pelo HCV e a ocorrência de disfunção cognitiva.

#### **3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Determinar, na existência de alterações cognitivas, quais funções cognitivas encontram-se alteradas nos pacientes com Hepatite C.

## 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional transversal com controle pareado.

### 4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) pertence à Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e atua como referência para todo o Estado do Rio de Janeiro na assistência dos mais diversos agravos à saúde.

O serviço de Hepatologia onde foi realizada a seleção e testagem neuropsicológica dos participantes do estudo é considerado referência nacional no tratamento de pacientes infectados com o vírus da Hepatite C.

### 4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

A seleção de pacientes foi realizada período de 12 de março de 2010 a 10 junho de 2011.

Pacientes infectados pelo HCV com confirmação pelo PCR para pesquisa do HCV RNA, que acompanham regularmente o ambulatório de Hepatologia do HUGG, com idade entre 18-80 anos foram elegíveis para o estudo. A seleção destes pacientes ocorreu através da análise dos prontuários disponibilizados nos dias de atendimento do ambulatório de hepatologia.

O grupo controle foi selecionado a partir de acompanhantes de pacientes internados ou de pacientes ambulatoriais do HUGG, respeitando o limite de idade entre 18-80 anos.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Uma série de fatores podem provocar alterações cognitivas, portanto a fim de evitarmos a ocorrência de viés de seleção, foram excluídos diversos fatores que poderiam causar alterações cognitivas. Entre eles figuram doenças e uso de medicações com reconhecida repercussão nas funções mentais superiores.

Os pacientes infectados pelo HCV foram submetidos à realização dos seguintes testes sanguíneos:

- Sorologia para HIV, HBV, HTLV e VDRL.
- Dosagem de vitamina B12 e ácido fólico.
- Dosagem de TSH e T4L.

A seguir são citados os critérios de exclusão utilizados:

- Existência de quadros neurológicos prévios (acidente vascular cerebral, trauma de crânio, demência, epilepsia, doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas).
- Presença de comprometimento hepático significativo: como a presença de fibrose avançada ou cirrose em biópsia hepática (F3 e F4, respectivamente na classificação de METAVIR) ou APRI maior do que 1.
  - O índice APRI representa a relação entre a contagem de plaquetas e o nível de AST, como demonstrado na formula abaixo:

$$\text{APRI} = \text{AST} \times 100 / \text{plaquetas}$$

Níveis  $\geq 1,5$  indicam a presença de fibrose significativa, enquanto que níveis  $\leq 0,5$  apontam para a ausência de fibrose significativa. Utilizando um ponto de corte de  $\leq 1,0$  podemos afastar a presença de cirrose com sensibilidade de 89% e especificidade de 75% (WAI ET AL., 2003).

- Presença de quadro psiquiátrico tais como depressão, inventário de depressão de Beck maior do que 11 pontos, esquizofrenia, transtorno bipolar do humor.
- Histórico de abuso de substâncias de forma contínua, tais como álcool ou o uso de drogas ilícitas.



- Histórico de uso ou tratamento com interferon.
- Uso de substâncias que sabidamente podem afetar a avaliação neuropsicológica, tais como benzodiazepínicos e demais psicotrópicos.
- Infecção pelo HIV, HBV, HTLV ou Sífilis.
- Insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica ou hemofilia.
- Hipotireoidismo.
- Deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico.
- Escolaridade menor do que 4 anos.

No presente trabalho houve uma grande preocupação na exclusão de condições que pudessem interferir no desempenho da testagem cognitiva. A lista de excluídos foi extensa, incluindo doenças crônicas como hemofilia e infecção pelo HTLV onde a associação com transtorno cognitivo não foi totalmente estabelecida. Além destes foi excluído um caso de porfiria cutânea tarda que é frequentemente associada à crioglobulinemia mista e pode resultar em vasculite do sistema nervoso central (USNER et al., 1998; SILVA et al., 2003).

Enfermidades associadas a alterações cognitivas já bem descritas na literatura como DPOC, lúpus eritematoso sistêmico, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, doenças psiquiátricas, utilização de psicotrópicos, uso de drogas ilícitas e alcoolismos foram excluídos da testagem (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; ANTONCHAK et al., 2011; MARTIN et al., 2011).

Pacientes em uso de interferon foram excluídos do estudo por sua bem documentada associação com a ocorrência de alterações cognitivas, assim como os que tinham histórico de tratamento já que não sabemos o quanto a sua utilização pode alterar a história natural da doença (PAWELCZYK et al., 2008; PERRY; HILSABECK; HASSANEIN, 2008).

Indivíduos analfabetos foram excluídos do estudo por que alguns testes exigiriam conhecimentos mínimos de leitura e escrita, optando por um nível mínimo de 4 anos de escolaridade onde se considera que o indivíduo seja apto a ler e escrever.

Um ponto considerado crítico na seleção da amostra no presente trabalho realizado no HUGG foi a exclusão de depressão e fibrose avançada ou cirrose,

condições estas com alta prevalência em indivíduos infectados com HCV e que podem apresentar alterações cognitivas idênticas as atribuídas a este vírus (PANTIGA et al., 2003; MARAZITTI et al., 2010; MURROUGH et al., 2011).

Objetivando evitar a inclusão de casos de depressão na amostra o que poderia resultar em um erro tipo I, os autores neste trabalho optaram por utilizar um ponto de corte 11 no BDI que corresponderia a ausência de depressão, ao invés do ponto de corte de 18 ou 19 que corresponderia aos níveis superiores limítrofes de depressão leve como sugeridos por Cunha (2001) e representados na Tabela 5.

O inventário de depressão de Beck, além de ter sido utilizado em várias pesquisas clínicas envolvendo pacientes com HCV, possui uma grande vantagem que é o fato de valorizar mais os sintomas cognitivos da depressão do que as suas manifestações somáticas, tornando-se extremamente útil em pesquisas clínicas (RICHTER et al., 1998; HOLTZHEIMER et al., 2010). Um ponto desfavorável ao seu uso no Brasil é o fato de apenas possuir pontos de corte para populações psiquiátricas, não existindo parâmetros para a população em geral (CUNHA, 2001).

#### 4.5 COLETA DE DADOS

Após a análise dos critérios de inclusão e exclusão dos indivíduos selecionados era agendado um dia para a realização da testagem neuropsicológica.

A aplicação da bateria cognitiva foi realizada em sala silenciosa com condição de iluminação adequada. A testagem dos pacientes foi realizada por dois médicos neurologistas que conheciam o estado de saúde dos indivíduos analisados.

A bateria cognitiva foi aplicada de forma individual e em um único dia, após trinta minutos de aplicação era perguntado ao indivíduo se gostaria de realizar uma pausa, caso o mesmo concordasse era realizado uma pausa de aproximadamente 15 minutos.

Os dados demográficos foram registrados em folha específica (APÊNDICE A), contendo ainda informações sobre a função hepática, pontuação no inventário de depressão de Beck, presença de comorbidades, classificação METAVIR, APRI, genótipo, carga viral e um espaço reservado para queixas espontâneas, assim como algumas perguntas a respeito da ocorrência de alterações cognitivas.

## 4.6 TESTAGEM NEUROPSICOLÓGICA

A avaliação cognitiva foi realizada utilizando preferencialmente testes neuropsicológicos que sejam de fácil execução e que possuam normatização no Brasil, minimizando desta forma os possíveis desvios causados pela diferença sociocultural e educacional dos países em que se formularam originalmente estas escalas (NITRINI et al., 2004, 2005).

A tabela abaixo demonstra os testes neuropsicológicos e as áreas da cognição analisadas:

Tabela 16: Função cognitiva e testes utilizados

Função Cognitiva	Testes
Função Cognitiva Global	Mini-exame do Estado Mental
Memória e Percepção Visual	Teste do Desenho Simples
Memória Verbal	Teste Auditivo Verbal de Rey
Memória de Trabalho	Teste de Dígitos Ordem Inversa (WAIS-III)
Atenção Verbal	Teste de Dígitos Ordem Direta (WAIS-III)
Atenção Sustentada	Teste da Letra Randômica
Atenção Dividida	Teste de Trilhas Forma A e B
Atenção Seletiva	Teste de Stroop
Linguagem	Teste de Nomeação de Boston
Função Executiva Verbal	Teste de Fluência Verbal
Função Executiva Não-Verbal	Teste do Desenho do Relógio Teste de Trilhas B/A
Habilidades VisuoConstrutivas	Cópia de Figuras Geométricas do CERAD
Velocidade Psicomotora	Teste de Procura de Símbolos
Conceituação e Abstração	Teste de Semelhanças (WAIS-III)

### 4.6.1 Inventário de depressão de Beck

O inventário de depressão de Beck (APÊNDICE B), versão adaptada para a língua portuguesa, foi a ferramenta escolhida como método de rastreio de depressão.

O BDI é uma escala de auto-relato contendo 21 itens, cada um com quatro alternativas, subentendendo graus crescentes de gravidade de depressão.

O examinador deverá dizer *“Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de eu ler cada grupo de afirmações, quero que você escolha aquela que melhor descreve a maneira como você tem se sentido na última semana, incluindo hoje.”*. Entrega-se, então, uma folha de protocolo ao examinando e diz-se *“Aqui está uma cópia, para que você possa me acompanhar enquanto eu leio.”*. Se o examinando indicar sua escolha com um número, o examinador deverá reler a afirmação correspondente a esse número, para se assegurar de qual afirmação foi selecionada. Uma vez que esteja claro que o examinando entende o sistema de categorização, o examinador pode permitir respostas numéricas. Se o examinando indicar duas ou mais afirmações por grupo, registra-se a mais alta delas.

O inventário de depressão de Beck permite-nos avaliar a intensidade do quadro depressivo, apresentando os seguintes pontos de corte (Tabela 17).

Tabela 17: Níveis dos Escores do BDI

Nível	Pontuação
Ausência de depressão	0-9
Depressão leve	10-17
Depressão moderada	18-29
Depressão grave	30-63

Fonte: Beck e colaboradores (1961)

Na versão em português os níveis de pontuação foram mais elevados do que os relatados previamente. Na tabela 18 estão presentes os pontos de corte da versão em português do BDI.

Tabela 18: Níveis dos Escores do BDI, versão em português, para pacientes psiquiátricos

Nível	Escores
Ausência de depressão	0-11
Leve	12-19
Moderado	20-35
Grave	36-63

Fonte: Cunha (2001)

Os escores do BDI foram obtidos através da análise de populações de pacientes psiquiátricos, não existindo pontos de corte para populações compostas por indivíduos saudáveis. Entretanto poderia ser utilizado um escore de 18 a 19 como ponto de corte para rastreio de casos de depressão (CUNHA, 2001).

Objetivando minimizar o número de casos de falso negativos na amostra analisada, o corte adotado nesse estudo foi de 11 pontos.

#### 4.6.2 Bateria neuropsicológica

As funções cognitivas avaliadas e os respectivos testes utilizados serão detalhados a seguir:

- **Função cognitiva global**

O mini-exame do estado mental, originalmente descrito por Folstein e colaboradores (1975), foi utilizado como ferramenta de avaliação da função cognitiva global.

A aplicação do mini-exame do estado mental seguirá as recomendações da Academia Brasileira de Neurologia (NITRINI et al.,2005), apresentando alterações em relação à publicação original no item estação do ano, sendo este substituído por hora aproximada, assim como alteração nos subitens “nome do hospital” e “andar” por “local geral” e “local específico”, respectivamente (BRUCKI et al.,2003).

A soletração da palavra mundo em ordem inversa foi retirada desta versão como opção ao uso da subtração (BRUCKI et al.,2003).

As normas de aplicação são expostas na tabela 19 e o mini-exame do estado mental está representado no APÊNDICE C.

Tabela 19: Normas para aplicação do mini-exame do estado mental

**Orientação temporal** – pergunte ao indivíduo: (dê um ponto a cada resposta correta)

- Que dia é hoje?
- Em que mês estamos?
- Em que ano estamos?
- Em que dia da semana estamos?
- Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)

**Orientação espacial** – pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta).

- Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão).
- Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).
- As duas perguntas acima podem ser substituídas por: em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.
- Em que cidade nós estamos?
- Em que estado nós estamos?

**Memória imediata:** *Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir:* carro, vaso e tijolo (dê um ponto para cada palavra repetida acertadamente na primeira vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros).

**Cálculo:** subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado se autocorrige.

**Evocação das palavras:** pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir – dê um ponto para cada.

**Nomeação:** peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) – dê um ponto para cada objeto.

**Repetição:** *Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.* Dê um ponto somente se a repetição for perfeita.

**Comando:** Pegue esse papel com a mão direita (um ponto), dobre-o ao meio (um ponto) e coloque-o no chão (um ponto). Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

**Leitura:** mostre a frase escrita “**FECHE OS OLHOS**” e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

**Frase:** peça pra o indivíduo escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: *alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje, algo que queira dizer.* Para correção não são considerados erros ortográficos ou gramaticais (um ponto).

**Cópia do desenho:** Mostre o desenho e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou dois ângulos (um ponto).

Fonte: BRUCKI e colaboradores (2003).

### • Identificação visual, memória visual imediata e tardia

Originalmente desenhado para detecção precoce de distúrbios da percepção visual e memória visual em pacientes com baixa escolaridade, teste do desenho simples foi escolhido para a testagem desta função cognitiva (APÊNDICE D).

Suas etapas de aplicação e as respectivas áreas da cognição avaliadas seguem na descrição abaixo (NITRINI et al., 1994).

- **Avaliação da Identificação Visual:** é apresentada uma folha contendo 10 figuras (anexo 4) e pergunta-se “*Que figuras são estas?*”. O score é dado pelo número de figuras corretamente identificadas, mesmo que não tenham sido adequadamente denominadas.

- **Avaliação da Memória Visual Incidental:** se o examinando não tiver identificado alguma figura, é explicado o que representa. Em seguida, a folha é escondida e pergunta-se “*Que figuras eu mostrei?*”. O escore é dado pelo número de respostas certas.
- **Avaliação da Memória Visual Imediata:** apresenta-se novamente a folha contendo as 10 figuras, por um tempo máximo de 30 segundos. Durante a apresentação, o examinador deve dizer “*Olhe bem e procure guardar na memória.*”. Terminado o tempo de apresentação, a figura é escondida e pergunta-se “*Que figuras eu mostrei?*”. O escore é dado pelo número de figuras citadas.
- **Avaliação da Memória Visual Tardia:** mostra-se novamente a folha que contém as figuras durante 30 segundos dizendo “*Olhe bem e procure guardar na memória.*”. Terminado o tempo de apresentação, a figura é escondida e marca-se 5 minutos no relógio. Após os 5 minutos, pergunta-se “*Quais as figuras desenhadas que eu lhe mostrei há 5 minutos?*”. O escore é dado pelo número de respostas certas.

O teste do desenho do relógio (vide Habilidades Víscuo-construtivas) pode ser aplicado no intervalo entre a percepção visual e a memória tardia (NITRINI et al., 1994).

- **Memória verbal imediata e tardia:**

O teste auditivo verbal de Rey avalia a memória verbal imediata e tardia, além de avaliar a capacidade de aprendizado, através de repetidas exposições ao material a ser recordado.

O teste auditivo verbal de Rey (DINIZ et al., 2000) presente no APÊNDICE E, consiste de uma lista de quinze palavras (lista A) e de uma lista de interferência (lista B). O examinador deverá ler a lista de palavras da lista A, na razão de uma palavra por segundo, sendo este procedimento realizado por cinco vezes, sempre seguido pela recordação das palavras pelo indivíduo. O examinador deverá dar a seguinte orientação: “*Eu vou ler uma lista de palavras. Escute cuidadosamente, depois do termino da lista, você deverá recordar tantas palavras como for possível. Não importa a ordem na qual as palavras foram repetidas. Somente tente lembrar o número máximo de palavras.*”

Após a aplicação do primeiro teste, o examinador deverá dar a seguinte instrução: “*Agora eu vou ler a mesma lista de palavras que já havia dito*

*anteriormente e você deverá lembrar o número máximo de palavras, incluindo as palavras que você já havia dito anteriormente. Não importa a ordem nas quais as palavras são ditas. Somente tente lembrar-se do número máximo de palavras que puder”.*

Após as cinco tentativas é lida uma lista de interferência (lista B), sendo solicitado ao indivíduo que relembre imediatamente as palavras desta lista. Posteriormente é solicitado ao paciente que recorde da lista A imediatamente e após 30 minutos.

A pontuação é formada pela soma das cinco tentativas (A1-A5), assim como é anotado o acerto das tentativas de B1, A6 e A7. Posteriormente é solicitado ao paciente que identifique na lista de reconhecimento quais as palavras que constavam da lista A e B.

#### • **Memória de trabalho**

Uma forma simples de testar a memória de trabalho é através do uso do teste da extensão de dígitos em ordem direta e inversa (LEZAK, 2004).

O examinador deverá dar a seguinte instrução ao indivíduo examinado no caso do teste de dígitos em ordem direta:

Antes de aplicar o teste, deve-se falar “Agora eu vou dizer alguns números. Escute cuidadosamente e quando eu acabar, você deve repeti-los na mesma ordem.”. O examinador lê, então, em voz alta uma série de sequências de números (APÊNDICE F). Os dígitos devem ser pronunciados na média de 1 por segundo, baixando a inflexão da voz levemente no último dígito da sequência. Aplicar ambas as tentativas de cada item, mesmo se o examinando acertar a tentativa 1.

No momento de aplicar o teste de dígitos em ordem indireta examinador deverá dar a seguinte instrução ao indivíduo examinado:

*“Agora eu vou dizer alguns números, escute cuidadosamente e quando eu acabar, você deve repeti-los em ordem inversa. Por exemplo, se eu disser 7-1-9, o que você deverá dizer?”.* Se o examinado responder corretamente (9-1-7), dizer: *Muito Bem* e prosseguir com a tentativa 1 do item 1. Entretanto, se o examinado responder incorretamente, dar a resposta correta e dizer:

*“Não. Você deveria dizer 9-1-7. Eu disse 7-1-9, então para falar de trás para frente, você deveria dizer 9-1-7. Agora tente estes números. Lembre que você deve falar os números na ordem inversa: 3-4-8”.* Não oferecer nenhuma ajuda neste exemplo ou em qualquer outro item do teste. Independente de o examinado acertar, passar para a tentativa 1 do item 1.



O teste deverá ser interrompido após ocorrer erro nas duas tentativas do mesmo item. A pontuação máxima é 14.

A pontuação para cada item da ordem inversa é determinada como se segue:

- Dois pontos se o examinando acertar as duas tentativas;
- Um ponto se o examinando acertar uma das tentativas;
- Nenhum ponto se o examinando não acertar nenhuma das tentativas.

#### • **Avaliação da atenção dividida**

O teste da extensão de trilhas forma A e forma B (CONN, 1977; NITRINI et al., 1994, 2005), presentes no APÊNDICE G e H respectivamente, representa um dos testes mais estudados na avaliação da atenção dividida. Nesse teste o indivíduo deverá conectar consecutivamente os círculos enumerados (parte A) e posteriormente (parte B) conectar alternadamente de forma sequenciada os círculos enumerados e os círculos com letras.

*O indivíduo é instruído a conectar os círculos “tão rápido quanto puder” sem retirar o lápis do papel. Precedendo a realização do teste deverá ser demonstrada ao examinando uma amostra prática de como deverá ser realizado o procedimento. O teste termina quando o paciente completar a tarefa ou quando ultrapassar cinco minutos (LEZAK, 2004).*

A pontuação consiste em contarmos o tempo de execução da tarefa, caso a realização da tarefa ultrapasse cinco minutos o teste deverá ser interrompido (LEZAK, 2004).

#### • **Avaliação da atenção sustentada**

O teste escolhido para avaliação da atenção sustentada foi o teste da letra randômica “A” (STRUB; BLACK, 2000; NITRINI et al., 2005). Este teste consiste de uma série de letras randômicas que são lidas pelo examinador, sendo solicitado ao paciente que indique quando a letra referida é pronunciada pelo examinador.

O examinador deverá dizer ao indivíduo: “eu irei ler uma longa série de letras. Quando você ouvir a letra ‘A’ dê uma batida na mesa com a mão” (STRUB;BLACK,2000). O APÊNDICE I, contem a sequência randômica de letras. As letras devem ser lidas com tom de voz normal, na sequência de uma letra por segundo.

A pontuação é representada pelo número de erros cometidos pelo indivíduo.

### Teste da atenção seletiva

O teste de Stroop modificado por DODRILL é considerado um dos melhores testes de avaliação da atenção seletiva (DODRILL, 1978; LEZAK, 2004). Esta ferramenta consiste em uma lista contendo 176 nomes de cores (vermelho, laranja, verde e azul) randomicamente impressas nessas cores. Na Parte I deste teste, o indivíduo lê o nome da palavra impressa e na Parte II é solicitado ao indivíduo que reporte a cor na qual cada palavra foi impressa. No APÊNDICE J, encontra-se a parte 1 e 2 do teste de Stroop modificado por DODRILL (1978), respectivamente.

O Protocolo para realização do teste segue abaixo:

- **Teste de Stroop (Parte 1):** o examinador deverá dizer *“Nesta folha, você deve ler as palavras o mais rápido possível. Comece aqui (apontando a primeira palavra) e vá através da linha, fazendo linha por linha, da esquerda para a direita, até o fim da folha. Veja, eu quero que você leia as palavras, ignorando a cor no qual estão impressas. Apenas leia as próprias palavras. Você, por exemplo, deverá dizer laranja, vermelho, verde, azul, laranja (ler as palavras rapidamente na folha), o mais rápido possível.”*. Coloca-se então a folha diante do examinando e pergunta-se *“Alguma dúvida?”*. No caso de negativa, dizer *“Pronto. Comece.”*. Inicia-se, então, a cronometragem do tempo. O examinador deve interromper com suavidade o examinando com um *“Não.”* e corrigi-lo imediatamente caso pronuncie uma palavra erroneamente. O examinando não poderá prosseguir com o teste até pronunciar a palavra certa.
- **Teste de Stroop (Parte 2):** o examinador deverá dizer *“Agora eu quero que você faça o teste novamente, mas desta vez você deverá dizer as cores em que cada palavra está impressa e ignorar as próprias palavras. Veja, agora você deverá dizer vermelho, verde, azul, laranja, vermelho (o examinador deverá se assegurar que o paciente compreendeu a instrução e repeti-la, caso seja necessário). Faça isso o mais rápido que puder.”*. Coloca-se então a folha diante do examinando e pergunta-se *“Alguma dúvida?”*. No caso de negativa, dizer *“Pronto. Comece.”*. Inicia-se, então, a cronometragem do tempo. O examinador deve interromper com suavidade o examinando com um *“Não.”* e corrigi-lo se, ao invés de nomear a cor, realizar a leitura da palavra impressa. A correção limita-se a nomeação da cor que deveria ser dita (por exemplo, *“Verde.”*). O mesmo procedimento deve ser adotado se o

examinando nomear uma cor erroneamente. Após o examinando realizar a correção do erro, o examinador deverá encorajá-lo a prosseguir com o teste dizendo *“Muito bem, prossiga.”*.

Na folha de resposta, registra-se o tempo total para completar a prova. Os erros de leitura e nomeação somente afetam o escore indiretamente, por requerem um tempo adicional para serem corrigidos. O teste deverá ser interrompido se o tempo necessário para completar cada tarefa ultrapassar 5 minutos (DODRILL, 1978; LEZAK, 2004).

O método utilizado por Dodrill avalia o desempenho do indivíduo através do tempo necessário para completar a primeira parte do teste, do tempo necessário para completar a segunda parte do teste e a diferença entre ambas as partes (DODRILL, 1978).

- **Linguagem**

O teste eleito para a avaliação da função linguística foi o teste da nomeação de Boston na versão presente no Consortium to Establish a Registry to Alzheimer's Disease (CERAD), onde 15 desenhos são apresentados ao indivíduo (LEZAK, 2004). A versão brasileira do CERAD é semelhante à validada em Portugal e requer a nomeação das seguintes figuras: árvore, cama, apito, flor, casa, canoa, escova de dente, vulcão, máscara, camelo, gaita, pinça, rede, funil e dominó (APÊNDICE K) (BERTOLUCCI et al., 2001).

As normas para aplicação do teste são descritas abaixo:

O examinador deverá dizer *“Eu vou lhe mostrar algumas figuras e pedir que você diga o seu nome. Se você não conseguir lembrar o nome de alguma delas, mas for algo que você conhece, você pode dizer o que você está pensando.”*. Apresentam-se então as figuras ao examinando (APÊNDICE K), permitindo-se 20 segundos para a resposta de cada figura.

Respostas com emprego de variantes regionais são aceitas, quando constam no dicionário especializado em uso da língua portuguesa (Houaiss, 2009). É dado 1 ponto para cada resposta correta sem pista, obtendo-se um escore máximo de 15 pontos (BERTOLUCCI et al, 2001; NITRINI et al.,2005; MANSUR et al.2006).

- **Teste das funções executivas:**

Os testes escolhidos para avaliação da função executiva foram o teste de fluência verbal e o teste do desenho do relógio com a finalidade de testarmos as funções

executivas verbais e não verbais respectivamente. A seguir serão descritos estes dois testes:

- **Teste de Fluência Verbal (Categoria Animais)**

O teste de fluência verbal mais empregado em estudos brasileiros é o de categoria semântica (animais/minuto). Neste teste, solicita-se ao indivíduo que diga o maior número de animais no menor tempo possível. O escore é definido como o número de itens (excluindo-se as repetições) em um minuto (NITRINI et al.,1994,2005).

- Teste de Fluência Verbal (Categoria Animais): o examinador deverá dizer *“Você deve falar todos os nomes de animais que consegue lembrar no menor tempo possível. Qualquer animal vale: insetos, pássaros, peixes e animais de 4 patas.”*. Pergunta-se *“Alguma dúvida?”*. No caso de negativa, dizer *“Pronto. Pode começar.”*. Inicia-se então a cronometragem do tempo (1 minuto). Nomes próprios e repetições não são considerados. Quando gêneros semelhantes são citados (por exemplo, gato/gata), conta-se apenas 1 ponto para as 2 palavras, porém quando a denominação dos gêneros é diferente (por exemplo, cavalo/égua), conta-se 1 ponto para cada palavra.

O escore corresponde ao número de animais lembrados em 1 minuto. O resultado é anotado no APÊNDICE L.

- **Teste do Desenho do Relógio**

Dentre os testes de avaliação do funcionamento executivo, o teste do desenho do relógio é um dos mais investigados na população brasileira (NITRINI et al.,2005). Além de avaliar a função executiva não-verbal, ele abrange vários outros domínios cognitivos, incluindo compreensão verbal, atenção e habilidades construtivas (FUSIKAWA;UCHÔA; COSTA, 2003).

O teste do desenho do relógio apresenta diversas versões, tanto em relação às instruções de realização quanto às normas de avaliação. Entre os métodos descritos, o mais estudado é o proposto por Shulman et al. (1986).

O método de Shulman tem uma das formas de pontuação mais simples já descritas, sendo fácil de lembrar e rápido de utilizar. Para tanto, utiliza-se um círculo pré-desenhado, com cerca de 10 cm de diâmetro (APÊNDICE M) (FUSIKAWA; UCHÔA; COSTA,2003;FUSIKAWA et al.,2003).

As normas para a realização do teste são descritas abaixo:

- Teste do Desenho do Relógio: o examinador deverá dizer *“Este círculo representa um relógio. Por favor, coloque os números como num relógio e marque onze horas e dez minutos.”*. Após o examinando colocar os números, pode-se reforçar o comando, repetindo *“Por favor, marque onze horas e dez minutos.”*. Evita-se intencionalmente a menção da palavra ponteiros ao dar o comando. O uso de borracha para corrigir eventuais erros que o paciente perceber durante a execução é permitido. O desenho pode ser repetido se o examinando solicitar ao se dar conta de erros, na tentativa de fazê-lo de forma mais correta.

Segue abaixo a descrição da pontuação segundo o método de Shulman:

- O escore 5 é dado para um relógio perfeito. Ressalte-se que, segundo o método de Shulman, perfeito não significa milimetricamente perfeito. Toleram-se pequenos desvios do posicionamento e espaçamento dos números, mas a impressão geral da disposição dos mesmos deve ser de uniformidade. Os ponteiros precisam estar colocados corretamente (novamente, não necessariamente posicionados de forma milimetricamente perfeita), partindo aproximadamente do centro do círculo e marcando a hora correta.
- O escore 4 corresponde ao relógio que apresenta erros visuoespaciais menores. É imprescindível que a hora esteja marcada corretamente e os números têm que dar a impressão geral de um relógio. Exemplos de erros menores incluem ponteiros um pouco fora do lugar (por exemplo, que não partem do centro do círculo) ou números colocados de forma equidistante ao centro do círculo, porém mais para o interior da circunferência. O espaço máximo tolerado entre os números ocorre quando a distância entre eles é aproximadamente uniforme, exceto por haver um espaço maior entre 2 deles (como, por exemplo, entre o 11 e o 12 ou entre o 5 e o 6). Este espaço maior deve corresponder, no máximo, a  $\frac{1}{4}$  da circunferência. Toleram-se a omissão ou repetição de 1 número.
- O escore 3 é dado se houver uma representação incorreta de 11h e 10min, mesmo quando a organização visuoespacial está bem-feita. Exemplos: um ponteiro só, ponteiros inexistentes, pontos ou traços no lugar dos ponteiros e ponteiros que não se encontram. A aparência geral deve ser de um relógio, ou seja, os números devem estar distribuídos de forma regular. O máximo de

espaçamento que se permite entre 2 números é igual ao descrito para o escore 4.

- O escore 2 corresponde a um relógio com desorganização visuoespacial moderada dos números, de modo que uma representação precisa de 11h e 10min seja impossível. Exemplos: números de 1 a 12 colocados na borda interna da circunferência, mas distribuídos de forma que o intervalo entre 2 deles seja maior que  $\frac{1}{4}$  da circunferência, borda cheia de números que se repetem ou ultrapassam muito os 12 (mesmo que haja um ponteiro apontando para o 11 e outro para o 2).
- O escore 1 é para o relógio com nível grave de desorganização visuoespacial. Inclui os desenhos que guardam semelhança remota com um relógio. Exemplo: relógio com poucos algarismos, mas começando a contornar a circunferência.
- O escore 0 é dado quando há incapacidade de fazer qualquer representação razoável de um relógio, ou seja, quando o desenho não guarda semelhança com um relógio ou quando o indivíduo se recusa a fazer uma tentativa (FUSIKAWA et al.2003).

- **Habilidades Visuoconstrutivas:**

O teste utilizado para avaliar as habilidades visuoconstrutivas presente neste estudo é a cópia dos desenhos geométricos do CERAD.

Na aplicação do teste do Desenho de Figuras Geométricas: o examinador deverá dizer *“Eu vou lhe mostrar algumas figuras e pedir que você as copie.”*. Apresenta-se, então, as figuras presentes no APÊNDICE N ao examinando, cada qual numa folha separada, permitindo-se 2 minutos para a cópia de cada uma (BERTOLUCCI et al.,2001).

Abaixo segue a pontuação e critérios recomendado por Rosen et al.(1984):

- Critério para cada forma:
  1. Círculo: uma figura curva fechada
  2. Retângulos sobrepostos: cada retângulo precisa ter quatro lados e a sobreposição precisa ser semelhante à forma exposta no anexo 15. Mudanças no tamanho não são computadas.
  3. Diamante: a figura precisa ter quatro lados obliquamente orientados, mantendo-se a proporção dos lados aproximadamente iguais.

4. Cubo: a forma deverá ser tridimensional, com a face frontal na orientação correta. Caso o lado de cada face não seja paralelo até um ângulo máximo de 20°, a figura é considerada incorreta.

- Pontuação:

- Todas as figuras desenhadas corretamente: não se atribuí pontuação.
- Uma figura desenhada incorretamente: 1 ponto.
- Duas figuras desenhadas incorretamente: 2 pontos.
- Três figuras desenhadas incorretamente: 3 pontos.
- Quatro figuras desenhadas incorretamente: 4 pontos.
- Cinco pontos quando não houver nenhuma figura desenhada.

No anexo 13 encontram-se os exemplos de figuras corretamente desenhadas.

- **Velocidade Psicomotora**

O teste de procura de símbolos é um componente da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) utilizado para investigação da velocidade de processamento e aprendizado.

Para cada item do teste, que é constituído de 60 linhas, o sujeito deve analisar, visualmente 2 grupos de símbolos: um grupo modelo (composto de 2 símbolos) e um grupo de procura (composto de 5 símbolos) e indicar se um dos símbolos do grupo modelo também faz parte do grupo de procura (APÊNDICE O). O examinando responde o maior número de itens (linhas) possíveis, dentro de um tempo limite de 120 segundos.

- Instruções e Treino:

Antes de introduzir o teste, o examinador deverá dizer *“Nesta tarefa, eu quero que você olhe para essas 2 figuras. Então, veja se você pode encontrar uma delas neste grupo de figuras que fica deste lado.”*. Usar os exemplos para explicar e demonstrar a tarefa ao examinando. Se ele não entender as instruções ou parecer confuso, repetir a explicação e demonstração usando os exemplos. Em seguida, permitir que o examinando treine a tarefa nos itens de treino. Se o examinando responder incorretamente a estes itens, fornecer a ajuda necessária, para que ele possa entendê-la. Não prosseguir com o teste até que o examinando tenha entendido claramente a tarefa. Os exemplos e os itens para treino não são cronometrados. No exemplo 1, o examinador deverá abrir o protocolo de resposta em Procurar Símbolos e colocar em frente ao examinando

(anexo 17). Para demonstrar a tarefa, apontar para o exemplo 1 e dizer “*Examine cuidadosamente aqui (apontar para todas as figuras fazendo um movimento circular). Observe que tem 2 figuras no lado esquerdo (apontar para o grupo modelo) e um grupo de figuras no lado direito (apontar para o grupo de procura). Você irá marcar a palavra ‘sim’ quando uma das figuras do lado esquerdo for igual a uma das figuras do lado direito (apontar para o grupo de procura). Por exemplo, esta figura aqui (apontar para o primeiro símbolo do grupo modelo) é a mesma que esta figura aqui (apontar para o símbolo idêntico), então eu irei marcar a palavra ‘sim’ desta forma (fazer um traço sobre a palavra ‘sim’).*”. No exemplo 2, o examinador deverá dizer “*Neste segundo item, esta figura aqui (apontar para o segundo símbolo do grupo modelo) é igual a esta figura aqui (apontar para o símbolo idêntico), então eu irei marcar a palavra ‘sim’ desta forma (fazer um traço sobre a palavra ‘sim’).*”. No exemplo 3, o examinador deverá dizer “*Marque a palavra ‘não’ quando nenhuma das figuras do lado esquerdo (apontar para o grupo modelo) for igual às figuras do grupo do lado direito (apontar para o grupo de procura). Neste caso, nenhuma das figuras aqui (apontar para o grupo modelo) está neste grupo aqui (apontar para o grupo de procura). Então, desta vez eu irei marcar a palavra ‘não’ desta forma (fazer um traço sobre a palavra ‘não’).*”. Deve, então, apontar para os 3 itens para treino e dizer “*Agora você deverá fazer estes aqui. Comece.*”. As respostas para os itens 1 a 3 deverão ser ‘sim’, ‘sim’ e ‘não’. Se o examinando responder corretamente aos itens de treino, o examinador deverá oferecer encorajamento dizendo “*Bom.*” e, em seguida, “*Agora você já sabe como fazer.*”. Se o examinando responder incorretamente a algum item de treino, fornecer a ajuda necessária, semelhante à oferecida quando da demonstração e explicação dos exemplos. Por exemplo, se o examinando marcar ‘não’ quando o símbolo do grupo modelo aparecer no grupo de procura, dizer “*Não está certo. Olhe aqui (apontar o símbolo modelo no grupo da esquerda). Aqui está a figura. Agora examine cuidadosamente aqui (apontar o símbolo idêntico no grupo de procura). Esta aqui é a mesma figura. As figuras são iguais, então, você deverá marcar ‘sim’.*”. Se o examinando marcar incorretamente a palavra ‘sim’ quando o símbolo do grupo modelo não aparecer no grupo de procura, dizer “*Não está certo. Olhe aqui (apontar para os símbolos do grupo modelo). Aqui temos 2 figuras, mas quando examinamos aqui (apontar para o grupo de procura) nenhuma das figuras é igual àquelas. Então, você*



*deverá marcar a palavra 'não'.* Não prosseguir até o examinando entender claramente a tarefa. Quando ele completar corretamente os itens de treino, prosseguir com o teste.

- **Teste de Procura dos Símbolos:** o examinador deverá abrir o protocolo de Procurar Símbolos para que o examinando possa ver as 2 páginas (anexo 16). Em seguida, deve dizer *“Quando eu começar, faça estes testes da mesma maneira. Comece aqui (apontar para o primeiro item do teste, primeira linha superior da página esquerda) e faça tantos quanto for possível. Quando terminar a primeira página, continue na próxima página e seguinte (virar a folha para mostrar ao examinando a terceira e quarta páginas. Dobrar o protocolo de modo a apresentar apenas a primeira página de itens). Muitas pessoas não chegam no fim. Trabalhe o mais rápido que você puder sem cometer erros. Certifique-se que está seguindo a ordem, sem pular nenhum. Há um tempo limite, faça até onde der, até que eu mande parar. Alguma pergunta?”*. Explicar novamente, se necessário, e depois dizer *“Está pronto? Então, comece.”*. O examinador começa, então, a cronometrar. Se necessário, lembrar ao examinando que ele deve responder em ordem e continuar até que seja avisado para parar. Não ajudar mais. Ao final de 120 segundos, dizer *“Pare.”*.

A pontuação máxima é de 60 pontos. O examinador deve colocar o crivo de Procurar Símbolos sobre a coluna de respostas de cada página do protocolo de respostas. Acima de cada coluna, há um pequeno número que corresponde ao número da página do protocolo de resposta de Procurar Símbolos. Registra-se o número de respostas corretas e incorretas na parte inferior de cada página, nos espaços marcados como ‘C’ (corretas) ou ‘I’ (incorretas). Somam-se separadamente os escores das respostas corretas e das respostas incorretas, que são transferidas para o protocolo de registro. Subtrai-se o número total de respostas incorretas do número total de respostas corretas. A pontuação do teste corresponde ao número de respostas corretas menos o número de respostas incorretas. Os itens que o examinando não tiver feito (pulou ou não fez antes do tempo se extinguir) não são incluídos no cálculo da pontuação (WECHSLER, 2004).

- **Conceituação e Abstração:**

O teste de semelhanças da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) é utilizado para avaliação da conceituação e abstração.

O teste é constituído por 19 itens (APÊNDICE P), cada qual com 2 palavras que representam objetos ou conceitos comuns. Pede-se ao examinando para identificar em que os 2 objetos ou conceitos se parecem ou qual a característica comum a eles. O grau de dificuldade varia do mais simples (no início do teste) até o mais avançado (no final do teste) (Lezak,2004). A avaliação é interrompida após 4 erros (0 pontos) consecutivos.

- Teste de Semelhanças: o examinador deve iniciar dizendo *“Vamos continuar. Nesta parte, eu irei ler 2 palavras para você e quero que me diga o que elas têm em comum.”*. Para cada item perguntar, pausadamente, a questão *“Em que se parecem \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_?”*, inserindo as palavras apropriadas (APÊNDICE P). Se a resposta do examinando não for clara, ou ambígua, dizer *“Explique o que você quer dizer.”*. Se o examinando der múltiplas respostas aceitáveis, pontuar a melhor resposta. Se a resposta incluir respostas erradas ou diferentes junto à resposta correta, perguntar *“Qual é a resposta correta?”*. Pontuar de acordo com a decisão do examinando. Melhorias espontâneas nas respostas são facilmente reconhecíveis e o inquérito, então, é desnecessário. Observações acrescentadas, que não fazem parte da resposta, não influenciam a pontuação.

Para efetuar a correção, o examinador deve comparar a resposta do examinando com os exemplos de respostas listadas em cada item (APÊNDICE P) e com os princípios gerais listados abaixo. Os exemplos de respostas não esgotam as possibilidades de acerto, mas representam aquelas fornecidas na padronização. Assim, alguns exemplos de 2 pontos estão entre os mais pobres obtidos e, mesmo assim, são pontuados como tal. Os exemplos de 0 e 1 ponto são frequentemente marginais. O escore máximo é de 38 pontos.

Respostas de 2 pontos expressam qualquer classificação geral ou universal, que é essencialmente pertinente a ambos os elementos do par de palavras. A resposta deve descrever uma propriedade universal de ambos os objetos ou conceitos ou ainda uma categoria comum a ambos (por exemplo, *“Uma laranja e uma banana são frutas.”* ou *“Poema e estátua são obras de arte.”*).

Respostas de 1 ponto expressam qualquer propriedade específica ou função que seja comum a ambos os objetos ou conceitos e que constituam uma semelhança relevante (por exemplo, *“Laranja e banana têm casca.”*). Também é atribuído 1

ponto para classificações gerais, menos pertinentes, mas corretas (por exemplo, “*Laranja e banana são alimentos.*”).

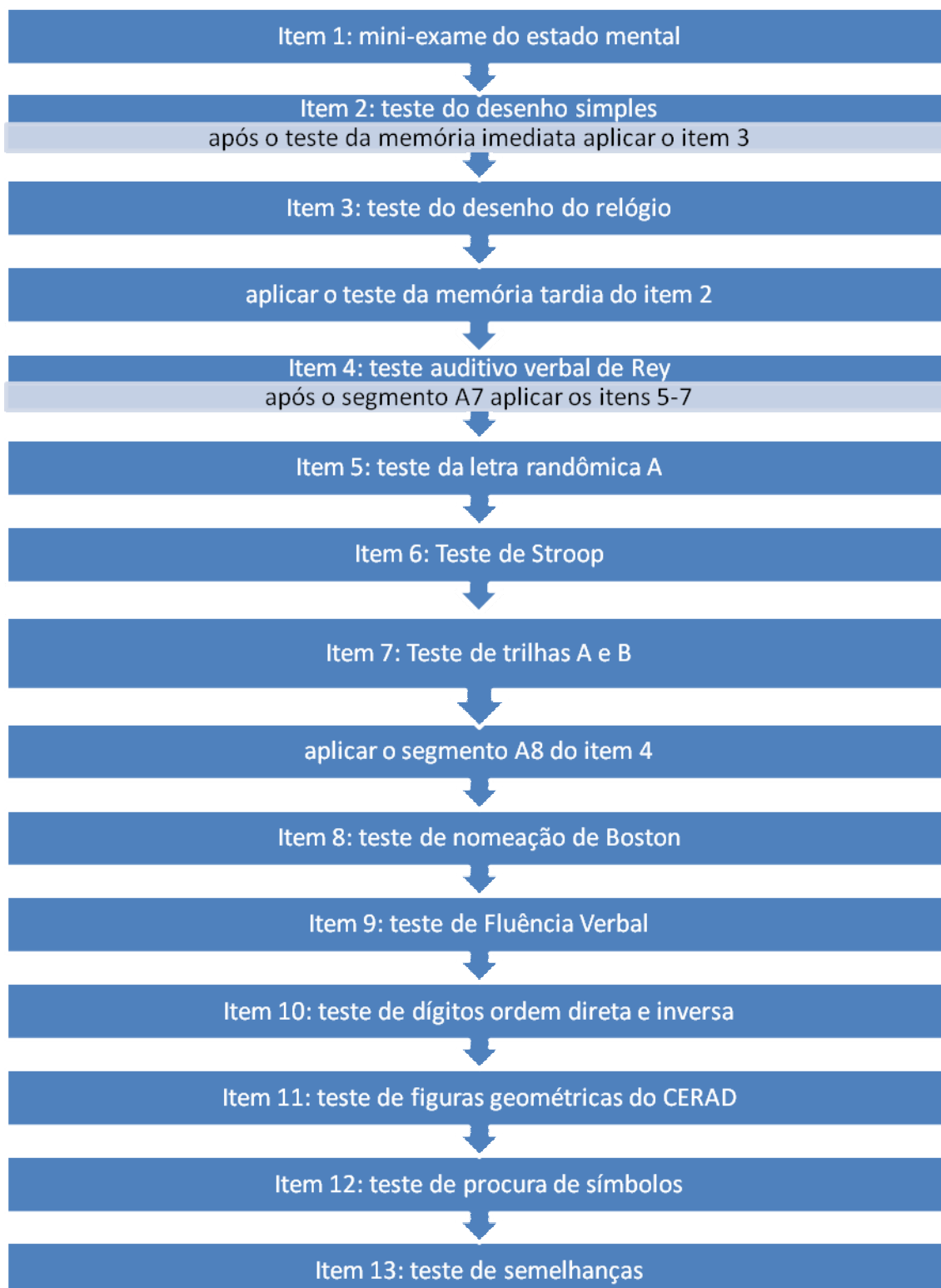
Respostas de 0 pontos expressam uma propriedade específica de cada elemento do par não pertinente a ambos os elementos (por exemplo, “*Laranja é redonda e banana é comprida.*”), generalizações incorretas (por exemplo, “*Laranja e banana são vegetais.*”) ou que não são pertinentes (por exemplo, “*Laranja e banana têm suco.*”). Diferenças entre os elementos do par ou respostas claramente erradas não recebem pontos.

O grau de abstração da resposta é um determinante importante para a pontuação. Deste modo, respostas que apresentam uma categorização geral pertinente recebem 2 pontos, enquanto que as respostas concretas, que nomeiam uma ou mais propriedades ou funções comuns dos elementos do par, recebem somente 1 ponto. Assim, a afirmação de que ‘piano’ e ‘tambor’ são instrumentos musicais (categoria geral) obtém um escore maior do que a resposta “*Ambos produzem música.*” (uma propriedade específica partilhada por ambos). Da mesma forma, a resposta de que ‘laranja’ e ‘banana’ são frutas obtém pontuação maior que a resposta de que “*Ambas são alimentos.*”. Embora a categoria ‘fruta’ seja menos geral que ‘alimento’, ela é uma categoria mais pertinente.

Mesmo uma tentativa relativamente concreta de resolver o problema (“*Piano e tambor são usados em orquestras.*”) exige que o examinando abstraia algo que seja semelhante entre os elementos do par. Alguns sujeitos são incapazes de fazer tais conexões e podem dar uma resposta que se aplica a cada elemento em separado do que ao par como um todo (por exemplo, “*Você toca o piano e bate o tambor.*”). Embora esta seja uma afirmativa correta, receberá 0 pontos, pois não indica a semelhança entre os 2 elementos (WECHSLER, 2004).

#### 4.7 FLUXOGRAMA DE APLICAÇÃO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

O fluxograma de aplicação da bateria cognitiva segue abaixo:



#### **4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

O teste de Kolomorov-Smirnov foi utilizado para analisar a hipótese de normalidade da distribuição da amostra. As comparações entre os grupos estudados foi realizada através do teste *t* de Student ou o teste de Mann-Whitney de acordo com a distribuição das variáveis.

Diferenças entre grupos quanto as queixas cognitivas e diferenças entre gêneros foi analisadas pelo teste de Fisher exato.

A significância estatística foi determinada quando  $p < 0.05$  e todos os testes analisaram as duas caudas das amostras. Dados foram registrados e analisados utilizando o SPSS versão 15 para Windows.

#### **4.9 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto de estudo número 06/2010 - CEP/HUGG (ANEXO A) foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 11 de março de 2010, seguindo as recomendações da Resolução CNS n° 196/96.

O termo de consentimento livre e esclarecido consta no APÊNDICE Q.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 SELEÇÃO DE PACIENTES INFECTADOS COM HCV

No período de 12 março de 2010 a 10 junho de 2011, um total de 138 pacientes foram considerados elegíveis para o estudo. Destes, 47 foram excluídos por apresentarem uma ou mais características dos critérios de exclusão previamente definidos.

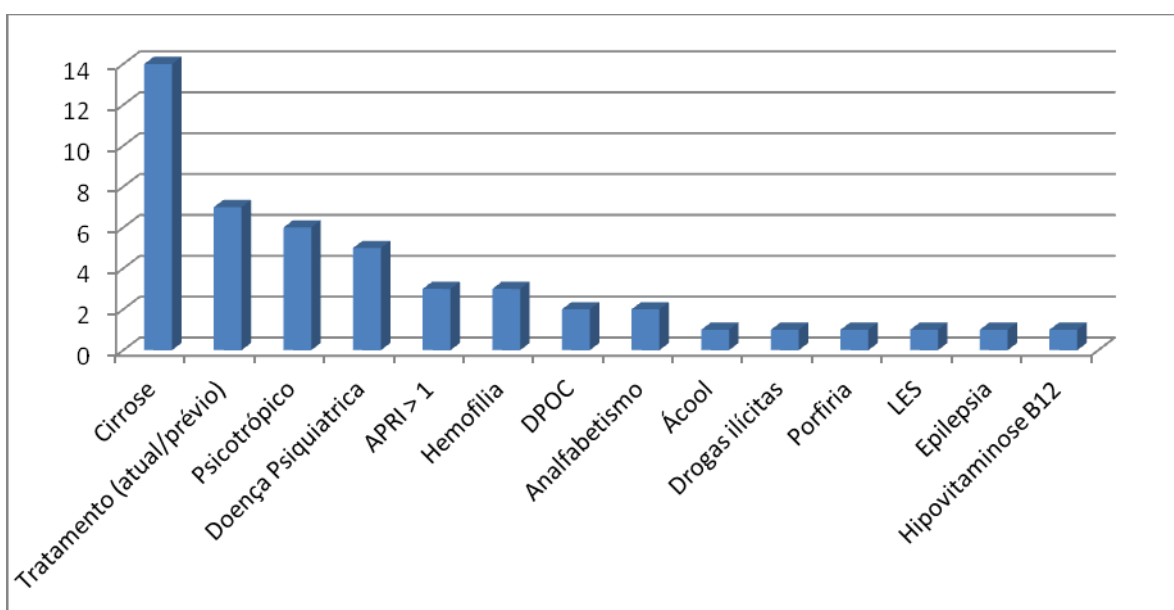
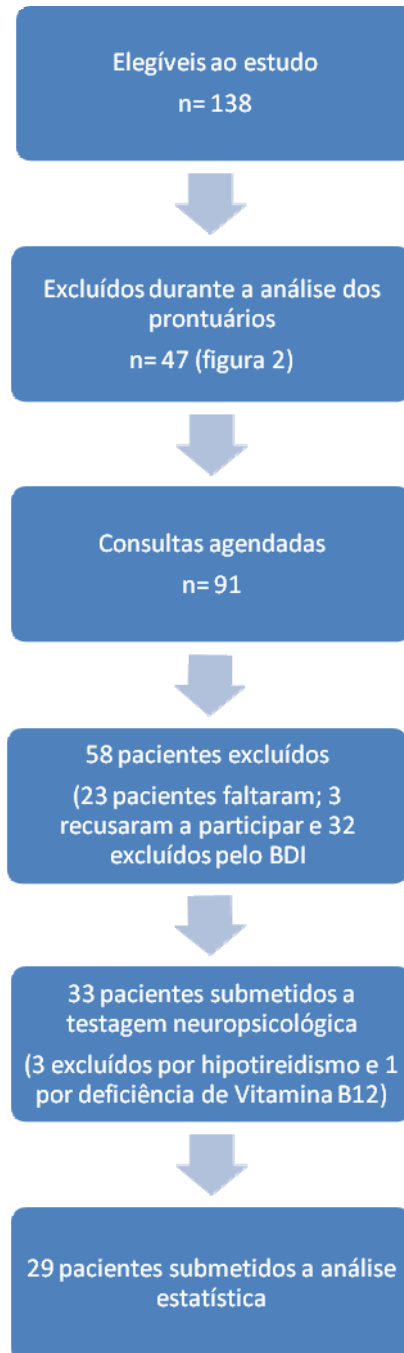


Figura 2: Pacientes Excluídos

Foram agendadas consultas para os 91 pacientes restantes com o objetivo de realizarem a testagem neuropsicológica. Destes, 23 faltaram à consulta, 3 pacientes recusaram-se a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e 32 foram excluídos por apresentarem BDI >11 pontos. Os 33 pacientes restantes foram submetidos a testagem neuropsicológica.

Após os resultados dos exames laboratoriais 3 pacientes foram excluídos devido a níveis elevados de TSH e reduzidos de T4 livre e 1 paciente foi excluído devido a deficiência de vitamina B12.

### Diagrama da seleção e exclusão de pacientes



## 5.2 SELEÇÃO DO GRUPO CONTROLE

Após a avaliação de 34 indivíduos saudáveis, 5 indivíduos foram excluídos por apresentarem inventário de depressão de Beck maior do que 11 pontos, restando 29 indivíduos que constituíram o grupo controle.

## 5.3 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE O GRUPO HCV E O GRUPO CONTROLE

### 5.3.1 Dados demográficos

As médias de idade no grupo HCV e no grupo controle foram 54,1 e 52,4 anos respectivamente. As médias de escolaridade foram de 9,8 no grupo controle e 9,7 no grupo HCV.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade, escolaridade e gênero como podemos observar nas tabelas abaixo:

Tabela 20: Estatísticas descritivas da idade e da escolaridade em pacientes com Hepatite C e grupo Controle

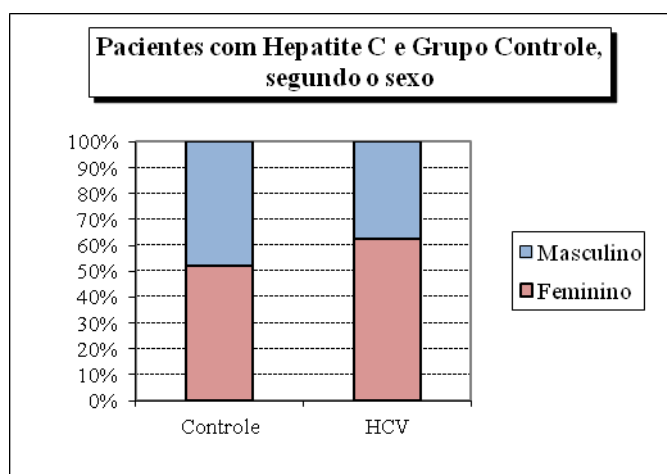
Estatísticas da idade e escolaridade	Grupo		p-valor
	Controle (n=29)	HCV (n=29)	
<b>Idade (anos)</b>			
Média	54,1	52,4	<b>Teste t de Student</b>  0,62
Desvio padrão	12,2	13,0	
Mínimo	32,0	31,0	
Mediana	55,0	53,0	
Máximo	80,0	77,0	
<b>Anos de estudo</b>			
Média	9,8	9,7	<b>Teste de Mann-Whitney</b>  0,83
Desvio padrão	4,0	3,3	
Mínimo	4,0	4,0	
Mediana	11,0	10,0	
Máximo	16,0	17,0	



Tabela 21: Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o sexo

Sexo	Grupo				p-valor pelo teste de Fisher
	Controle		HCV		
	n	%	n	%	
Masculino	14	48,3	11	37,9	0,596
Feminino	15	51,7	18	62,1	
Total	29	100,0	29	100,0	

Figura 3



Quando comparado o grupo HCV em relação ao grupo controle quanto às queixas cognitivas, não houve diferença estatisticamente significativa. Na queixa espontânea 17,2% dos pacientes do grupo HCV relataram a ocorrência de fadiga.

Tabela 22: Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo queixas cognitivas

Queixas	Grupo				p-valor Teste de Fisher exato
	Controle (n=29)		HCV (n=29)		
	n	%	n	%	
Dificuldade de lembrar as coisas	13	44,8	13	44,8	1
Dispersão / Distraibilidade	9	31,0	7	24,1	0,769
Dificuldade de realizar 2 tarefas	2	6,9	3	10,3	1

Notas:

- 1) Não houve registro para "Dificuldade de dirigir" em nenhum dos grupos
- 2) Para "Outras queixas", 5 casos (17,2%) no grupo HCV relataram "Fadiga"

O genótipo 1 foi responsável por 78,6% dos casos do grupo HCV e a mediana do APRI neste grupo foi de 0,38. A tabela 23 apresenta os dados do genótipo e APRI do grupo HCV.

Tabela 23: Estatísticas descritivas do APRI em pacientes com Hepatite C, segundo o genótipo

Estatísticas do APRI	Total (n=29)	Genótipo		P-valor do teste Mann-Whitney
		1 (n=22; 78,6%)	3 (n=6; 21,4%)	
Média	0,41	0,41	0,44	
Desvio padrão	0,20	0,21	0,19	
Mínimo	0,17	0,17	0,27	0,519
Mediana	0,38	0,38	0,40	
Máximo	1,00	1,00	0,74	

Nota: 1 paciente sem informação do genótipo e APRI=0,46

Dos 29 pacientes do grupo HCV, 17 realizaram biópsia classificados segundo os critérios de METAVIR. O quadro abaixo apresenta a classificação METAVIR dos pacientes.

CLASSIFICAÇÃO DA FIBROSE (METAVIR)	NÚMERO DE PACIENTES
F0	5
F1	10
F2	2
F3	0
F4	0

Todos os pacientes do grupo HCV tiveram o APRI calculado independente da realização de biópsia hepática, sendo a média e mediana do APRI nos 29 pacientes de 0,41 e 0,38 respectivamente.

Os 23 pacientes que faltaram a testagem neuropsicológica exibiram as seguintes características: 1) média de escolaridade de 9,2 anos (+/- 3,2) de escolaridade; 2) média de idade de 54,3 (+/- 12,1) anos de idade; 3) homens 12/23 (52,1%) e mulheres 11/23 (47,9%).

### 5.3.2 Comparação dos testes neuropsicológicos entre os grupos HCV e controle

As tabelas abaixo demonstram os resultados e a análise estatística entre os diferentes testes neuropsicológicos aplicados:

Tabela 24: Estatísticas descritivas do Mini Exame do Estado Mental em pacientes com Hepatite C e grupo Controle

Estatísticas do MMSE	Grupo		p-valor do teste Mann- Whitney
	Controle (n=29)	HCV (n=29)	
Média	28,0	27,4	
Desvio padrão	1,7	2,2	
Mínimo	25,0	22,0	0,407
Mediana	28,0	28,0	
Máximo	30,0	30,0	

O mini-exame do estado mental é utilizado como ferramenta de rastreio de alterações cognitivas. A média do mini-exame do estado mental de 27,4 no grupo HCV e 28 no grupo controle, após a aplicação do teste do Mann-Whitney não foi encontrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,407$ ).

Tabela 25: Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo os itens do Mini Exame do Estado Mental (MMSE)

Escores dos itens do MMSE	Grupo						p-valor
	Controle (n=29)			HCV (n=29)			
	n	%	N	n	%	N	
<b>Orientação temporal</b>							
3	0	0,0	1	3,4			0,620*
4	2	6,9	2	6,9			
5	27	93,1	26	89,7			
<b>Orientação espacial</b>							
4	1	3,4	1	3,4			1,000**
5	28	96,6	28	96,6			
<b>Memória imediata</b>							
2	0	0,0	1	3,4			1,000**
3	29	100,0	28	96,6			
<b>Atenção e cálculo</b>							
1	3	10,3	5	17,2			0,256*
2	2	6,9	3	10,3			
3	4	13,8	2	6,9			
4	8	27,6	12	41,4			
5	12	41,4	7	24,1			
<b>Memória de evocação</b>							
1	0	0,0	2	6,9			0,219*
2	11	37,9	13	44,8			
3	18	62,1	14	48,3			
<b>Repetição</b>							
0	1	3,4	0	0,0			1,000*
1	27	93,1	29	100,0			
2	1	3,4	0	0,0			
<b>Comando</b>							
1	1	3,4	2	6,9			0,313*
2	0	0,0	1	3,4			
3	28	96,6	26	89,7			
<b>Frase</b>							
0	5	17,2	0	0,0			0,052**
1	24	82,8	29	100,0			
<b>Cópia de figura</b>							
0	3	10,3	7	24,1			0,297**

1	26	89,7	22	75,9
---	----	------	----	------

Nota: para o item "Nomeação", todos com escore igual a 2 e para o item "Leitura" todos com escore igual a 1

\*Teste de Mann-Whitney; \*\*Teste exato de Fisher

Não houve diferença no desempenho entre os diferentes subitens do mini-exame do estado mental entre o grupo HCV e o grupo controle.

Tabela 26: Estatísticas descritivas do teste do Desenho Simples em pacientes com hepatite C (n=29) e Grupo Controle (n=29)

Estatísticas	Grupo	Estatísticas				p-valor do teste Mann-Whitney
		Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	
<b>Memória incidental</b>	Controle	5,9	1,2	3,0	6,0	0,227
	HCV	6,3	1,4	4,0	9,0	
<b>Memória imediata</b>	Controle	8,7	0,8	7,0	9,0	0,464
	HCV	8,8	1,1	6,0	10,0	
<b>Memória tardia</b>	Controle	8,9	1,0	7,0	9,0	0,385
	HCV	9,1	1,0	7,0	10,0	

Nota: Todos os indivíduos de ambos os grupos obtiveram escore 10 no item Percepção Visual

O teste do desenho simples permite avaliar o desempenho da memória visual. Após a análise estatística dos dados não encontramos diferenças significativas entre os grupos nos diferentes tipos de memória analisadas, conforme demonstrada na tabela acima.

Tabela 27: Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o teste do Desenho do Relógio

Escores do Desenho do Relógio	Grupo			
	Controle (n=29)		HCV (n=29)	
	n	%	n	%
1	0	0,0	3	10,3
2	1	3,4	1	3,4
3	2	6,9	2	6,9
4	3	10,3	3	10,3
5	23	79,3	20	69,0
Média (desvio-padrão)	4,7 (0,8)		4,2 (1,4)	
<b>p-valor do teste de Mann-Whitney</b>	0,288			

O teste do desenho do relógio representa uma boa ferramenta de rastreio da função cognitiva, uma vez que exige a integração de diversas funções cognitivas para a sua execução. Após a aplicação do teste de Mann-Whitney não encontramos diferenças significativa entre o grupo HCV e o grupo controle ( $p=0,288$ ).

O teste auditivo verbal de Rey avalia a memória verbal e a curva de aprendizagem. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o grupo HCV e o grupo controle.

Tabela 28: Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o teste da Letra Randômica

Escores da Letra Randômica	Grupo			
	Controle (n=29)		HCV (n=29)	
	n	%	n	%
0	19	65,5	15	51,7
1	6	20,7	13	44,8
2	4	13,8	0	0,0
3	0	0,0	1	3,4
Média (desvio-padrão)	0,48 (0,74)		0,55 (0,69)	
p-valor do teste de Mann-Whitney	0,510			

O teste da letra randômica avalia a atenção sustentada, também referida como concentração. Após a aplicação do teste de Mann-Whitney não foi encontrado diferença entre os grupos ( $p=0,510$ ).

Tabela 29: Estatísticas descritivas do teste de Stroop em pacientes com hepatite C ( $n=29$ ) e Grupo Controle ( $n=29$ )

Escore - Teste de Stroop	Grupo	Estatísticas					P-valor do teste Mann-Whitney
		Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Parte 1	Controle	116,1	20,3	76,0	113,0	173,0	0,756
	HCV	116,7	28,9	67,0	109,0	194,0	
Parte 2	Controle	250,1	45,4	170,0	262,0	300,0	0,869
	HCV	245,3	49,5	128,0	250,0	300,0	
Parte 2 - Parte 1	Controle	137,5	44,9	45,0	137,0	254,0	0,703
	HCV	128,7	50,5	33,0	140,0	202,0	

O Stroop teste avalia a atenção dividida, não existindo dados normativos do seu uso no Brasil. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na realização da parte 1 ( $p=0,756$ ) e parte do 2 ( $p=0,869$ ) do teste. Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos quando realizado a diferença entre os tempos de execução da parte 2 e parte 1 do Stroop teste ( $p=0,703$ ).

Tabela 30: Estatísticas descritivas do teste de Trilhas em pacientes com hepatite C ( $n=29$ ) e Grupo Controle ( $n=29$ )

Escore - Teste de Trilhas	Grupo	Estatísticas					p-valor do teste Mann-Whitney
		Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Forma A	Controle	46,3	17,3	25,0	40,0	86,0	0,109
	HCV	53,7	20,7	27,0	50,0	120,0	
Forma B	Controle	135,7	74,7	52,0	123,0	300,0	0,586
	HCV	151,0	85,0	57,0	122,0	300,0	
B/A	Controle	2,91	1,31	1,40	2,70	8,10	0,565
	HCV	2,82	1,30	1,01	2,50	6,10	

O teste de trilhas avalia a atenção dividida e a relação dos tempos de execução da forma B e da forma A fornecem uma medida de função executiva.

Após a realização do teste de Mann-Whitney não foi encontrada diferença significativa entre os grupos na realização do teste de trilhas forma A ( $p=0,109$ ), forma B ( $p=0,586$ ), assim como na relação B/A ( $p=0,565$ ).

Tabela 31: Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o teste de Nomeação de Boston

Escore do teste de Nomeação de Boston	Grupo			
	Controle (n=29)		HCV (n=29)	
	n	%	n	%
10	0	0,0	1	3,4
11	2	6,9	1	3,4
12	1	3,4	2	6,9
13	8	27,6	3	10,3
14	6	20,7	8	27,6
15	12	41,4	14	48,3
Média (desvio-padrão)	13,9 (1,2)		14,0 (1,3)	
<b>p-valor do teste de Mann-Whitney</b>	0,504			

O teste de nomeação de Boston avalia linguagem. Não foi encontrada diferença entre os grupos quanto ao escore do teste de nomeação de Boston ( $p=0,504$ ).

Tabela 32: Estatísticas descritivas do teste de Fluência Verbal em pacientes com Hepatite C e grupo Controle

Estatísticas do teste de Fluência verbal	Grupo		p-valor do teste t de Student
	Controle (n=29)	HCV (n=29)	
Média	19,1	18,6	
Desvio padrão	5,0	5,1	
Mínimo	12,0	11,0	0,66
Mediana	18,0	18,0	
Máximo	30,0	32,0	

O teste de fluência verbal avalia a função executiva verbal. Após a aplicação do teste de Mann-Whitney não foi encontrado diferença entre os grupos quanto ao desempenho no teste de fluência verbal ( $p=0,66$ ).



Tabela 33: Estatísticas descritivas do teste de Dígitos em pacientes com hepatite C (n=29) e Grupo Controle (n=29)

Escore - Teste de Dígitos	Grupo	Estatísticas					p-valor do teste Mann-Whitney
		Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Ordem direta	Controle	8,0	1,8	5,0	8,0	11,0	0,886
	HCV	7,9	1,7	5,0	8,0	13,0	
Ordem inversa	Controle	4,3	1,9	2,0	4,0	11,0	0,389
	HCV	4,6	2,0	2,0	4,0	13,0	

O teste de dígitos em ordem direta avalia atenção, enquanto que o teste de dígitos em ordem inversa nos fornece uma medida da memória de trabalho.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo HCV na realização do teste de dígitos em ordem direta ( $p=0,886$ ), assim como não foi encontrada diferença estatística entre os grupos na realização do teste de dígitos em ordem inversa ( $p=0,389$ ).

Tabela 34: Pacientes com hepatite C (HCV) e Grupo Controle, segundo o teste do Desenho de Figuras Geométricas

Escore do teste de Desenho de figuras geométricas	Grupo			
	Controle (n=29)		HCV (n=29)	
	n	%	n	%
0	8	27,6	6	20,7
1	13	44,8	8	27,6
2	5	17,2	14	48,3
3	2	6,9	1	3,4
4	1	3,4	0	0,0
Média (desvio-padrão)	1,1 (1,0)		1,3 (0,9)	
<b>p-valor do teste de Mann-Whitney</b>	0,217			

O teste do desenho de figuras geométricas avalia as habilidades visuoespaciais. Após a aplicação do teste de Mann-Whitney não foi encontrada diferença significativa entre o grupo HCV e o grupo controle ( $p=0,217$ ).

Tabela 35: Estatísticas descritivas do teste de Procura de Símbolos em pacientes com hepatite C (n=29) e Grupo Controle (n=29)

Escore do teste de Procura de símbolos	Grupo	Estatísticas					P-valor Mann-Whitney* t Student**
		Média	Desvio-padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	
Itens corretos	Controle	25,4	8,0	13,0	27,0	42,0	0,52**
	HCV	24,1	8,1	6,0	25,0	43,0	
Itens incorretos	Controle	2,6	2,3	0,0	2,0	9,0	0,770*
	HCV	2,9	3,3	0,0	2,0	16,0	
Total	Controle	22,9	8,5	7,0	24,0	41,0	0,47*
	HCV	21,2	9,0	0,0	20,0	42,0	

O teste de procura de símbolos avalia o a velocidade psicomotora. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no número de itens corretos ( $p=0,52$ ), assim como nos itens incorretos ( $p=0,770$ ).

O escore é representado pela diferença entre os itens corretos e incorretos. Após a aplicação do teste de Mann-Whitney não foi encontrado diferença entre o escore final do teste de procura de símbolos entre o grupo HCV e o grupo controle ( $p=0,47$ ).

Tabela 36: Estatísticas descritivas do teste de Semelhanças em pacientes com Hepatite C e grupo Controle

Estatísticas do teste de Semelhanças	Grupo		p-valor t Student
	Controle (n=29)	HCV (n=29)	
Média	18,9	17,2	
Desvio padrão	6,4	8,1	
Mínimo	0,0	1,0	0,39
Mediana	18,0	18,0	
Máximo	30,0	33,0	

O teste de semelhanças avalia a capacidade de abstração. Após a aplicação do teste de Mann-Whitney não foi encontrado diferença entre o desempenho do grupo HCV e do grupo controle nesta testagem ( $p=0,39$ ).

Tabela 37: Média dos respectivos testes aplicados no grupo HCV e controles

Testes aplicados	HCV	Controles	Mann-Whitney*/ t Student**
Mini Exame do Estado Mental	27,4	28	p = 0,407*
Desenho Simples – memória incidental	6,3	5,9	P = 0,227*
Desenho Simples – memória imediata	8,8	8,7	p = 0,464*
Desenho Simples – memória tardia	9,1	8,9	p = 0,385*
Desenho do Relógio	4,2	4,7	p = 0,288*
Teste Auditivo Verbal de Rey – soma A1-A5	41,3	41,9	p = 0,82**
Teste Auditivo Verbal de Rey – interferência retroativa (A6/A5)	0,80	0,84	p = 0,42**
Teste Auditivo Verbal de Rey – interferência proativa (B1/A1)	1,04	0,96	p = 0,493*
Teste Auditivo Verbal de Rey – esquecimento (A7/A6)	1,01	0,98	p = 0,780*
Teste Auditivo Verbal de Rey – reconhecimento	11,3	11,6	p = 0,802*
Teste da Letra Randômica	0,55	0,48	p = 0,510*
Teste de Stroop – parte I	116,7	116,1	p = 0,92**
Teste de Stroop – parte II	245,3	250,1	p = 0,70**
Teste de Stroop – parte II-I	128,7	137,5	p = 0,48**
Teste de Trilhas - forma A	53,7	46,3	p = 0,109*
Teste de Trilhas - forma B	151	135,7	p = 0,586*
Teste de Trilhas – B/A	2,82	2,91	p = 0,565*
Teste de Nomeação de Boston	14	13,9	p = 0,504*
Teste de Fluência Verbal	18,6	19,1	p = 0,66**
Teste de Dígitos- Ordem direta	7,9	8	p = 0,886*
Teste de Dígitos- Ordem inversa	4,6	4,3	p = 0,389*
Teste de Desenho de Figuras Geométricas	1,3	1,1	p = 0,217*
Teste de Procura de Símbolos	21,2	22,9	p = 0,47**
Teste de Semelhanças	17,2	18,9	p = 0,39**

## 6 DISCUSSÃO

Desde a descoberta do vírus da hepatite C há aproximadamente 15 anos, queixas como fadiga e depressão são frequentemente relatadas neste grupo de indivíduos. Soma-se a estas queixas, um aumento considerável de relatos na literatura da ocorrência de alteração no pensamento e déficit de atenção neste grupo de pacientes, antes mesmo do desenvolvimento de cirrose hepática.

Um corpo crescente de evidência vem se acumulando nos últimos anos, apontando para a ocorrência de disfunção cognitiva em pacientes infectados com HCV, entretanto frequentemente estes estudos incluíram em suas amostras comorbidades que podem resultar em déficit cognitivo tais como depressão e cirrose.

No presente estudo não houve diferença de idade, escolaridade e gênero entre o grupo de pacientes infectados pelo HCV (n=29) e o grupo controle (n=29), condições estas que sabidamente têm influência direta na testagem cognitiva (STRUB; BLACK, 2000; LEZAK, 2004; FUENTES et al., 2008).

Richardson e colaboradores (2005) aplicaram testes cognitivos em 4 grupos distintos, representado por indivíduos saudáveis, infectados pelo HCV, infectados pelo HIV e coinfectados pelo HCV/HIV. Os autores relataram pior desempenho nos testes neuropsicológicos no grupo HCV assim como um pior desempenho no grupo HCV/HIV quando estes grupos foram comparados ao controle. Entretanto neste trabalho o grupo controle apresentava maior índice de escolaridade e menor idade, o que certamente influenciou nos resultados encontrados.

Outro ponto importante que influenciou o resultado da publicação de Richardson e colaboradores (2005) foi o fato que incluíram indivíduos em uso de medicação sedativa, sendo que o grupo infectado com HCV, HIV e HIV/HCV apresentavam maior número de usuários de sedativos do que o grupo controle.

No presente trabalho observa-se que amostra de indivíduos infectados pelo HCV, 65 foram analisados pelo BDI, sendo que 32 (49%) foram excluídos por apresentarem pontuação maior do que 11, indicando a possível presença de depressão. Na amostra do grupo controle foram excluídos 5 dos 34 indivíduos submetidos ao BDI por apresentarem pontuação maior do que 11, o que corresponde a 15% da amostra analisada.

A prevalência de pacientes que apresentam critérios diagnósticos de depressão é de aproximadamente 25% em pacientes infectados com HCV (DWIGHT et al., 2000; FONTANA et al., 2001).

A escolha de um ponto de corte mais baixo contribuiu para a alta prevalência de depressão (49%) encontrada nos indivíduos infectados com HCV. Entretanto, encontra-se consonante com os trabalhos de Johnson e colaboradores (1998) e Hilsabeck e colaboradores (2003) que relataram que 50-60% dos pacientes HCV analisados nas suas amostras apresentavam sintomas depressivos clinicamente significativos em questionários de auto-avaliação (JOHNSON et al., 1998; HILSABECK et al., 2003).

Diversos estudos relataram a ocorrência de alterações cognitivas em pacientes infectados com HCV, comprometendo áreas como atenção, velocidade psicomotora, memória de trabalho, memória verbal e função executiva, no entanto as inclusões de pacientes deprimidos nestes trabalhos invalidam a tentativa de associação entre HCV e a ocorrência de déficit cognitivo (FORTON et al., 2002; RYAN ET et al., 2004; MACANDREWS et al., 2005; HUCKANS et al., 2009; LOWRY et al., 2009). Estas alterações são idênticas às reportadas na depressão maior em pacientes sem comorbidades (MARAZITTI et al., 2010; MURROUGH et al., 2011).

Fontana e colaboradores (2005) relataram a presença de transtorno cognitivo em 33% dos pacientes infectados pelo HCV, entretanto estes autores observaram que a presença de depressão era um preditor isolado da existência de déficit cognitivo, demonstrando o forte impacto que a depressão pode provocar na testagem cognitiva neste grupo de pacientes.

Alguns estudos avaliaram a presença de alterações metabólicas em pacientes infectados com HCV através da realização de ressonância magnética de crânio com espectroscopia. Nestes estudos os autores relataram a presença de elevação da relação Colina/Creatina na substância branca de pacientes infectados com HCV quando comparada ao grupo controle (FORTON et al., 2001; 2002; 2008; BOKEMEYER et al., 2011). Entretanto alterações semelhantes foram reportadas em pacientes que apresentam depressão maior (YILDIZ; ANKERST, 2006).

Um ponto fundamental no presente trabalho foi a exclusão de pacientes que apresentassem fibrose avançada ou cirrose. Pacientes que apresentam cirrose podem desenvolver encefalopatia hepática mínima com achados em testes neuropsicológicos indistinguíveis dos acometimentos frequentemente relatados em

estudos relacionando HCV e a ocorrência de transtorno cognitivo (MOSS et al., 1992).

A prevalência de encefalopatia hepática mínima em pacientes cirróticos é estimada em 30% a 80%, sendo diagnosticado apenas através da realização de testes neuropsicológicos. Estes pacientes apresentam alteração cognitiva envolvendo função executiva, atenção, memória de trabalho e habilidades visuoespaciais (DIHMAN et al., 2008; MONTGOMERY et al., 2011).

Neste trabalho a amostra do grupo HCV submetida à bateria cognitiva totalizou 29 participantes, sendo que 17 (59%) destes realizaram biópsia hepática. Apenas 2 pacientes apresentavam biópsia com evidência de fibrose moderada (F2 da classificação de METAVIR), não havia nenhum classificado como fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4).

O índice APRI foi utilizado em todos os participantes do grupo HCV com objetivo de determinar de forma não invasiva o grau de acometimento hepático, excluindo pacientes que apresentassem APRI > 1, uma vez que tal limiar indica com um alto grau de acurácia pacientes que apresentam fibrose significativa ou cirrose (WAI et al., 2003; LIN et al., 2011).

A média e desvio padrão do APRI foi de  $0.41 \pm 0.2$ , sendo que apenas um paciente apresentou APRI igual a 1. Na amostra analisada o genótipo tipo 1 foi o predominante, correspondendo a 78,6%, enquanto o tipo 3 respondeu pelos 21,4% restantes, dados estes consonantes com a epidemiologia do HCV no ocidente.

Não houve diferença entre os genótipos tipo 1 e 3 quanto a gravidade do acometimento hepático conforme determinado pelo índice APRI ( $p=0,519$ ), dados estes condizentes com os apresentados na literatura que não relacionam o tipo de genótipo à gravidade do acometimento hepático (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008).

Alguns estudos encontraram evidências de disfunção cognitiva em pacientes portadores de hepatite C, acometendo as seguintes áreas da cognição: atenção, memória imediata e função executiva (THEIN et al., 2007; QUARANTINI et al., 2009; FAREG et al., 2011). Entretanto, tais estudos incluíram pacientes cirróticos que podem apresentar alterações semelhantes às relatadas, devido a alta prevalência de encefalopatia hepática mínima nestes pacientes (MOSS et al., 1992; DIHMAN et al., 2008; MONTGOMERY et al., 2011).

Perry e colaboradores (2005) não encontraram diferença entre o desempenho na testagem cognitiva de pacientes infectados com HCV e

coinfectados com HCV/HIV, entretanto tais autores encontraram escores mais baixos na testagem cognitiva em pacientes que apresentavam índices mais graves de fibrose hepática.

Kramer e colaboradores (2002) utilizaram a medida da onda P300 como uma medida neurofisiológica da função cognitiva em pacientes portadores de HCV. Os autores encontram tempos de latência aumentada na medida da onda P300 em pacientes infectados com HCV, entretanto 12% dos pacientes apresentavam fibrose avançada e 25% apresentavam cirrose na análise histopatológica.

Amodio e colaboradores (2005) reportaram a ocorrência de períodos de latência aumentada na medida da onda P300 em 13% dos pacientes cirróticos sem queixas cognitivas, o que pode justificar os achados encontrados por Kramer e colaboradores (2002).

Weissborn e colaboradores (2004) encontraram um decréscimo nos níveis de NAA/Cr no córtex cerebral de pacientes infectados com HCV. Decréscimo nos níveis de NAA/Cr são evidenciados em pacientes com perda neuronal, devendo portanto ser visto com reservas já que não existem evidências da ocorrência de alterações citológicas nos neurônios de pacientes infectados com HCV (RAMIN;TAGNOLA; SPOTTI 2003).

Em outro estudo Weissborn e colaboradores (2006) reportaram a presença de alteração nas vias serotoninérgicas e dopaminérgicas de pacientes infectados com HCV, entretanto dos 20 indivíduos analisados 12 apresentavam diagnóstico de depressão e um estava em uso de inibidor da receptação da serotonina, condições estas que podem perfeitamente justificar a presença de tais alterações.

Apesar da descrição da presença de RNA viral no líquido e tecido cerebral de pacientes infectados pelo HCV, nenhum trabalho estabeleceu alterações citopatológicas em células pertencentes ao sistema nervoso central (MAGGI et al., 1999; LASKUS et al., 2002; RADKOWSKI et al., 2002; VARGAS et al., 2002).

Outros trabalhos relataram a presença de RNA viral na micróglia de pacientes infectados com HCV, entretanto tais células são originárias de macrófagos do sangue periférico, células estas sabidamente infectadas pelo HCV (LETENDER et al., 2007; WILKINSON; RADKOWSKI; LASKUS, 2007; BÜRCEL et al., 2010; WILKINSON et al., 2011).

Apesar de Letender e colaboradores (2007) e Wilkinson e colaboradores (2011) relatarem a presença de RNA do HCV em astrócitos, nenhum desses

estudos demonstraram a presença de sua forma replicativa, faltando portanto indícios de replicação viral no SNC.

No presente estudo não encontramos associação entre a presença de infecção pelo HCV e a ocorrência de alterações cognitivas quando comparada a um grupo controle pareado pela idade. A diferença entre o achado deste estudo em relação aos demais se deve principalmente a seleção rigorosa de pacientes, excluindo fatores que podem alterar a cognição tais como depressão e cirrose.

Como citado anteriormente estas duas condições apresentam alta prevalência nesta população e podem provocar alterações cognitivas indistinguíveis das atribuídas pela infecção pelo HCV.

Outros autores obtiveram o mesmo resultado do presente estudo, não encontrando nenhuma associação entre a infecção pelo HCV e a ocorrência de transtornos cognitivos (HILSABECK; PERRY; HASSEINEIN, 2002; GIESEN et al., 2002; SOOGOOR et al., 2006; KARAIVAZGLOU et al., 2007; THEIN et al., 2007).



## 7 CONCLUSÃO

Neste estudo, realizado com rigoroso critério de seleção, não se observou diferença nos testes cognitivos de pacientes infectados com HCV e grupo controle. Admite-se, portanto, que não haja evidência de associação entre a infecção pelo HCV e a ocorrência de disfunção cognitiva que seja sensível aos testes aplicados.

Foram avaliadas diversas áreas da cognição através da aplicação de uma ampla bateria de testes cognitivos e após a análise estatística não encontramos alteração significativa em nenhuma área da esfera cognitiva.

O vírus da hepatite C por si não determina alterações cognitivas, entretanto as suas complicações tais como cirrose e depressão podem resultar em déficit cognitivo.

## **8 RECOMENDAÇÕES FUTURAS**

Estudos futuros contendo um número maior de participantes acompanhados prospectivamente por no mínimo 12 meses, com cuidadosa consideração de fatores de confundimento incluindo depressão na análise variável de resultados, são necessárias para avaliar a relação entre a infecção pelo HCV e a ocorrência de déficit cognitivo em pacientes sem disfunção hepática.

## REFERÊNCIAS

ACHARYA, J.N.; Pacheco, V.P. Neurologic complications of hepatitis C. **The Neurologist**, v. 14, no. 3, p. 151-156, may, 2008.

AHMAD, W.; IJAZ, B.; JAVED, F.T.; GULL, S.; KAUSAR, H.; SARWAR, M.T.; ASAD, S.; SHAHID, I.; ALEENA, S.; KHALIQ, S.; JAHAN, S.; PERVAIZ, A.; HASSAN, S. A comparison of four fibrosis indexes in chronic HCV: development of new fibrosis-cirrhosis index (FCI). **BMC Gastroenterology**, v. 11, no. 44, p. 1-10, 2011.

ALBERT, M.L. A simple test of visual neglect. **Neurology**, v. 23, no. 6, p. 658-64, 1973.

AMODIO, P; VALENTI, P; DEL PICCOLO, F; PELLEGRINI, A; SCHIFF, S; ANGELI, P; POCCI, C; MAPELLI, D; LANNIZZI, P; GATTA, A. P300 latency for the diagnosis of minimal encephalopathy hepatic: evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. **Digestive and Liver disease**. v. 37, no. 11, p. 861-868, nov. 2005.

ANTONCHACK, M.A; SAOUDIAN, M; KHAN, A.R; BRUNNER, H.I; LUGGEN, M.E. Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. **The Journal of Rheumatology**. vol. 38, no. 6, p. 1020-1025, jun. 2011.

APPEL, N.; SCHALLER, T.; PENIN, F.; BARTENSCHLAGER. From structure to function: new insights into hepatitis C virus RNA replication. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, no. 15 p. 9833-9836, apr. 14, 2006.

ARBUTHNOTT, K.; FRANK, J. Trail making test, part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 22, no. 4, p. 518-528, 2000.

ARDILA, A. On the evolutionary origins of executive functions. **Brain and Cognition**, v.68, p. 92-99, 2008.

BADRE, D.; HOFFMAN, J.; COONEY, J.W.; ESPOSITO, M.D. Hierarchical cognitive control deficits following damage to the human frontal lobe. **Nature Neuroscience**. v.12, n. 4, apr.2009.

BECK, A.T.; WARD, C.H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry**, V.4, p.561-71, 1961.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, p. 289-293, aug. 1996.

BERTOLUCCI, P.H.F.; OKAMOTO, I.H.; BRUCKI, S.M.; SIVIERO, M.O.; NETO, J.T.; RAMOS, L.R. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 59, no. 3-A, p.532-36, 2001.

BIELIAUSKAS, I.A.; BACK-MADRUGA, C.; LINDSAY, K.L.; SNOW, K.K.; KRONFOL, Z.; LOK, A.S.; PADMANABHAN, L.; FONTANA, R.J. Clinical relevance of cognitive scores in hepatitis C patients with advanced fibrosis. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 28, p. 1346-1361, 2006.

BOKEMEYER, M.; DING, X-Q.; GOLDBECKER, A.; RAAB, P.; HEEREN, M., ARVANITIS, D.; TILLMANN, H.L.; LANFERMANN, H.; WEISSENBORN, K. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. **Gut**, v. 60, no. 3, p. 370-377, mar. 2011.

BORNSTEIN, R.A.; NASRALLAH, H.A.; PARA, M.F.; WHITACRE, C.C.; ROSENBERGER, P.; FASS, R.J. Neuropsychological performance in symptomatic and asymptomatic HIV infection. **AIDS**, v.7, p.519-24, 1993.

BRUCKI, S.M.D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P.H.F.; OKAMOTO, I.H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de neuropsiquiatria**, v. 61, no. 3-B, p. 777-81, 2003.

BRUCKI, S.M.D.; MALHEIROS, F.M.S.; OKAMOTO, H.I.; BERTOLUCCI, F.H.P. Dados normativos para o teste da fluência verbal categoria de animais em nosso meio. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 55, no. 1, p. 56-61, 1997.

BÜRCEL, B.; FRIESLAND, M.; KOCH, A.; MANNS, M., WEDEMEYER, H.; WEISSENBORN, K.; SCHULTZ-SCHAEFFER, W.J.; PIETSCHMANN, T.; STEINMANN, E.; CIESEK, S. Hepatitis C virus enters human peripheral neuroblastoma cells – evidence for extra-hepatic cells sustaining hepatitis C virus penetration. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 18, no. 8, p 562-570, aug. 2011.

CAVALCANTE, K.R.; MALHEIROS, S.M.F.; OKAMOTO, I.H., BERTOLUCCI, P.H.F. Evaluation of the performance of normal elderly in a limb praxis protocol: influence of age, gender and education. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v.15, no. 4, p.618-22, 2009.

CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W.; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. **Science**, v.244, p. 359-362, apr. 1989.

CRAXI, A.; LAFFI, G.; ZIGNEGO A.L. Hepatitis C Virus (HCV) infection: a systemic disease. **Molecular Aspects of Medicine**, no. 29, p. 85-95, 2008.

CRIVELLATO, E.; RIBATTI, D. Soul, mind, brain: Greek philosophy and the birth of neuroscience. **Brain Research Bulletin**, v. 71, p. 327-336, 2007.

CONN, H.O. Trailmaking and number connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. **Digestive Diseases**, v. 22, no. 6, p. 541-550, 1977.

CUNHA, J.A. **Manual da versão em português das Escalas de Beck**. 1ª ed. São Paulo, 2001.

DIHMAN, R.K.; CHAWLA, Y.K. Minimal encephalopathy: time to recognize and treat. **Tropical Gastroenterology**. v.29, no. 1, p. 6-12, jan-mar, 2008.

DINIZ, L.F.M.; CRUZ, M.F.; TORRES, V.; COSENZA, R.M. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: Normas para uma população brasileira. **Revista Brasileira de Neurologia** v.36, no. 3, p. 79-83, 2000.

DODRILL, C.B. A neuropsychological battery for epilepsy. **Epilepsia**, v.19, no. 6, p. 611-23, 1978.

DWIGHT, M.M.; KOWDLEY, K.V; RUSSO, J.E; CIECHANOWSKI, P.S; LARSON, A.M; KATON, W.J. Depression, fatigue and functional disability in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Psychosomatic Research**. v. 49, no. 5, p. 311-317, nov. 2000.

FARAG, N.H., RASHEG, H.A.; HASSAN, M.; DARWEESH, A.; SHEHATA, M., HASSANEIN, T. MILLS, P.J. Hepatitis C infection, cognition, and inflammation in an Egyptian sample. **Journal of medical virology**, vol. 83, p. 261-266, 2011.

FERREIRA, C.T.; SILVEIRA, T.R. Hepatites Virais: Aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, no. 4, p. 474-87, 2004.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, p. 189-98, 1975.

FONTANA, R.J.; BIELIAUSKAS, BACK-MADRUGA, C.; LINDSAY, K.L.; KRONFOL, Z.; LOK, A.S.; PADMANABHAN, L.; HALT-C TRIAL GROUP. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. **Journal of Hepatology**, v. 43, p. 614-622, 2005.

FORTON, M.D.; HAMILTON, G.; ALLSOP, J.M.; GROVER, V.P.; WESNES, K.; SULLIVAN, C.O., THOMAS, H.C., ROBINSON, S.D.T. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. **Journal of Hepatology**, v. 49, p.316-22, 2008.

FORTON, M.D.; ROBINSON, S.D.T.; THOMAS, H.C. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, no. 4, p. 333-38, 2006.

FORTON, D.M.; ALLSOP, J.M.; COX, I.J., HAMILTON, G.; WESNES, K.; THOMAS, H.C.; TAYLOR-ROBINSON, S.D. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection. **AIDS**, v. 19, suppl. 3, p. S53-s63, 2005.

FORTON, M.D.; THOMAS, H.C.; MURPHY, C.A.; ALLSOP, J.M., FOSTER, G.R.; MAIN, J.; WESNES, K.A.; ROBINSON, S.D.T. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. **HEPATOLOGY**, v. 35, no. 2, p. 433-39, feb., 2002.

FORTON, M.D.; ALLSOP, J.M.; MAIN, J.; FOSTER, G.R.; THOMAS, H.C.; TAYLOR-ROBINSON, S.D. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus; **The Lancet**, v. 358, p. 38-39, july 7, 2001.

FUENTES, D; DINIZ, L.F; CAMARGO, G.H.P; COSENZA, R.M. **Neuropsicologia teoria e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

FUJIKAWA, C.S.; COSTA, M.F.L.; UCHÔA, E.; BARRETO, S.M.; SHULMAN, K. A population based study on the intra and inter-rater reliability of the clock drawing test in Brazil: the Bambuí health and ageing study. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 18, no. 5, p. 450-56, 2003.

FUZIKAWA, C.S.; UCHÔA, E.; COSTA, M.F.L. Teste do relógio: uma revisão da literatura sobre este teste para rastreamento de déficit cognitivo. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 52, n° 3, p. 223-35, 2003.

GALOSI, A.; GUARISCO, R.; PUOTI, C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 16, no. 1, p. 65-73, mar. 2007.

GIESEN, H.J.V.; HEINTGES, T.; ABBASI-BOROUDJENI, N.; KÜCÜKKÖYLÜ, S.; KÖLLER, H.; HASLINGER, B.A.; OETTE, M.; ARENDT, G. Psychomotor slowing in Hepatitis C and HIV infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, V. 35, NO. 2, P. 131-137, feb., 2004.

GOLDMAN, L; AUSIELLO, D. **Cecil medicine**. 23. Ed. Philadelphia, EUA. Saunders, 2008.

HEATON, R.K.; GRANT, I.; BUTTERS, N.; WHITE, D.A.; KIRSON, D.; ATKINSON, J.H. The HNRC - neuropsychology of HIV infection at different disease stages. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 1, no. 3, p. 231-51, 1995.

HILSABECK, R.C.; ANSTEAD, G.M.; WEEB, A.L.; HOYUMPA, A.; INGMUNDSON, P.; HOLLIDAY, S.; ZHANG, Q.; CASAS, A.M.; JOVEL, M.; STERN, S.L. Cognitive efficiency is associated with endogenous cytokine levels in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Neuroimmunology**, v. 221, p. 53-61, 2010.

HILSABECK, R.C.; CASTELLON, S.A.; HINKIN, C.H. Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus. **Clinical Infectious Disease**, v. 41, p. S38-44, 2005.

HILSABECK, R.C.; HASSENEIN, T.I.; CARLSON, M.D.; ZIEGLER, E.A.; PERRY, W. Cognitive function and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 9, p. 847-54, 2003.

HILSABECK, R.C.; PERRY, W.; HASSANEIN, T.I. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 35, no. 2, p. 440-46, 2002.

HINKIN, C.; CASTELLON, S.A.; LEVINE, A.J.; BARCLAY, T.R.; SINGER, E.J. Neurocognition in individuals co-infected with HIV and hepatitis C. **Journal of Addictive Diseases**, v. 27, no. 2, p. 11-17, 2008.

HOLTZHEIMER, P.E; VEITENGRUBER, J; WANG, C.C; KROWS, M; THEIDE, H; WALD, A; ROY-BYRNE, P. Utility of the Beck Depression Inventory to screen for and track depression in injection drug users seeking hepatitis C treatment. **General Hospital Psychiatry**. v. 32, no. 4, p. 426-432, jul-aug, 2010.

HOUGHTON, M. Discovery of hepatitis C virus. **Liver International**, v. 29 (s1), p. 82-88, 2009.

HUCKANS, M.; SEELYE, A.; PARCEL, T.; MULL, L.; WOODHOUSE, J.; BJORNSON, D.; FULLER, B.E., LOFTIS, J.M.; MORASCO, B.J.; SASAKI, A.W.; STORZBACH, D.; HAUSER, P. The cognitive effect of hepatitis C in the presence and absence of a history of substance use disorder. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v.15, p. 69-82, 2009.

JACOBSON, I.M.; CACOUB, P.; DAL MASO, L.; HARRISON, S.A., YOUNOSSI, Z.M. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 8, no. 12, p. 1017-1029, dec. 2010.

JAMUS, D.R.; MÄDER, M.J. A figura complexa de Rey e seu papel na avaliação neuropsicológica, **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 11, no. 4, p. 193-198, 2005.

JOHNSON, M.E; FISHER, D.G; FENAUGHTY, A; THENO, S.A. Hepatitis C virus and depression in drug users. **The American Journal of Gastroenterology**. v. 93, no. 5, p. 785-789, may, 1998.

JUNIOR, R.G.S.; FAKHOURI, R.; NASCIMENTO, T.V.B.; SANTOS, I.M., BARBOSA, L.M.M. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients. **The Brazilian Journal of Infectious Disease**, v. 12, no. 1, p. 15-19, feb. 2008.

KARAIVAZOGLU, K.; ASSIMAKOPOULOS, K; THOMOPOULOS, K.; THEOCHARIS, G.; MESSINIS, L.; SAKELLAROPOULOS, G.; LABROPOULOU-KARATZA, C. Neuropsychological function in Greek patients with chronic hepatitis C. **Liver International**, p. 798-805, 2007.

KRAMER, L., HOFER, H.; BAUER, E.; FUNK, G.; FORMANN, E.; MUNDA, P.S.; FERENCI, P. Relative impact of fatigue and subclinical cognitive brain dysfunction on health related quality of life in chronic hepatitis C infection. **AIDS [S.3]**, v. 19, p. S85-92, 2005.



KRAMER, L.; BAUER, E.; FUNK, G.; HOFER, H.; JASSNER, W.; STEINDL-MUNDA, P.; WRBA, F.; MADL, C.; GANGL.; FERENCI, P. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. **Journal of Hepatology**, v. 37, p. 349-354, 2002.

KRIKORIAN, R.; BARTOK, J.; GLAY, N. Tower of London procedure: a standard method and developmental data. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 16, no. 6, p. 840-50, 1994.

LASKUS, T; RADKWOSKI, M; BEDNARSKA, A; WILKINSON, J; ADAIR, D; NOWICKI, M; NIKOLOPOULOU, G.B; VARGAS, H; RAKELA, J. **Journal of Virology**, v. 76, no. 19, p. 10064-10068, oct. 2002.

LAUER, G.M.; WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 345, no. 1, p. 41-52, july 5, 2001.

LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. **Clinical Microbiology and infection**, v. 17, no. 2, p. 107-115, feb. 2011.

LETENDRE, S.; PAULINO, A.D., ROCKENSTEIN, E.; ADAME, A.; CREWS, L.; CHERNER, M.; HEATON, R.; ELLIS, R.; EVERALL, I.P.; GRANT, I.; MASLIAH, E. and the HIV neurobehavioral Research Center Group. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brain of patients infected with HIV. **Journal Infectious Disease**, v.1, p. 361-70, 2007.

LEZAK, M.D.; HOWIESON, D.B.; LORING, D.W. **Neuropsychological assessment**, 4<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2004.

LIN, Z.H.; XIN, Y.N.; DONG, Q.J.; WANG, Q.; JIANG, X.J.; ZHAN, S.H.; SUN, Y.; XUAN, S.Y. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an update meta-analysis. **Hepatology**, v. 53, no. 3, p. 276-236, mar. 2011.

LIM, J.K. Natural history of hepatitis C infection: a concise review. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 74, p. 229-237, 2001.

LOWRY, D.; COUGHLAN, B.; McCARTHY, O.; CROWE, J. Investigating health-related quality of life, mood and neuropsychological test performance in a homogeneous cohort of Irish female hepatitis C patients. **Journal of Viral Hepatitis**, no. 17, p. 352-359, 2010.

MAGGI, F; GIORGI, M; FORNAI, C; MORRICA, A; VATTERONI, M.L; PISTELLO, M; SICILIANO, G; NUCCORINI, A; BENDINELLI, M. Detection and Quasispecies analysis of hepatitis C virus in the cerebrospinal fluid of infected patients. **Journal of Neurovirology**. V. 5, no. 3, p. 319-323, jun. 1999.

MAHESHWARI, A.; RAY, S.; THULUVATH, P. Acute hepatitis C. **The Lancet**, v. 372, p. 321-332, july, 2008.

MANSUR, L.L.; RADANOVIC, M.; ARAÚJO, G.C.; TAQUEMORI, L.Y.; GRECO, L.L. Teste da nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**, v.18, no. 1, p. 13-20, 2006.

MARTINS, T.; NARCISO-SCHIAVON, J.L.; SCHIAVON, L.L. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, no. 1, p. 105-110, 2011.

MARAZATTI, D; CONSOLI, G; PICCHETTI, M; CARLINI, M; FARAVELLI, L. Cognitive impairment in major depression. **European Journal of Pharmacology**. v. 626, no. 1, p. 83-86, jan, 2010.

McANDREWS, M.P.; FARCNIK, K.; DAMYANOVICH, A.; MRKONJIC, M.; JONES, S.; HEATHCOTE, E.J. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in absence of correlated risk factors. **Hepatology**, v. 41, no. 4, p. 801-808, apr., 2005.

McDONALD, C.R; DELIS, D.C; KRAMER, J.H; TECOMA, E.S; IRAGUI, V.J. A componential analysis of proverb interpretation in patients with frontal lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy: relationship with disease-related factors. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 22, p.480-496, 2008.

MEDEIROS, D.B.A.; NUNES, M.R.T.; VASCONCELOS, P.F.C.; CHANG, G.J.J.; KUNO, G. Complete genome characterization of Rocio virus (flaviviridae), a Brazilian flavivirus isolated from a fatal case of encephalitis during an epidemic in São Paulo state. **Journal of General Virology**, v. 88, p. 2237-2246, 2007.

MEYERS, J.E.; BAYLESS, J.D.; MEYERS, K.R. Rey complex figure: memory errors patterns and functional abilities. **Applied Neuropsychology**, v.3. p. 89-92, 1996.

MILLER, E.N.; SELNES, O.A.; MCARTHUR, J.C.; SATZ, P.; BECKER, J.T.; COHEN, B.A. Neuropsychological performance in HIV-1 infected homosexual men: the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). **Neurology**, v. 40, p. 197-203, 1990.

MONTGOMEY, J.Y; BAJAJ, J.S. Advances in the evolution and management of minimal hepatic encephalopathy. **Current Gastroenterology Reports**. v. 13, no. 1, feb, 2011.

MORGELLO, S. The nervous system and hepatitis C virus. **Seminars in liver disease**, v. 25, n° 1, p. 118-21, 2005.

MOSS, H.B; TARTER, R.E; YAO, J.K; VAN THIEL, D.H. Subclinical hepatic encephalopathy: relationship between neuropsychological deficits and standard laboratory tests assessing status. **Archives of Clinical Neuropsychology**. v. 7, no. 5, p.419-429, oct, 1992.

MURROUGH, J.W; LACOVIELLO, B; NEUMEISTER, A; CHARNEY, D.S; LOSIFESCU, D.V. Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies. **Neurobiology of learning and memory**. v. 16, jun, 2011.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. National Institute of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, no. 5, p. S3-S20, suppl, nov., 2002.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C.M.C.; DAMASCENO, B.P.; BRUCKI, S.M.D.; ANGHINAH, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil – Avaliação cognitiva e funcional – Recomendações do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da academia brasileira de neurologia. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n° 3-A, p. 720-27, 2005.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; HERRERA, E.; SELLITTO, C.S,P.; FICHMAN, C.H.; CARTHERY, T.M.; TAKADA, T.L.; LIMA, P.E. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long term memory. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v.10, p. 634-38, 2004.

NITRINI, R.; LEFEVRE, H.B.; MATHIAS, C.S.; CARMELLI, P.; CARILHO, M.E.; SAUAIA, N.; MASSAD, E.; TAKIGUTI, C.; SILVA, O.I.; SELLITO, P.S.; MAGILA, C.M.; SCAFF, M. Testes Neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v.52, n° 4, p. 457-65,1994.

OSLER, W. **The Evolution of Modern Medicine**. Yale University, 1913.

PANTIGA, C; RODRIGO, L.R; CUESTA, M; LOPEZ, L; ARIAS, J.L. Cognitive deficits in patients with hepatic cirrhosis and in liver transplant recipients. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience**. v. 15, no. 1, p. 84-89, 2003.

PARSONS , T.D.; TUCKER, K.A.; HALL, C.D.; ROBERTSON, W.T.; ERON, J.J.; FRIED, M.W.; ROBERTSON, K.R. Neurocognitive functioning and HAART in HIV and hepatitis C virus co-infection. **AIDS**, v. 20, no. 12, p.1591-95, 2006.

PAWELCZYK, T; PAWELCZYK, A; BIALKOWSKA, J; JABLKOWSKI, M; STRZELECKI, D; DWORNIAK, D; RABE-JABLONSKA, J. Attention abnormalities in patients with chronic hepatitis C after pegylated interferon alpha and ribavirin treatment. **Polski Merkuriusz Lekarski**. v. 25, no. 147, p. 226-229, sep. 2008.

PERRY, W.; HILSABECK, R.C; HASSANEIN, T.I. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. **Digestive Disease and Sciences Journal**, v. 53, p. 307-21, 2008.

PERRY, W.; CARLSON, M.D.; BARAKAT, F.; HILSABECK, R.C.; SCHIEHSER, D.M.; MATHEUS, C.; HASSENEIN, T.I. Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV. **AIDS [S.3]**, v. 19, p. S.79-84, 2005.

POYNARD, T.; YUEN, M.F.; RATZIU, V.; LAI, C.L. Viral Hepatitis C. **The Lancet**, v. 362, p. 2095-2100, dec. 20/27, 2003.

QUARANTINI, L.C.; SCIPPA, A.M.; NEVES, B.S.; POWELL, V.P.; ABREU, K.C.; MOURA, I.; CRANE, J.; SAMPAIO, A.S.; NETTO, R.L.; OLIVEIRA, I.R.; PARANÁ, R.; BRESSAN, R.A.; LACERDA, A.L.T. A neuropsychological study comparing patients infected with HCV and HBV without psychiatric comorbidities. **Journal of Medical Virology**, v. 81, p.1184-88, 2009.

RADKOWSKI, M; WILKINSON, J; NOWICKI, M; ADAIR, D; VARGAS, H; INQUI, C; RAKELA, J; LASKUS, T. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. **Journal of Virology**. v. 76, no. 2, jan, 2002.

RAMIN, S.L.; TAGNOLA, W.A.; SPOTTI, A.R. Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. **São Paulo Medical Journal – Revista Paulista de Medicina**, v. 121, no. 6, p. 254-259, 2003.

RICHARDSON, J.L.; NOWICKI, M.; DANLEY, K.; MARTIN, E.M.; COHEN, M.H., GONZALEZ, R.; VASSILEVA., J; LEVINE, A.M. Neuropsychological functioning in a cohort of HIV and hepatitis C virus – infected women. **AIDS**, v. 19, no. 15, p. 1659-67, 2005.

RICHARDSON, J.L.; MARTIN, E.M.; JIMENEZ, N.; DANLEY, K.; COHEN, M.; CARSON, V.L. Neuropsychological functioning in a cohort of HIV infected women: importance of antiretroviral therapy. **Journal of the international Neuropsychological Society**, v. 8, p. 781-793, 2002.

RICHTER, P; WERNER, J; HEERLEIN, A; KRAUS, A; SAUER, H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. **Psychopathology**. v. 31, no. 3, p. 160-168, 1998.

RYAN, E.L.; MORGELLO, S.; ISAACS, K. Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV. **Neurology** v. 62, p. 957-62, 2004.

ROSEN, W.G.; MOHS, R.C.; DAVIS, K.L. **American Journal of Psychiatry** v.141, no. 11, p.1356-64, 1984.

SEEFF, L.B. The History of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). **Liver International**, v. 29 (s1), p 89-90, 2009.

SÈNE, D.; LIMAL, N.; CACOUB, P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. **Metabolic Brain Disease**, v. 19, no. 3/4, p. 357-381, dec., 2004.

SILVA, M.T.T; MATTOS, P; ALFANO, A; ARAÚJO, A.Q-C. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Pshychiatric**. v. 74, p. 1085-1089, 2003.

SHULMAN, K.L. Clock-drawing: is it ideal cognitive screening test?. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 15, no. 6, p. 548-561, jun., 2000.

SOLIS, F.O.; ARDILA, A.; ROSSELLI, M. NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 5, p. 413-33, 1999.

SOLOMON, T. Flavivirus encephalitis. **New England Journal of Medicine**, v. 351, p. 370-378, july, 2004.

SOUZA, R.O.; IGNÁCIO, F.A.; CUNHA, F.C.R.; OLIVEIRA, G.D.; MOLL, J. Contribuição à neuropsicologia do comportamento executivo. Torre de Londres e Teste de Wisconsin em indivíduos normais. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 59, no. 3-A, p. 526-31, 2001.

SOOGOOR, M.; LYNN, H.S.; DONFIELS, S.M.; GOMPERTS, E.; BELL, T.S.; DAAR, E.S. Hepatitis C virus infection and neurocognitive function. **Neurology**, no. 67, p. 1482-1485, oct., 2006.

SQUIRE, L.R. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 82, p. 171-177, 2004.

SQUIRE, L.R.; ZOLA-MORGAN, S. The medial temporal lobe memory system. **Science**, v. 253, p. 1380-1386, sep. 2011.

SQUIRE, L.R.; ZOLA-MORGAN, S. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 93, p. 13515-13522, nov. 1996.

STRUB, R.L.; BLACK, F.W. **The Mental Status Examination in Neurology**. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2000.

THEIN, H.H.; YI, Q.; DORE, G.J.; MURRAY, D.K. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. **Hepatology**, v. 48, no. 2, p. 418-431, aug., 2008.

THEIN, H.H.; MARUFF, P.; KALDOR, J.M.; KOOREY, D.J.; BREW, B.J.; DORE, G.J. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. **HIV medicine**, no. 8, p. 520-528, 2007.

THEIN, H.H.; MARUFF, P.; KALDOR, J.M.; KOOREY, D.J.; BREW, B.J.; DORE, G.J. Cognitive function, mood and health-related quality of life in hepatitis C virus (HCV)-monoinfected and HIV/HCV-coinfected individuals commencing HCV treatment. **HIV medicine**, no. 8, p. 192-202, 2007.

THOMPSON, R.F.; KIM, J.J. Memory systems in the brain and localization of a memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, p. 13438-13444, nov. 1996.

USNER, D.W; DONFIELD, S.M; SIROIS, P.A; GOMPERTS, E.D; BALE, J.F; MITCHELL, W.G. Hemophilia morbidity, cognitive functioning, and academic achievement. **The journal of Pediatrics**. v. 133, no. 6, p. 782-787, dec, 1998.

VARGAS, H.E; LASKUS, T; RADKOWSKI, M; WILKINSON, J; BALAN, V; DOUGLAS, D.D; HARRISON, M.E; MULLIGAN, D.C; OLDEN, K; ADAIR, D; RAKELA, J. Detection of hepatitis C virus sequence in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation. **Liver Transplantation**. v. 8, no. 11, nov, p. 1014-1019, 2002.

WAI, C.T.; GREENSON J.K.; FONTANA, R.J.; KALBFLEISCH, J.D.; MARRERO, J.A.; CONJEEVARAN, H.S.; LOK, A.S.F. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 38, no. 2, p. 518-526, aug., 2003.

WEISSENBORN, K.; ENNEN, J.C.; BOKEMEYER, M.; AHL, B.; WURSTER, U., TILLMANN, H.; TREBST, C.; HECKER, H.; BERDING, G. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. **Gut**, v. 55, p. 1624-1630, 2006.

WEISSENBORN, K.; BOKEMEYER, M.; KRAUSE, J.; ENNEN, J.; AHL, B. Neurological and Neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. **AIDS [S.3]**, vol. 19, p. S93-98, 2005.

WEISSENBORN, K.; KRAUSE, J.; BOKEMEYER, M.; HECKER, H.; SCHÜLER, A.; ENNEN, J.C.; AHL, B.; MANN, M.P.; BÖKER, K.W. Hepatitis C virus infection affects the brain – evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. **Journal of Hepatology**, v. 41, p. 845-851, 2004

WECHSLER, D. **Escala de Inteligência Wechsler para Adulto**. 3ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WILKINSON, J.; RADKOWSKI, M.; ESCHBACHER, J.M.; LASKUS, T. Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection. **Gut**, v. 59, p. 1394-1400, 2010.

WILKINSON, J.; RADKOWSKI, M.; LASKUS, T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. **Journal of Virology**, v. 83, no. 3, p. 1312-1319, feb., 2010.

WILLINGHAN, D. B. Systems of memory in the human brain. *Neuron*, v. 18, p. 5-8, jan. 1997

WHITLEY, J.R.; GRANN, J.W. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *The Lancet*, v. 359, p. 507-513, feb., 2002.

VIRGIL, O.; POSADA, C.; WOODS, S.P.; ATKINSON, J.H.; HEATON, R.K.; PERRY, W.; HASSANEIN, T.I.; GRANT, I.; LETENDRE, S.L.; HNRC GROUP. Impairments in fine-motor coordination and speed of information processing predict declines in everyday functioning in hepatitis C infection. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 30, no. 7, p. 805-815, oct., 2008.

ZEEGEN, R.; DRINKWATER, J.E.; DAWSON, A.M. Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. **British Medical Journal**, v. 2, p. 633-636, 1970.

ZIGNEGO, A.L.; CRAXI, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. **Clinics in Liver Disease**, v. 12, p. 611-636, 2008.

ZIGNEGO, A.L.; FERRI, C.; PILERI, S.A.; CAINI, P.; BIANCHI, F.B. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. **Digestive and Liver Disease**, no. 39, p. 2-17, 2007.

ZIGNEGO, A.L.; BRÈCHOT, C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. **Journal of Hepatology**, no. 31, p. 369-376, 1999.





**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE A - Dados Demográficos**

Nome:

Prontuário:

Idade:

Data de Nascimento:

Anos de estudo:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

CEP:

Telefones:

Comorbidades:

( ) HAS ( ) DM ( ) ICC ( ) DPOC ( ) HTLV I/II

( ) TSH

( ) Consumo de álcool \_\_\_\_\_ (quantificar)

( ) Tabagismo: \_\_\_\_\_ maços/ano.

( ) Drogas ilícitas: \_\_\_\_\_ (Quais)

Depressão                       outros: \_\_\_\_\_

**Critérios de Exclusão:**

Co-infecção HBV/ HCV               HIV               AVC

Doenças Neurodegenerativas     TCE               Benzodiazepínicos.

Consumo de substância sedativa nas 24 horas que precederam a avaliação.

Inventário de Beck > 11 pontos     APRI > 1,0

Child-Pugh A,B ou C                       F3 ou F4 biópsia hepática (Metavir)

**HCV + ( )**

**HBV + ( )**

**Grupo controle ( )**

**Medicação em uso:** \_\_\_\_\_

Apenas se relevante

**Caso HCV + ou HBV+:**

1- Realizada Biópsia:  sim     não.

Classificação METAVIR: \_\_\_\_\_

2- Uso de Inteferon alfa previamente  sim     não.

3- Última dose(mês/ano): \_\_\_\_\_

3- Carga viral: \_\_\_\_\_

4- Genótipo: \_\_\_\_\_

5- AST: \_\_\_\_\_

6- ALT: \_\_\_\_\_

Perguntar : “ No seu dia-a-dia o senhor(a) tem notado dificuldade em realizar tarefas cotidianas?”

Caso sim , argumentar a causa e anotar

---

Perguntar se existe :

( ) dificuldade de lembrar das coisas    ( ) sente-se disperso/distaibilidade

( ) redução da velocidade de raciocínio

( ) dificuldade em dirigir    ( ) dificuldade em realizar duas tarefas ao mesmo tempo

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE B - Inventário de Depressão de Beck**

- 1)
  - 0 Não me sinto triste
  - 1 Eu me sinto triste
  - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto
  - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar
- 2)
  - 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro
  - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro
  - 2 Acho que nada tenho a esperar
  - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar
- 3)
  - 0 Não me sinto um fracasso
  - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum
  - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos
  - 3 Acho que como pessoa, sou um completo fracasso
- 4)
  - 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes
  - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes
  - 2 Não encontro um prazer real em mais nada
  - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo
- 5)
  - 0 Não me sinto especialmente culpado
  - 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo
  - 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo
  - 3 Eu me sinto sempre culpado
- 6)
  - 0 Não acho que esteja sendo punido
  - 1 Acho que posso ser punido
  - 2 Creio que vou ser punido
  - 3 Acho que estou sendo punido
- 7)
  - 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo
  - 1 Estou decepcionado comigo mesmo
  - 2 Estou enojado de mim
  - 3 Eu me odeio

- 8)
- 0 Não me sinto de qualquer modo pior do que os outros
  - 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros
  - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas
  - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
- 9)
- 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar
  - 1 Tenho idéias de matar, mas não executaria
  - 2 Gostaria de me matar
  - 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
- 10)
- 0 Não choro mais do que o habitual
  - 1 Choro agora mais do que costumava
  - 2 Agora, choro o tempo todo
  - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que eu queira
- 11)
- 0 Não fico mais irritado agora do que já fui
  - 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava
  - 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo
  - 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam a me irritar
- 12)
- 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas
  - 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar
  - 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
  - 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas
- 13)
- 0 Tomo decisões tão bem quanto antes
  - 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava
  - 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes
  - 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões
- 14)
- 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes
  - 1 Estou preocupado de estar parecendo velho ou sem atrativo
  - 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo
  - 3 Acredito que pareço feio
- 15)
- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes
  - 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa
  - 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa
  - 3 Não consigo fazer qualquer trabalho
- 16)
- 0 Consigo dormir tão bem quanto o habitual
  - 1 Não durmo tão bem quanto costumava
  - 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir
  - 3 Acordo várias horas mais cedo do que acostumava e não consigo voltar a dormir

17)

- 0 Não fico mais cansado do que o habitual
- 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava
- 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa
- 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa

18)

- 0 Meu apetite não está pior do que o habitual
- 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser
- 2 Meu apetite é muito pior agora
- 3 Absolutamente não tenho mais apetite

19)

- 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente
- 1 Perdi mais do que dois quilos e meio
- 2 Perdi mais do que cinco quilos
- 3 Perdi mais do que sete quilos

20)

- 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual
- 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estomago ou constipação
- 2 Estou muito preocupado com sintomas físicos e é difícil pensar em outra coisa
- 3 Estou tão preocupado com meus sintomas físicos que não consigo pensar em outra coisa

21)

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
- 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava
- 2 Estou muito menos interessado por sexo agora
- 3 Perdi completamente o interesse pelo sexo



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE C - Mini-Exame do Estado Mental**

**Orientação temporal (dê um ponto para cada resposta correta):**

- ( ) Que dia é hoje?
- ( ) Em que mês estamos?
- ( ) Em que ano nós estamos?
- ( ) Em que dia da semana estamos?
- ( ) Qual a hora aproximada? (considerar a variação de mais ou menos uma hora)

Total: \_\_\_\_\_

**Orientação espacial (dê um ponto para cada resposta correta):**

- ( ) Em que local nos estamos? (consultório, dormitório, sala - pergunte apontando para o chão).
- ( ) Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).
- ( ) Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.
- ( ) Em que cidade nós estamos?
- ( ) Em que Estado nós estamos?

Total: \_\_\_\_\_

**Memória Imediata(dê 1 ponto para cada palavra**

**repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros):**

Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo

Total: \_\_\_\_\_

**Cálculo(Considere 1 ponto para cada resultado correto.**

**Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir).**

subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65).

Total: \_\_\_\_\_

**Evocação das palavras:** pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir . 1 ponto para cada.

Total: \_\_\_\_\_

**Nomeação:** peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) . 1 ponto para cada.

Total \_\_\_\_\_

**Repetição:** Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: .Nem aqui, nem ali, nem lá..

Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto).

Total: \_\_\_\_\_

**Comando:** Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). Total de 3 pontos.

Total: \_\_\_\_\_

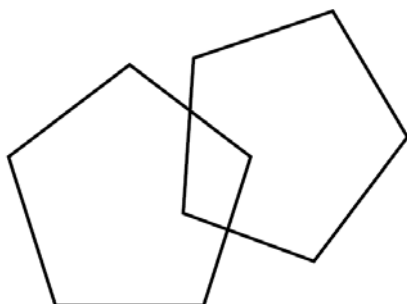
**Leitura:** mostre a frase escrita .FECHE OS OLHOS. e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado.

Total: \_\_\_\_\_

**Frase:** Peça ao indivíduo para escrever uma frase.

Total: \_\_\_\_\_

**Cópia do desenho ( 1 ponto).**



Total: \_\_\_\_\_.

Resultado Final: \_\_\_\_\_.



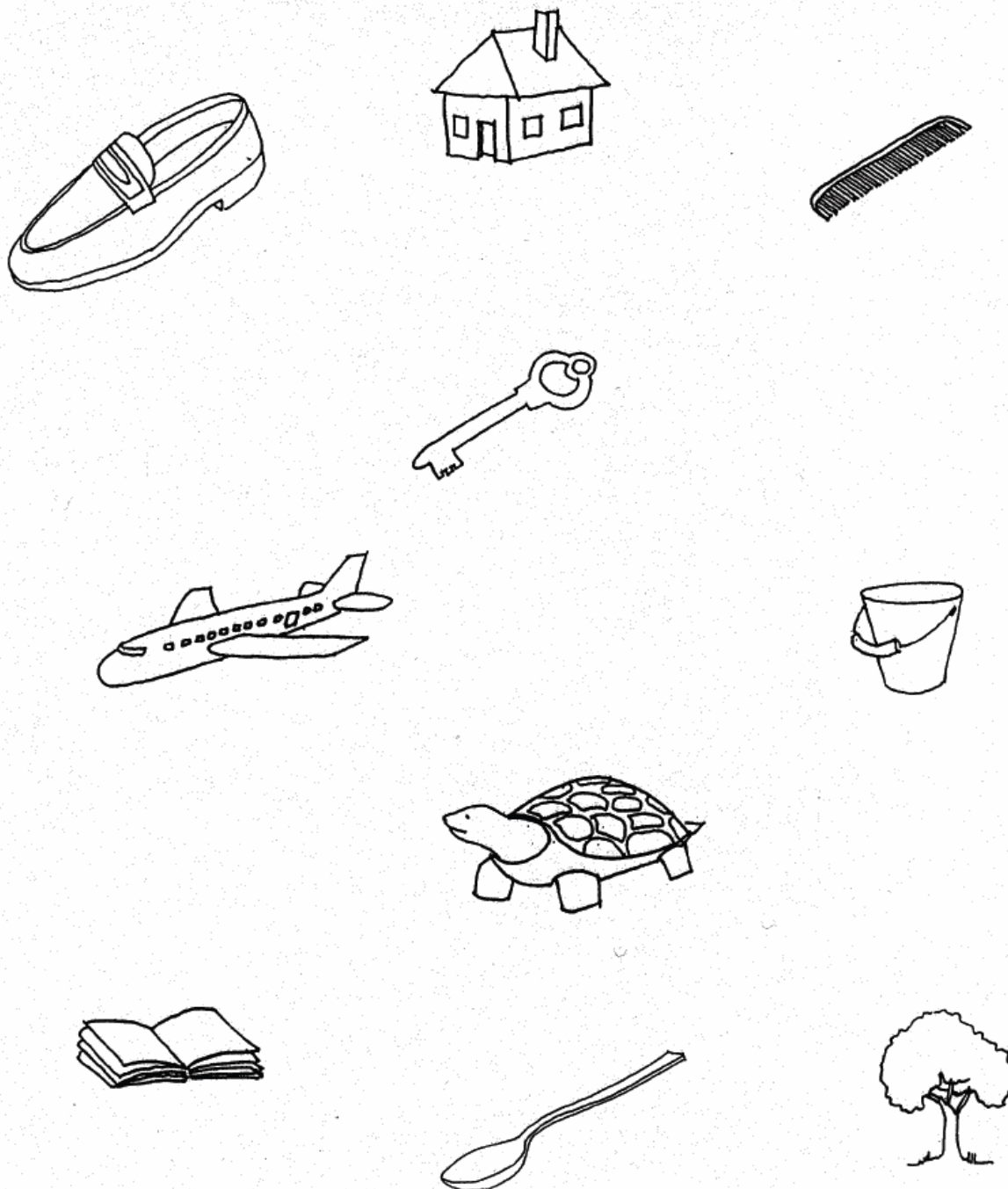


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE D - Teste do Desenho Simples**





**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**  
 Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
 Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE E - Teste Auditivo-Verbal de Rey**

LISTA A	1	2	3	4	5	LISTA B	1	LISTA A	6	7
TAMBOR						ESCRIVANINHA		TAMBOR		
CORTINA						GUARDA		CORTINA		
SINO						PÁSSARO		SINO		
CAFÉ						SAPATO		CAFÉ		
ESCOLA						FOGÃO		ESCOLA		
PAI						MONTANHA		PAI		
LUA						VIDRO		LUA		
JARDIM						TOALHA		JARDIM		
CHAPÉU						NUVEM		CHAPÉU		
FAZENDEIRO						BARCO		FAZENDEIRO		
NARIZ						OVELHA		NARIZ		
PERU						ARMA		PERU		
COR						LÁPIS		COR		
CASA						IGREJA		CASA		
RIO						PEIXE		RIO		
<b>PONTOS</b>										

**Sino Lar Toalha Barco Óculos**

**Janela Peixe Cortina Estola Bota**

**Chapéu Lua Flor Pai Sapato**

**Música Pino Flor Água Professor**

**Guarda Rua Carteira Cantor Forno**

**Nariz Ave Canhão Bule Ninho**

**Chuva Montanha Giz Nuvem Filho**

**Escola Café Igreja Casa Tambor**

**Papel Asa Peru Peixe Rapé**

**Lápis Rio Torno Jardim Carneiro**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE F - Teste de Extensão de Dígitos em Ordem Direta e Inversa**

**Teste de Extensão de Dígitos em Ordem Direta**

<b>Item</b>	<b>Tentativa 1</b>	<b>Tentativa 2</b>
<b>1</b>	1-7	6-3
<b>2</b>	5-8-2	6-9-4
<b>3</b>	6-4-3-9	7-2-8-6
<b>4</b>	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6
<b>5</b>	6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7
<b>6</b>	5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6
<b>7</b>	3-8-2-9-5-1-7-4	5-8-1-9-2-6-4-7
<b>8</b>	2-7-5-8-6-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8

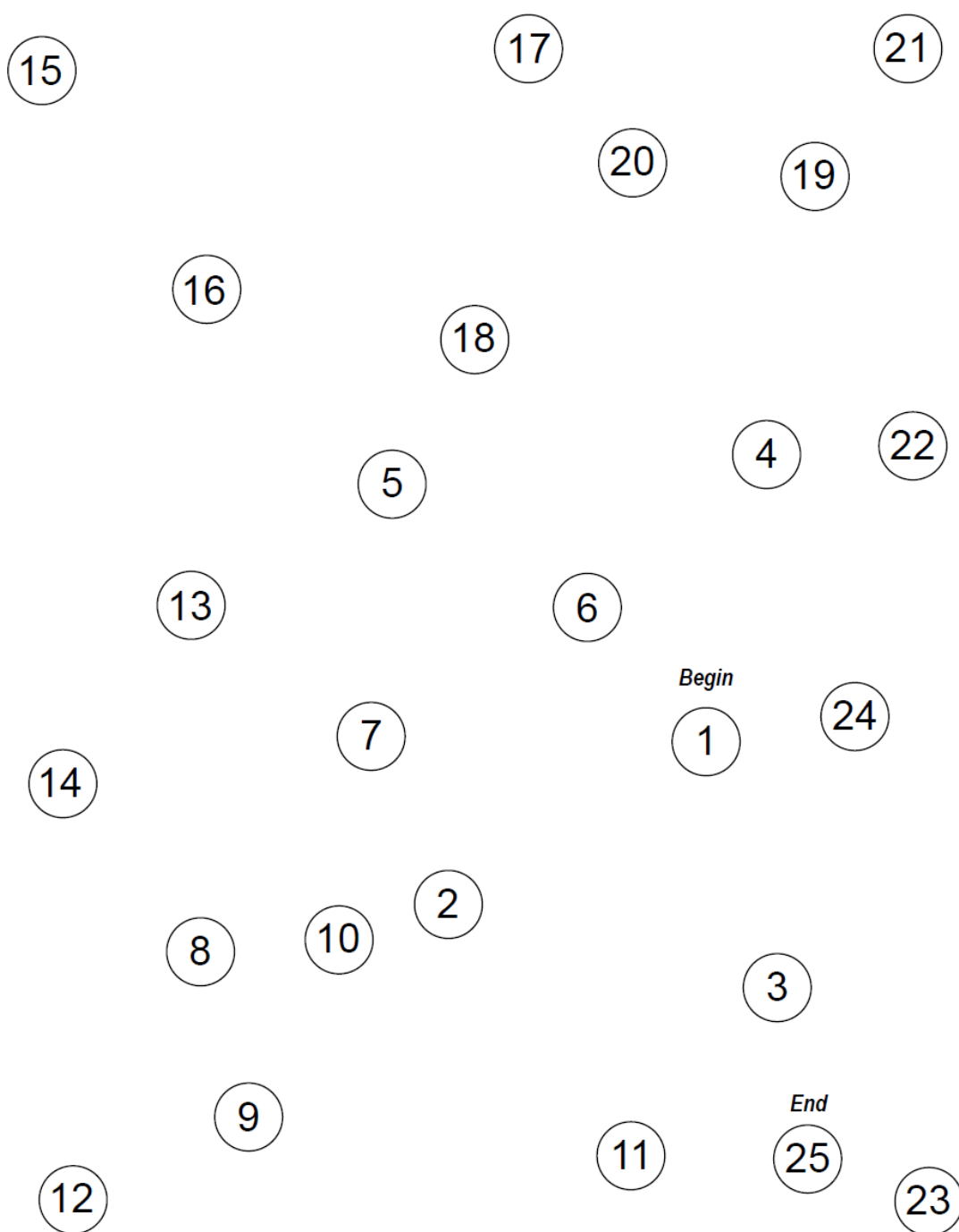
**Teste de Extensão de Dígitos em Ordem Inversa**

<b>Item</b>	<b>Tentativa 1</b>	<b>Tentativa 2</b>
<b>1</b>	2-4	5-7
<b>2</b>	4-1-5	6-2-9
<b>3</b>	3-2-7-9	4-9-6-8
<b>4</b>	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
<b>5</b>	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6
<b>6</b>	8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8
<b>7</b>	7-2-8-1-9-6-5-3	9-4-3-7-6-2-5-8



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE G - Teste de Trilhas Forma A**



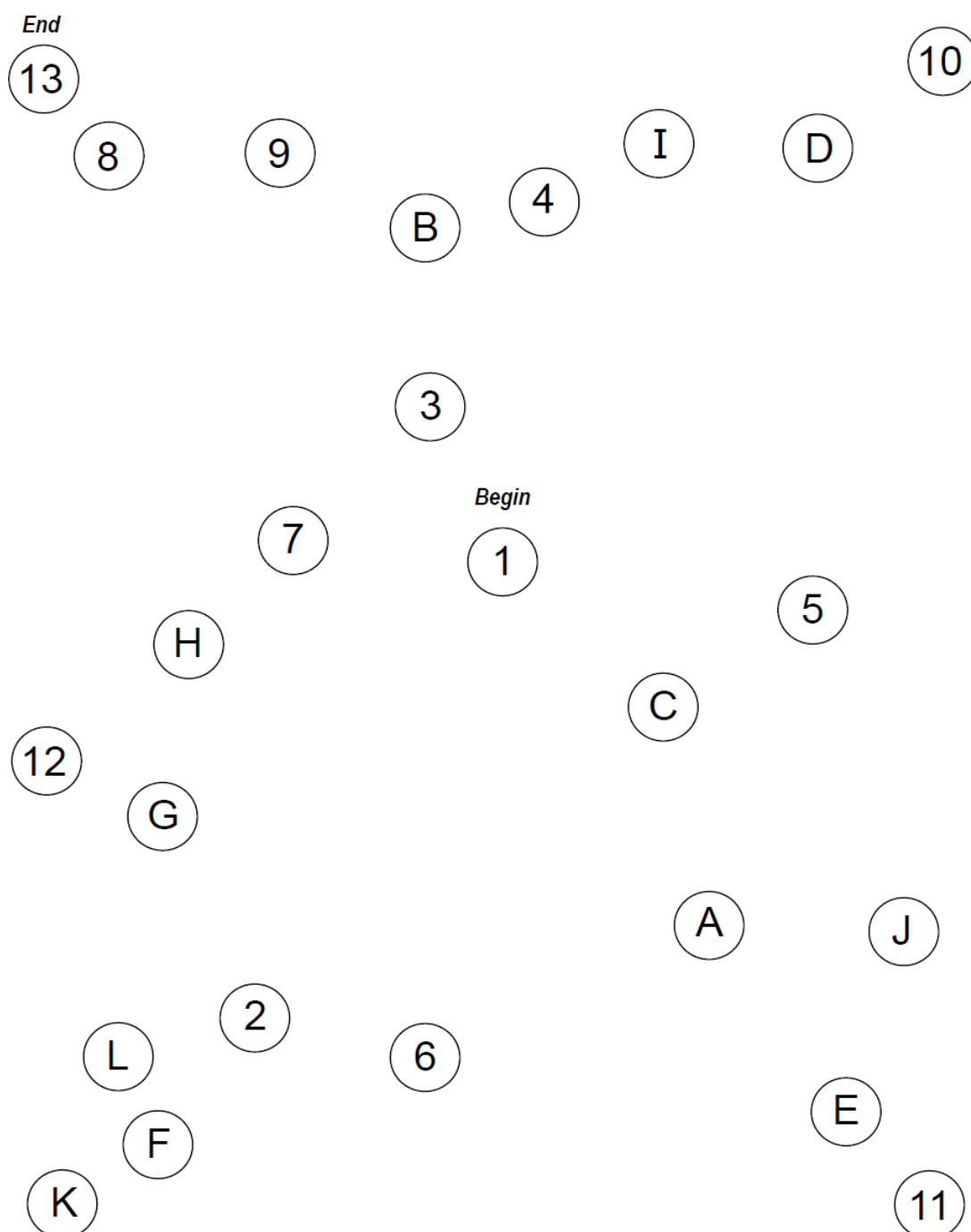


UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE H - Teste de Trilhas Forma B**





**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE I - Teste da Letra Randômica**

**L T P E A O A I C T D A L A A**  
**A N I A B F S A M R Z E O A D**  
**P A K L A U C J T O E A B A A**  
**Z Y F M U S A H E V A A R A T**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE J - Teste de Stroop Versão Dodrill**

laranja vermelho verde azul laranja vermelho azul verde laranja verde azul

laranja verde laranja verde vermelho laranja vermelho vermelho laranja vermelho laranja

verde laranja azul vermelho azul verde azul laranja verde laranja verde

laranja vermelho azul vermelho vermelho laranja vermelho azul verde laranja vermelho

azul verde vermelho laranja vermelho azul vermelho azul verde azul verde

verde azul vermelho azul vermelho laranja vermelho laranja azul vermelho laranja

azul verde vermelho verde azul verde laranja azul laranja vermelho verde

vermelho vermelho azul vermelho verde laranja verde verde verde azul laranja

verde azul azul verde vermelho azul vermelho laranja laranja azul verde

verde vermelho azul vermelho laranja laranja vermelho vermelho laranja verde vermelho

azul azul azul laranja verde laranja vermelho laranja verde laranja verde

azul laranja verde laranja azul verde vermelho laranja laranja vermelho

azul azul verde vermelho azul vermelho laranja verde laranja verde verde

azul vermelho azul verde vermelho azul laranja azul vermelho laranja azul

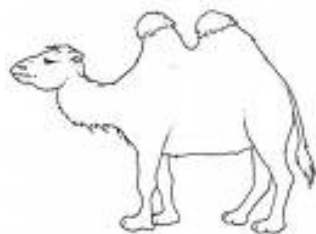
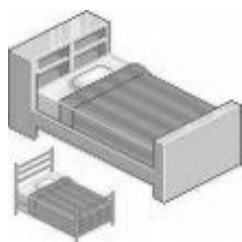
vermelho laranja vermelho verde azul laranja verde laranja azul vermelho vermelho

vermelho azul verde vermelho laranja azul verde laranja vermelho laranja azul

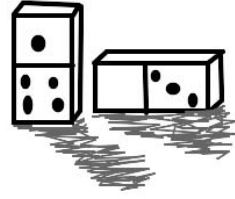
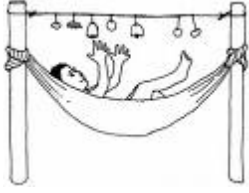


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE K - Teste de Nomeação de Boston**









**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE L - Teste de Fluência Verbal (Animais/Minuto)**

Fluência Verbal

Nome de animais:

Total: \_\_\_\_\_

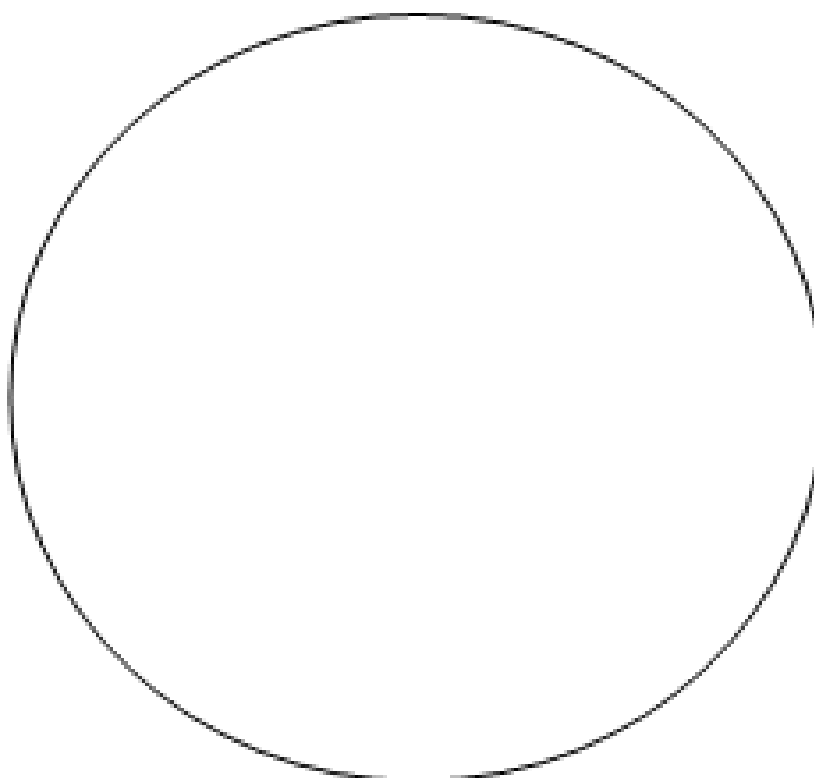


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE M - Teste do Desenho do Relógio**



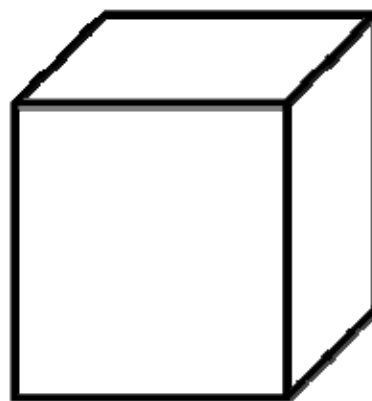
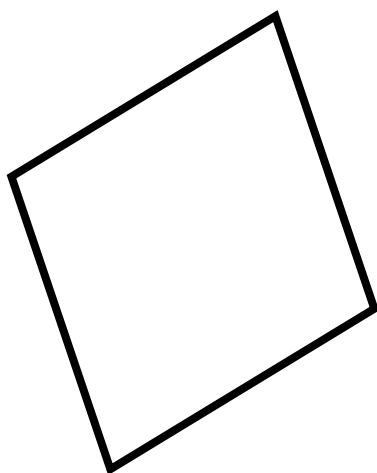
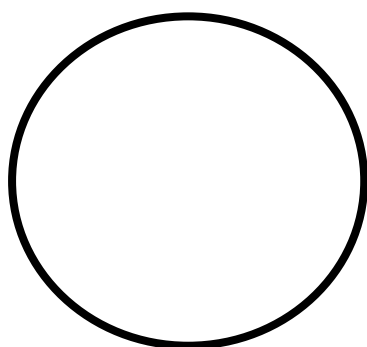


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE N - Teste da Cópia de Figuras Geométricas do Cerad**













































































































**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE O - Teste de Procura de Símbolos do Wais III**

 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
 	     <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**APÊNDICE P - Teste de Semelhanças do Wais III**

1. Em que se parecem **MEIAS** e **SAPATOS**?

2 pontos:

Peças do vestuário

Coisas que você calça

Os 2 são usados nos pés

Vestimenta para os pés

Calçados (I)

Algo para se calçar no pé

Todos os 2 se põe no pé

Todos os 2 se calça

0 pontos:

Ambos são marrons

Os 2 são usados juntos

O pé

É indispensável usar o sapato com meia

Nota: Se o examinando errar o item 1, dizer “Eles são peças do vestuário.”.

2. Em que se parecem **LARANJA** e **BANANA**?

2 pontos:

São frutas

Ambas são frutas tropicais (ou qualquer outra descrição)

Membros da família das frutas

1 ponto:

Comida

Para comer

Comestível

Você as come

Você pode comê-las cruas

Têm (casca, pele, cobertura)

Mesma cor

São amarelas

As 2 são próximas na cor

Crescem (em árvores)

Crescem em região tropical

Contêm (vitaminas, calorias)

São comidas para reposição de potássio

Você as descasca

0 pontos:

Mesmo formato

São doces

Têm suco

São suculentas (l)

Redondas

Uma é redonda e outra é longa

Uma é amarela e outra é laranja

3. Em que se parecem **AMARELO** e **VERMELHO**?

2 pontos:

São cores

Servem para colorir

0 pontos:

Tonalidade da maçã (ou coisa parecida)

Os 2 são tintas

Amadurecimento de uma fruta

Ambas têm a letra L

4. Em que se parecem **BARCO** e **AUTOMÓVEL**?

2 pontos:

São meios de (transporte, viagem)

Veículos

Meio de deslocar de um lugar para outro

Os 2 transportam pessoas

Levam você para (lugares, qualquer lugar)

Transportes

Você viaja em ambos

1 ponto:

Entra em ambos (l)

Carregam pessoas ou coisas

Têm que ser (conduzidos, dirigidos, operados)

Ambos se movem

Ambos cobrem certa distância

Eles são caros

0 pontos:

(Precisam, requerem) gasolina, combustível

O barco é para o mar e o automóvel é para a rua

Ambos têm (motores, engrenagens, rodas, assentos, volante)

Ambos são usados para lazer e recreação

5. Em que se parecem **PIANO** e **TAMBOR**?

2 pontos:

Instrumentos



Produzem sons por meio da batida

Instrumentos de percussão

Parte da família de percussão

Ambos dependem da tensão para produzir sons

São instrumentos musicais

Instrumentos para (tocar, criar, produzir) música

1 ponto:

Ambos tocam ou fazem música

Ambos são musicais (I)

São usados em (orquestras, bandas, sinfonias)

São partes de uma orquestra

Você toca com eles

Nos dão sons

Produzem sons

Ambos fazem barulho

0 pontos:

Batida

Têm ritmo

Ambos soam bem em uma banda

Meu irmão tem alguns tambores e eu toco piano

O piano é grande e o tambor é pequeno

Você toca o tambor com baquetas e o piano com as mãos

Os 2 são para cantar

Ambos têm pratos

6. Em que se parecem **CACHORRO** e **LEÃO**?

2 pontos:

Animais

Quadrúpedes

São animais peludos (ou outra descrição qualquer)

Membros do reino ou família animal

Mamíferos

Têm (pernas, pêlos, rabos, pés, dentes afiados, garras)

1 ponto:

São peludos

Eles mordem

Comem carne

Os 2 rosnam

(Caminham ou têm) quatro (pernas, patas, pés)

0 pontos:

Pertencem à mesma espécie (I)

São parecidos, perigosos, agressivos

Selvagens, ferozes

Os 2 são felinos

Os 2 pertencem à família dos cães (I)

Um leão é perigoso mas o cachorro é amigável

Os 2 são parecidos no latido (I)

O leão ruge e o cachorro late

7. Em que se parecem **CASACO** e **TERNO**?

2 pontos:

(Artigos, partes, peças) de vestuário

Vestuário

Roupas

Trajes

Acessórios de vestir

Traje a rigor

Veste-se sobre outras roupas

1 ponto:

Agasalho

Feitas de tecido (ou pano)

Mantêm você aquecido

Coberturas para o corpo

Roupas de frio

Servem para vestir

Ambos têm mangas compridas

0 pontos:

Feitas do mesmo material

Têm (botões, mangas, colarinho)

Vão por cima de algo

Você (coloca, usa)

Ambos têm forro

São protetores (I)

Todos os 2 servem para a mesma coisa (I)

Se você usar um, não precisa usar o outro

São usados por homens

8. Em que se parecem **OLHO** e **OUVIDO**?

2 pontos:

Sentidos

Usados para os sentidos

Órgãos de (sensação, percepção)

Receptores de (estímulos, informação)

Dois dos 5 órgãos sensoriais

1 ponto:

São órgãos

(Partes, traços) faciais

Partes do corpo

Anatomia

Encontrados em sua face ou cabeça

Você obtém informações por meio deles (I)

Formas de se obter informação (I)

Para comunicação

0 pontos:

Necessários para humanos

Alertam você para o perigo

Você precisa de ambos (I)

Você vê com os olhos e ouve com os ouvidos

Você tem 2 olhos e 2 ouvidos

Visão e som

Visão e audição

Você lê os lábios e os ouvidos escutam o que é dito

9. Em que se parecem **GARFO** e **COLHER**?

2 pontos:

São talheres

Utensílios que servem para comer

1 ponto:

Utensílios domésticos (I)

Servem para comer

São de metal

Têm cabos

Utensílios (I)

São usados na alimentação

0 pontos:

Ambos são longos

Garfo tem dente e colher não tem

É o casal, o homem e a mulher

10. Em que se parecem **OVO** e **SEMENTE**?

2 pontos:

São o começo da vida

Primeiros estágios da vida

Primeiros estágios do desenvolvimento

Reproduzem o que dá origem a eles

Origem de uma espécie

(Substância, estágio) embrionários

Formas de vida embrionárias

Origens embrionárias

Ambos são origens do crescimento

Criação ou início da vida

Geração de organismos vivos

Unidades embrionárias

Precursor da vida

Embrião

Fonte da vida

1 ponto:

São (embrionários, embriões)

Zigotos

Potencial de vida

Formas de vida dormentes

Meios de reprodução

Ambos são meios de procriação

Unidades (ou partes) reprodutivas

(Dão, trazem) vida (I)

Forma de nascimento

Coisas crescem de ambos

Formas de vida surgem por meio de ambos

Nascimento

(Começo, início) de algo

São produzidos dentro de algo

Produção

São produtos de algo

Produzem coisas (I)

Têm invólucros

Podem ser fertilizados

Fertilização

Potencial para o crescimento (I)

Desenvolvem-se dentro de algo maior

0 pontos:

Crescimento

Maturação

Desenvolvimento (I)

Comida

Parte da cadeia alimentar

Eles nos dão comida e nutrição

Você pode comê-los

São (redondos, ovais, circulares)

Eles têm o mesmo formato

Os 2 eclodem

Um vem do outro

O ovo vem de uma semente

Os 2 têm gema

Um ovo vem de uma galinha e uma semente vem de uma planta

11. Em que se parecem **MESA** e **CADEIRA**?

2 pontos:

São mobília

(Artigos, peças) de mobília

Móveis

1 ponto:

Conjunto para (cozinha, jantar)

São encontrados em (cozinhas, restaurantes, escritórios, salas de jantar)

Associadas às refeições

Objetos de casa

Usados quando você faz uma refeição ou estuda

São coisas que suportam ou servem de apoio a outras coisas (I)

0 pontos:

Têm (4) pernas

Objetos de (madeira, plástico, metal)

Eles vão juntos

Para conforto

Você não poderia sentar a uma mesa sem uma cadeira

Usadas para sentar

A mesa é para comer e a cadeira é para sentar

12. Em que se parecem **DEMOCRACIA** e **MONARQUIA**?

2 pontos:

(Formas, sistemas, modelos) de (governo, de governar, legislar)

Governos

Métodos de conduzir um país

Ambos são (sistemas, regimes) políticos

Ambos são sistemas seguidos por uma nação

Ambos têm lideranças que são designadas por procedimentos específicos

1 ponto:

São formas de controle

Têm a ver com liderança e governo (I)

Ambos têm hierarquias (I)

Ambos têm (líderes, legisladores)

0 pontos:

Tipos de nações

Estados de um país

Comandante da nação

Política, políticos

Têm a ver com política

Formas de política (I)

Dominação

Liberdade

(Crenças, sistemas) de vida

Ambos lutam por algo

Partidos políticos

Organizações



Grupo de leis

13. Em que se parecem **POEMA** e **ESTÁTUA**?

2 pontos:

(Trabalhos, expressões, peças) de arte

Criações artísticas

Expressões de sentimentos artísticos

1 ponto:

Métodos de expressão

Formas de expressão (l)

Criações do homem

Feitos pelo homem

Ambos são compostos (l)

São simbólicos (l)

Expressam uma emoção ou idéia

Expressam sentimentos

São lembranças

Fazem você lembrar

Ambos comemoram (algo, alguém)

Provocam sensações

Contam histórias

Têm significado

Ambos representam algo

Ambos (descrevem, expressam) algo

0 pontos:

As pessoas gostam deles

São decorativos

São agradáveis

Coisas bonitas

Coisas que existem para ser olhadas

Você lê ambos

São encontrados em museus

Eles representam história

Cultura (I)

Um poema descreve uma escultura

Feitos por pessoas famosas

São atemporais, velhos, sem vida

Objetos inanimados

Você lê um poema e olha para uma escultura

14. Em que se parecem **TRABALHO** e **DIVERSÃO**?

2 pontos:

São atividades humanas básicas

Atividades necessárias

Coisas que (todas) as pessoas fazem

Atividades diárias que (todos) nós fazemos

Atividades valorizadas pela sociedade

Dão sentido a vida

Ambas requerem esforço (para o sucesso)

1 ponto:

Fazem parte da vida (I)

Fazem parte da vida cotidiana

São fatos da vida

Atividades que você faz (I)

São atividades físicas ou mentais

Você usa sua mente e corpo em ambas

Ações (I)

Coisas que você faz (I)

Coisas que você faz durante o dia

Coisas que você faz todo dia

Você obtém (prazer, recompensas) com ambos

Precisa de energia para realizar ambos

Gastam energia

Modos de gastar o tempo

Mantém você (ocupado, ativo)

0 pontos:

Você os pratica com outras pessoas

Ambos envolvem interação social (I)

Afasta você da depressão (I)

Ambos são necessários (I)

Necessidades da vida

Precisam ser praticados

Mantém você longe dos problemas

Recreação, vida social

Eles são opostos (I)

A brincadeira é divertida, mas o trabalho é sério

Você pode brincar durante o trabalho

Somente o trabalho e nenhuma brincadeira torna alguém um “caxias”

15. Em que se parecem **VAPOR** e **NEBLINA**?

2 pontos:

Evaporação da água

Estado da água

(Estados, estágios) diferentes da água

Vapor (d'água)

Condições gasosas

Forma de vapor d'água

Umidade na forma gasosa

Formas de umidade

Como se fosse névoa, enevoados

Condensação

Água condensada (resultante do encontro de ar quente e frio)

1 ponto:

Condições atmosféricas

Resultado de condições ambientais

Umidade

Gases

Nublado, embaçado

Bruma, cerração

Forma de gás (l)

Causados por aumento de temperatura, calor

0 pontos:

Denso, mais pesado que o ar

(Afeta, obstrui) a visão

Produto da (natureza, ambiente, clima) (l)

Neblina

Fumaça

São parecidos

Espesso, branco

16. Em que se parecem **MOSCA** e **ÁRVORE**?

2 pontos:

Seres vivos

Ambos são formas de vida

Ambos estão vivos

Têm vida

Formas biológicas

Organismos

Ambos podem reproduzir

1 ponto:

Crescem

Criados por (natureza, Deus, ambiente)

Parte da natureza

Ambos respiram

Precisam se alimentar

Necessitam da luz do sol

Necessitam de (ar, água, nutrição) para viver

Ambos morrerão (l)

0 pontos:

Nenhum deles é mamífero

Ambos movimentam-se no vento, flutuam, voam, sopram

Ambos são livres

Sobem para o ar

Vivem no campo

Ambos são encontrados ao ar livre

São úteis aos humanos

Conservam o meio ambiente

Carregam germes

A mosca pousaria na árvore

17. Em que se parecem **ELOGIO** e **PUNIÇÃO**?

2 pontos:

São métodos de (controle, punição)

Métodos de motivação

Meios de (disciplinar, ensinar)

Métodos de criticar

Críticas

Ações de avaliação

Meios de socialização

Meios de reforço

Formas de recompensa

Meios de influenciar comportamentos dos outros

1 ponto:

Recompensas (I)

Reforçadores (I)

Feedback ou formas de feedback (I)

Reforço para o comportamento

Ensinar a diferenciar (o certo do errado)

Ajudar a alguém a fazer melhor

Meios de conseguir que as coisas sejam feitas (I)

Usados em pessoas para obter delas certo estado emocional

Respostas ao comportamento

Conseguido por meio do comportamento

O que você recebe quando se é bom ou mal

Para expressar sua postura ou sentimentos

Expressões de sentimentos

0 pontos:

Coisas que você impõe às pessoas

Algo que foi dado a você (I)

Aplicado pela autoridade

Os pais fazem uso deles com as crianças (I)

Experiências de aprendizagem (I)

Beneficia alguém

Comportamento

Ações, fazer coisas

Feitos por outra pessoa

18. Em que se parecem **INIMIGO** e **AMIGO**?

2 pontos:

São relacionamentos

Pessoas que você tem fortes sentimentos

Pessoas que influenciam a sua vida

1 ponto:

Modos de (julgar, perceber, caracterizar, classificar) alguém

Classificações de pessoas

Associações (I)

Pessoas que reagem ao seu comportamento

Pessoas a quem você reage

Lida-se com ambos

Sentimentos (que você tem por alguém)

Você tem contato com ambos

Pessoas a que você tem sentimentos

0 pontos:

Pessoas, indivíduos, humanos (I)

Relações

Pessoas que você conhece

Você conhece ambos

Você tem que conhecê-los bem

As pessoas têm ambos

Experiências de todos

Pode ser a mesma pessoa

Pode ser qualquer um

São opostos

19. Em que se parecem **HIBERNAÇÃO** e **MIGRAÇÃO**?

2 pontos:

Maneiras dos animais se adaptarem aos seus ambientes

Atividades básicas de alguns animais

Ambos são (métodos, meios) para algumas espécies lidarem com as mudanças do clima

Oferecem proteção aos animais frente às mudanças sazonais

São instintivas dos animais

São comportamentos animais instintivos

Ambas são estágios (ou rotinas) que os animais (passam, partilham) sazonalmente

Ajudam os animais (a sobreviver, lidar, evitar) no (inverno, tempo frio severo)

Fazem parte do estilo de vida animal ou do ciclo animal

Estados de sobrevivência dos animais

1 ponto:



Maneiras de passar o inverno ou uma estação

Atividades sazonais

São (ações, atividades, funções) animais

(Comportamentos, padrões, estados, rotinas) animais

Coisas que os animais fazem para sobreviver

Ambas são modos de (preservação, proteção)

São (ações, coisas) que os animais fazem no (inverno, outono)

Ambas acontecem no inverno

Estão relacionadas com as estações

Envolvem o habitat

Mudança do habitat

0 pontos:

Relacionados com a natureza

Funções da natureza

São necessárias

São feitas para solucionar um problema (I)

Estilos de vida

Partes da vida

Ambas ajudam os animais a dormir

Envolvem dormir

Pessoas ou ursos as fazem (I)

Lugares que os animais vão no inverno

Hibernação é dormir e migração é partir

Ursos hibernam, pássaros migram

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Neurologia – Mestrado

**Apêndice Q - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

**INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

**Título do Projeto:** Avaliação cognitiva em pacientes portadores de HCV.

**Pesquisador Responsável :** Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão de Mello

**Pesquisador Participante:** Jefferson Abrantes

**Telefone da Comissão de Ética em pesquisa:**

**Telefone do pesquisador participante:** 21-9801-9170

**Detalhamento do procedimento:**

Essa pesquisa será realizada através de uma série de perguntas que avaliará as funções cognitivas, isto é memória entre outras funções cerebrais. O objetivo desta pesquisa é determinar se pacientes portadores de Hepatite C apresentam alterações cognitivas (memória, raciocínio, entre outras), motivando pesquisas futuras em que possa se desenvolver novas formas de abordagens terapêuticas que confrontem essa alteração.

Os indivíduos que aceitarem fazer parte da pesquisa serão submetidos a coleta de sangue para determinação do status sorológico para infecção pelo vírus da hepatite C, B, HIV, HTLV, Sífilis e os níveis séricos de vitamina B12, ácido fólico e TSH. Aqueles em que se detecte a presença de alteração no exame de sangue colhido receberão aconselhamento e acompanhamento no ambulatório do HUGG.

Em nenhum momento o nome ou outros dados que possam identificar os participantes serão divulgados sob qualquer meio.

A qualquer momento é garantido ao paciente a se retirar da pesquisa, sem que isso traga qualquer dano ao tratamento ou atendimento ambulatorial do paciente.

### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ RG/  
\_\_\_\_\_ CPF/ \_\_\_\_\_ n.º de prontuário/  
\_\_\_\_\_ n.º de matrícula, abaixo assinado, concordo em participar do estudo **Avaliação cognitiva em pacientes portadores de HCV**, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador \_\_\_\_\_ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

\_\_\_\_\_

Local e Data

\_\_\_\_\_

Assinatura

**ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG**

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

MEMO CEP-HUGG / Nº 28 / 2010

Rio de Janeiro, 11 de março de 2010

*Ao*

*Ilmo. Dr. Jefferson Abrautes*  
*Pesquisador Responsável*

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 11 de março de 2010, o projeto "Avaliação Cognitiva em Pacientes Portadores de Hepatite C sem Distúrbio Hepático" de número **06/2010** - CEP/HUGG, foi analisado de acordo com a Resolução CNS nº 196/96 e considerado **APROVADO**.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS nº 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os relatórios parciais (semestrais) e final do projeto aprovado. Lembramos que, a fim de garantir a segurança do arquivo do Projeto junto ao CEP, é necessário discriminar o número do projeto junto a este setor.

Atenciosamente,  


*Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho*  
*Coordenador do CEP/HUGG*