



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

ROÍZA ALMEIDA RODRIGUES BALDEZ

ESTUDO DA PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS
LIGADAS AO HIV EM PACIENTES PORTADORES DA INFECÇÃO
PELO HIV/AIDS

RIO DE JANEIRO

2011

ROÍZA ALMEIDA RODRIGUES BALDEZ

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS
LIGADAS AO HIV EM PACIENTES PORTADORES DA INFECÇÃO
PELO HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação *strictu sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção de grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Dr^a. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn e Dr. Marcus Tullius Teixeira Silva

RIO DE JANEIRO

2011

ROÍZA ALMEIDA RODRIGUES BALDEZ

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS
LIGADAS AO HIV EM PACIENTES PORTADORES DA INFECÇÃO
PELO HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação *strictu sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção de grau de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientador (es): Dr^a. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn e Dr. Marcus Tullius Teixeira Silva.

Banca Examinadora

Dr. Marco Antônio Sales Dantas de Lima

Doutor em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ
Pesquisador Adjunto do IPEC/Laboratório de Pesquisa Clínica em Neuroinfecção

Dr. Jano Alves de Souza

Doutor em Neurologia pela Universidade Federal Fluminense/UFF
Professor adjunto de Neurologista da Universidade Federal Fluminense/UFF

Dra. Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos

Doutora em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca Pesquisador Associado II da Fundação Oswaldo Cruz, RJ

Rio de Janeiro, 01 de novembro de 2011

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

B176

Baldez, Roíza Almeida Rodrigues.

Estudo da prevalência das alterações cognitivas ligadas ao HIV em pacientes portadores da infecção pelo HIV/AIDS. / Roíza Almeida Rodrigues Baldez. – Rio de Janeiro, 2011.
xiii, 70 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2011.

Bibliografia: f. 47-54

1. Alterações cognitivas. 2. HIV. 3. Escala de demência internacional.
4. Avaliação neuropsicológica. I. Título.

CDD 616.9792

DEDICATÓRIA

Dedico o resultado do meu trabalho a meu marido e a meu filho.

“...o amor nunca falha: havendo profecias, serão aniquiladas; havendo línguas, cessarão; havendo ciência, desaparecerá. No entanto, permanecerão a fé, a esperança e o amor. Mas, destas três, a mais importante é o amor...”

I Coríntios 13: 8,13.

AGRADECIMENTOS

A princípio, gostaria de agradecer a todos os pacientes que participaram desta pesquisa de maneira voluntária e gratuita – o estudo, literalmente, não existiria sem eles. Ainda no tópico pacientes, não poderia deixar de agradecer à Eleila, Aline e Leonardo, incansáveis na captação dos pacientes do município de Itaboraí.

A seguir, agradeço aos meus orientadores - Dr. Marcus Tullius Teixeira da Silva e Dra. Beatriz Grinsztjn, pelo auxílio no desenvolvimento e na conclusão deste projeto.

Não menos importantes foram aqueles que me respaldaram em inevitáveis intercorrências neste último ano: prof. Dr. Armando e prof^a. Raquel de Vasconcellos. A solicitude é uma dádiva divina.

Agradeço também aos amigos que fiz pelo caminho, principalmente à Larissa Catarina pelo carinho de sempre.

Mesmo fora do ambiente acadêmico / hospitalar, o trabalho continuou e, portanto, agradeço aos meus sogros, sr^a. Liliana e sr. José Veríssimo, por terem se revezado no exercício das minhas funções com meu filhote, quando eu não podia cumprí-las, a fim de me permitir estudar.

A Deus e aos meus pais, sempre.

E, aos mais importantes, meu marido Marcelo e meu filho Benjamin, meus maiores amores, pelo apoio e pelas reclamações (aliás, pertinentes). O trabalho foi, por fim, concluído.

Baldez, R A.R. **Estudo da prevalência das alterações cognitivas ligadas ao HIV em pacientes portadores da infecção pelo HIV/AIDS**. Rio de Janeiro, 2011. 66 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica / Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: O comprometimento cognitivo relacionado à infecção pelo HIV é descrito desde 1987. Inicialmente denominado complexo demência-AIDS, o quadro apresentava caráter progressivo sendo altamente limitante. Depois do advento da HAART em 1996, a prevalência desta forma clínica sofreu queda em seus índices, porém outros graus de comprometimento cognitivo foram reconhecidos e, em 1997 a AAN estabeleceu uma nova terminologia para classificar um espectro clínico mais abrangente, incluindo as formas mais brandas. Apesar da HAART ter reduzido a morbidade e a mortalidade da infecção pelo HIV de maneira relevante, prevalências tão altas quanto 50% ainda tem sido descritas para as HAND. Não há, na literatura, dados referentes aos déficits cognitivos relacionados ao HIV para pacientes brasileiros. Para esclarecer este ponto, a partir de uma coorte nacional, avaliamos a prevalência dos distúrbios neurocognitivos relacionados ao HIV em todas as suas manifestações, ponderando sobre alguns fatores (idade, gênero, nível educacional, CD4+ nadir e carga viral) possivelmente associados à sua ocorrência.

Objetivos: Avaliar a prevalência dos distúrbios neurocognitivos em pacientes portadores da infecção HIV/AIDS, considerando todas as suas formas clínicas e os fatores a elas relacionados, além de avaliar a escala de demência internacional como possível ferramenta de rastreio para diagnóstico precoce das alterações neurocognitivas relacionadas ao HIV.

Material e métodos: Para um estudo prospectivo, foram selecionados aleatoriamente 187 pacientes portadores do vírus HIV/AIDS (53,48% homens / 38,50% VT), provenientes dos ambulatórios da Fiocruz e do Hospital Municipal Desembargador Leal Junior, seguindo critérios de exclusão pré-determinados. Parte dos pacientes (89/187) foi submetida à escala de demência internacional (EDI^{HIV}) por um neurologista e um fisioterapeuta, em momentos distintos, num intervalo máximo de 14 dias. A seguir, foram avaliados cinco domínios cognitivos através da aplicação de uma bateria de testes neuropsicológicos pelo neurologista. Comparamos os resultados da EDI^{HIV} com os obtidos através dos TNP, e posteriormente, realizamos uma avaliação interprofissional através da comparação dos resultados obtidos pela aplicação da EDI^{HIV} pelo neurologista e pelo fisioterapeuta. Todos os dados foram analisados através do SPSS 17.

Resultados: O déficit cognitivo foi verificado em 52,40% dos pacientes avaliados. Seguindo os critérios da AAN, 71,5% apresentavam comprometimento cognitivo leve e 28,5% já apresentavam quadro demencial. Dentre os fatores de associação avaliados, a escolaridade (p-valor= 0,047) e o gênero (p valor= 0,030), foram os considerados estatisticamente relevantes. A EDI^{HIV} teve grau de concordância interprofissional de 0,684 e , quando comparada aos TNP, mostrou especificidade de 77% e sensibilidade de 57%.

Conclusões: A prevalência das alterações cognitivas relacionadas ao HIV/AIDS na população estudada é compatível com os dados disponíveis na literatura referentes a estudos internacionais. A EDI^{HIV} é de fácil manuseio, demora apenas de 2-3 min, tem a vantagem de poder ser aplicada por não especialistas, em ambiente ambulatorial, não requer material específico e é capaz de detectar dano sub cortical como ocorre na demência pelo HIV. No entanto, não pode ser considerada como método substituto à bateria de TNP no diagnóstico de demência pelo HIV, apresentando limitações para avaliação de casos mais sutis e/ou incipientes de comprometimento cognitivo.

Baldez, R A. R. A prevalence study of HIV associated neurocognitive disorders in HIV / AIDS patients. Rio de Janeiro, 2011. 66 f. Dissertation [Master Degree in Clinical Research / Infectious Diseases] – Evandro Chagas Clinical Research Institute.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive disorders related to HIV infection have been described since 1987. Initially named HIV dementia complex, its clinical syndrome was characterized as a progressive and very restrictive dysfunction. After HAART introduction in 1996, the prevalence of HIV associated dementia clearly decreased, but other degrees of cognitive impairment were recognized and in 1997, AAN developed a new terminology to classify a broadening clinical spectrum of neurocognitive impairment, including milder abnormalities. Although HAART has greatly reduced medical morbidity and mortality with HIV infection, rates as high as 50% of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) continue to be reported. No data is available regarding cognitive impairment in HIV Brazilian patients. In order to clarify this issue, from a national cohort, we evaluated all kinds of neurocognitive impairment presentation and its prevalence, roaming over some factors (age, gender, educational level, CD4+ nadir and viral load) that could possibly be related to its occurrence.

Objectives: To evaluate the neurocognitive disorders presented by a national cohort of HIV/AIDS patients, determining its prevalence, clinical correlates and possible risk factors, and also to evaluate the International Dementia Scale as a possible screening tool to earlier identify individuals at risk for HIV dementia.

Methods and Material: For a prospective study 187 HIV/ AIDS outpatients from the Clinic of Infectious Diseases at Fiocruz and at the Hospital Municipal Desembargador Leal Junior (53,50% male / 38,50% without HAART use) were randomized based on established selection criteria. Part of the subjects (89/187) underwent evaluation by means of IHDS (International HIV Dementia Scale), administered by a neurologist and by a physiotherapist with a maximum gap of 14 days. Later, all participants completed a screening for comprehensive neuropsychological (NP) battery administered by a neurologist, covering five cognitive domains. Results for each of the neuropsychological tests were compared with the IHDS's scores. To achieve an interprofessional appraisal, we compared the IHDS's scores obtained by the neurologist and by the physiotherapist. Data were analyzed using SPSS 17.

Results: Cognitive impairment was verified in 52,40% of the selected patients. According to the AAN terminology, 71,50% of them presented a Mild Neurocognitive Disorder while the other 28,50 % already met criteria for HIV associated Dementia. Among the risk factors evaluated, educational level (p -valor = 0,047) and gender (p - valor= 0,030) were considered statistically relevant. IHDS's interprofessional agreement level was 0,684 and when compared with the NP, its sensitivity was 57%, while its specificity was 77%.

Conclusion: The prevalence of HAND in our population is similar to data available regarding international cohorts. IHDS it is easy to perform, requires only 2–3 minutes, can be provided by nonneurologists, in an outpatient setting, requires no special instrumentation, and detects subcortical damage, such as HIV dementia. However, it should not be used as a replacement for a full neuropsychological testing to confirm a diagnosis of HIV dementia. To diagnose milder forms of cognitive impairment, it has limitations.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Pontuação de penetração - eficácia dos esquemas antiretrovirais no SNC (do inglês Central Nervous system Penetration - Effectiveness score - CPE)	21
Tabela 2: Testes neuropsicológicos agrupados por domínios.	27
Tabela 3: Classificação final dos pacientes segundo critérios da AAN.....	32
Tabela 4: VT x HAART.....	33
Tabela 5: Mediana dos testes para VT / NVT.....	33
Tabela 6: Ensino Fundamental x Ensino Superior	34
Tabela 7: Escolaridade x Déficit cognitivo	35
Tabela 8: Gênero x Déficit Cognitivo.....	35
Tabela 9: Contagem de CD4 x HAART	36
Tabela 10: Contagem de CD4 x Déficit Cognitivo.....	36
Tabela 11: EDI ^{HIV} x TNP.....	36
Tabela 12: Sensibilidade x Especificidade.....	37
Tabela 13: Interpretação da curva ROC.....	38
Tabela 14: Valores de Kappa e sua interpretação.....	38
Tabela 15: Resultados da testagem com a Escala Internacional de Demência pelo HIV aplicada tanto por um profissional não-médico quanto por um médico.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma proposto para o diagnóstico de HAND [78].....	13
Figura 2: Teste da prancha de pinos chanfrados.....	29
Figura 3: Curva ROC (Sensibilidade, Especificidade) EDI ^{HIV}	37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Fatores de risco e condições / comorbidades associadas ao desenvolvimento das HAND	7
---	---

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*)
- ANI - Déficit Neurocognitivo Assintomático (*Asymptomatic Neurocognitive Impairment*)
- AAN - *American Academy of Neurology*
- ABC – Abacavir
- ATV - Atazanavir
- CV – Carga Viral
- DS - Teste de substituição Dígitos / Símbolos
- EAV – Escala Analógica Visual
- EFV - Efavirenz
- EDH - Escala de Demência pelo HIV
- EDI^{HIV} - Escala de Demência Internacional
- EDI^{HIV} 1- Escala de Demência Internacional aplicada pela Roíza
- EDI^{HIV} 2- Escala de Demência Internacional aplicada pela Raquel
- FV - Fluência verbal
- FTC - Emtricitabina
- GPMD - Teste da Prancha de pinos chanfrados (*Grooved Pegboard*) mão dominante
- GPMND - Teste da Prancha de pinos chanfrados (*Grooved Pegboard*) mão não dominante
- HAART – *Highly active antiretroviral therapy*
- HAND - Alterações Neurocognitivas Associadas ao HIV (*HIV Associated Neurocognitive Disorders*)
- HAD - Demência Associada ao HIV (*HIV Associated Dementia*)
- HIV - Vírus da imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus*)
- HCV - Vírus da Hepatite C (*Hepatitis C Virus*)
- IK - Índice de Karnofsky
- LPV - Lopinavir
- MMSE - *Mini Mental State Examination*
- MND - Déficit Neurocognitivo Brando (*Mild Neurocognitive Disorder*)
- NVT - não virgens de tratamento
- RAVLT - *Rey Auditory Verbal Learning Test*
- Rey A1 – Rey A5 – Etapas do teste da Lista de Palavras de Rey (RAVLT)

REV 1/ REV 2 – Escores referentes à Lista de Palavras de Rey (RAVLT)

REC – Reconhecimento da lista A da Lista de Palavras de Rey (RAVLT)

SPSS - *Statistical Package for the Social Science*

SQV – Saquinavir

TNP - Testes Neuropsicológicos

TDF - Tenofovir

TRAIL A/ TRAIL B - Teste de Trilhas parte A e B

VPI - Velocidade de processamento de informação

VT - Virgens de tratamento

XTM – média do tempo de marcha cronometrada

ZDV - Zidovudina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1	O Vírus e a Infecção no Sistema Nervoso Central	4
2.2	Patogênese das alterações neurocognitivas associadas ao HIV	5
2.3	Epidemiologia das alterações neurocognitivas associadas ao HIV	6
2.4	Fatores de risco associados ao desenvolvimento e progressão das HAND	6
2.4.1	Drogas psicoativas	7
2.4.2	Idade avançada	8
2.4.3	Co-infecção pelo HCV	9
2.4.4	CD4 nadir	9
2.4.5	Genética	10
2.5	Crterios diagnsticos para alteraes neurocognitivas associadas ao HIV	10
2.6	Manifestaes clnicas das alteraes neurocognitivas associadas ao HIV	13
2.7	Imagenologia na infeco pelo HIV	17
2.8	Tratamento das alteraes neurocognitivas associadas ao HIV com HAART	20
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivo Geral	24
3.2	Objetivos Especficos	24
4	METODOLOGIA	25
4.1	Sujeitos da Pesquisa	25
4.2	Avaliaes Cognitivas	26
4.3	Anlise Estatstica	31
4.4	Aspectos ticos	31
5	RESULTADOS	32
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÕES	45
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
9	ANEXO A – BATERIA DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	55
10	ANEXO B – ESCORES BRUTOS DOS PACIENTES VIRGENS DE TRATAMENTO	69
11	ANEXO C - ESCORES BRUTOS DOS PACIENTES EM USO DE HAART	71

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) é a causa mais frequente de demência dentre as infecções virais que acometem o sistema nervoso central (SNC). Entrando na segunda década de terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) e na quarta década de epidemia pelo HIV, a patogenia das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND) e seus fatores predisponentes e atenuantes têm sido alvo de intensas pesquisas, considerando a associação com o subtipo viral, a persistente inflamação do SNC, o envelhecimento dos pacientes, a co-infecção pelo HCV, a susceptibilidade genética, além do uso concomitante de drogas e a eventual toxicidade da HAART [1].

O comprometimento cognitivo dos pacientes infectados pelo HIV é descrito desde 1986, quando foi cunhado o termo “complexo demencial pelo HIV”, que representava a forma mais grave de um déficit cognitivo e motor. Antes da introdução da HAART, a incidência das HAND girava em torno de 5% a 20% [2]. Na era pós HAART, houve redução significativa da morbi-mortalidade associada ao HIV [3]. Porém, apesar da incidência total das HAND também ter sofrido redução, a prevalência do déficit neurocognitivo assintomático (ANI) e do déficit cognitivo brando (MND) [4] ainda permanece alta (33% a 70% para o ANI e de 12% a 40% para o MND) [4-6]. A prevalência atual da demência associada ao HIV (HAD) é de 2% a 8% [5]. No estudo CHARTER, conduzido em diversos centros de pesquisa americanos a prevalência global das HAND mesmo entre pacientes infectados pelo HIV com carga viral indetectável foi de 30% [5].

Além de altamente prevalente a despeito do tratamento antirretroviral disponível, a presença das HAND está fortemente relacionada à patologia cerebral subjacente (mesmo que apenas em nível celular) [6, 7], risco aumentado de morte [7, 8], má aderência ao tratamento antiretroviral [7, 9], declínio na capacidade de direção, comprometendo a independência [7, 10], maior índice de desemprego [7, 11] e pior qualidade de vida [7, 12]. Em suma, o impacto econômico e na qualidade de vida é de extrema relevância.

A semelhança do perfil neuropsicológico subcortical das HAND na era pré-HAART com as HAND da era pós-HAART tem sido questionada. Mais recentemente, estudos evidenciam comprometimento maior ou menor em vários domínios cognitivos, expandindo o

fenótipo das HAND e, conseqüentemente o perfil neuropsicológico vigente [13-15]. Mesmo com esta heterogeneidade, as HAND ainda preenchem critérios de comprometimento subcortical, sendo o alentecimento mental, os déficits de atenção e de memória e o comprometimento da função executiva suas principais características [15].

O diagnóstico das HAND não é fácil, uma vez que após a introdução da HAART, a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV aumentou consideravelmente. É descrito que mais de 50% dos pacientes americanos infectados pelo HIV terão mais que 50 anos por volta de 2015 [1, 16]. Desta maneira, o envelhecimento cerebral por si só, o maior risco para doenças vasculares, além do risco da ocorrência da doença de Alzheimer e outras demências degenerativas, torna possível a etiologia multifatorial para o declínio cognitivo [1, 16, 17] e, conseqüentemente, dificulta o diagnóstico das HAND.

Nos estudos de longa duração para avaliação de comprometimento cognitivo em pacientes infectados pelo HIV, geralmente institui-se uma bateria própria de testes neuropsicológicos (TNP). No entanto, como são testes extensos que demandam muito tempo, verifica-se a necessidade de um teste rápido, que funcione como uma “triagem” para a detecção de possível declínio cognitivo. Dentre os testes considerados para a referida triagem, o *mini mental state examination* (MMSE) tem função limitada, pois detecta apenas padrões corticais de comprometimento cognitivo. Dos demais testes disponíveis, a escala de demência pelo HIV (EDI), que avalia quatro domínios (memória verbal de recuperação, velocidade psicomotora, construção visoespacial, inibição de resposta), foi inicialmente desenvolvida para detectar a demência pelo HIV [18, 19] e sua utilização para déficits mais sutis ainda está sendo avaliada. O fato de necessitar de certo grau de escolaridade e compreensão verbal limita seu uso. Por isso, desenvolveu-se a escala internacional de demência associada ao HIV (EDI^{HIV}) [20], que testa apenas três domínios cognitivos (velocidade motora, velocidade psicomotora e memória verbal de recuperação), mas sua utilização para déficits sutis também ainda está sendo avaliada.

Apesar da importância inquestionável das HAND, a literatura refere-se quase que exclusivamente a estudos internacionais. Desta forma, nos propusemos a estudar a prevalência de HAND, caracterizando suas formas clínicas e fatores determinantes numa coorte de pacientes brasileiros e comparamos os nossos resultados com os disponíveis na literatura. Simultaneamente, avaliamos a EDI^{HIV} como possível ferramenta de triagem em nosso meio, a fim de determinar mais precocemente a presença de déficits cognitivos, visando instituir a melhor terapia possível (introdução de HAART ou reavaliação do esquema em uso) e comparamos os dados obtidos com aqueles relativos à aplicação dos TNP formais. Por fim,

ponderamos sobre a utilidade da EID^{HIV} como ferramenta útil de rastreio no diagnóstico das HAND.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O Vírus e a Infecção no Sistema Nervoso Central

O HIV é um retrovírus da família dos lentivírus capaz de causar uma infecção celular citopática permanente. Apesar do receptor CD4+ ser o principal alvo do HIV, várias outras células também podem ser infectadas. Isto ocorre pela presença de determinados receptores de citocina na superfície celular que atuam como co-receptores, sendo CCR4 e CCR5 os principais [21, 22]. Dentre estas células propensas à infecção pelo HIV destacam-se os macrófagos, que exercem papel crucial na patogênese da encefalopatia relacionada ao HIV por serem o principal alvo do vírus no sistema nervoso central (SNC).

Os macrófagos podem ser infectados por endocitose, por expressarem o co-receptor CCR5, ou por fagocitose das células infectadas pelo HIV. Neste último caso, como os macrófagos não sofrem o efeito citopático do vírus, eles funcionam como reservatórios virais[23]. Os macrófagos são também capazes de recrutar e ativar linfócitos CD4+ através da produção de citocinas e proteínas virais - nef, por exemplo - e, através da ativação da via oxidativa, podem levar à morte células ainda não infectadas que estejam próximas [21, 22]. Um fato relevante para a patogênese da encefalopatia associada ao HIV é que as células dendríticas podem também ser infectadas. Junto com os macrófagos, as células dendríticas são consideradas santuários para o vírus, por não sofrerem com seu efeito citopático. Além disto, após infectadas, as células dendríticas participam ativamente na infecção das células T *naïve* que, a princípio, são consideradas resistentes à infecção pelo HIV por conterem uma forma ativa da APOBEC3G, enzima que induz mutações no genoma do vírus [23].

Acredita-se que a infecção no SNC seja estabelecida precocemente, logo após a infecção inicial, ocorrendo antes mesmo da soroconversão. O vírus alcança o SNC através de monócitos infectados que atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) via diapedese, mecanismo conhecido por efeito “cavalo de Tróia”[24] . Uma vez no SNC, estas células podem manter uma infecção produtiva mesmo sem ativação celular, através da perpetuação da resposta imunológica e produção exagerada e contínua de citocinas pró-inflamatórias [24, 25] . Este processo é auto-sustentado e a inflamação é persistente no SNC, mesmo após o controle da replicação viral na periferia [25].

Na verdade, a presença do vírus em macrófagos, micróglia e astrócitos não explica o dano neuronal verificado no curso da doença, podendo a morte neuronal ser explicada de duas formas. A primeira diz respeito aos efeitos neuróxicos diretos das proteínas virais como a gp120, gp41, nef e tat, que são secretadas por células infectadas do hospedeiro. Algumas destas proteínas permitem que os virions se liguem aos receptores de citocinas na superfície dos neurônios, como que iniciando uma cascata de eventos que culminará com disfunção ou morte dos neurônios envolvidos. O segundo mecanismo para o dano glial e neuronal é supostamente mediado pela resposta imune do próprio hospedeiro, na qual macrófagos infectados e imunologicamente ativados secretarão neurotoxinas ou induzirão outras células a fazê-lo [21, 22, 26].

2.2 Patogênese das alterações neurocognitivas associadas ao HIV

As alterações neuropatológicas decorrentes da infecção pelo HIV são mais pronunciadas nos núcleos da base, tronco cerebral e substância branca profunda [27]. Os achados mais comuns são as células gigantes multinucleadas, formadas a partir da fusão de macrófagos infectados e infecção produtiva em macrófagos perivasculares [28]. A gravidade dos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV está associada com a densidade de macrófagos ativados e com a expressão de produtos oriundos tanto dos macrófagos como dos astrócitos ativados [21, 29, 30]. A predominância de achados nesta topografia cerebral é a provável causa da natureza subcortical dos déficits neurocognitivos observados.

Outra alteração bastante comum é a perda neuronal e a simplificação sinaptodendrítica [31], assim como rarefação difusa da substância branca com sinais de quebra da BHE e apoptose astrocitária. Por sua vez, a densidade de astrócitos apoptóticos se correlaciona com a velocidade de progressão para a demência pelo HIV [29, 31], tendo em vista que as células gliais, principalmente os astrócitos, ajudam a controlar a função neuronal. Desta forma, o comprometimento de suas atividades pode estar relacionado à psiconeuropatologia. [32]

Antes do advento da HAART, estudos de neuroimagem mostravam redução de até 40% na densidade neuronal em áreas frontotemporais e de até 50% a 90% em região hipocampal [33]. Análises de ressonância nuclear magnética (RNM) mostraram também redução da captação de glicose nos lobos frontais de pacientes portadores de demência associada ao HIV. A atrofia cerebral parece se correlacionar com o número de CD4+ e o tempo de doença [34]. Mesmo após a introdução da HAART, estudos de *follow up* evidenciaram maior perda de volume da substância branca após 24 meses nos indivíduos

infectados pelo HIV quando comparados com pacientes do grupo controle [35] sugerindo que o dano cerebral continua mesmo após o controle virológico plasmático.

2.3 Epidemiologia das alterações neurocognitivas associadas ao HIV

O advento da HAART resultou em declínio considerável na incidência da demência associada ao HIV. Segundo vários estudos conduzidos em centros americanos, a incidência da demência associada ao HIV antes da HAART era de 7% ao ano, sendo que hoje as cifras variam de 2% a 8% ao ano [18]. No entanto, com o aumento da sobrevida dos pacientes portadores do HIV, a prevalência das alterações cognitivas leves ou moderadas permanece alta, com estudos referindo prevalência anual entre 15% e 50% [36, 37]. Uma das possíveis justificativas para tal observação é que o controle da viremia plasmática não ocorre *pari passu* ao controle da replicação viral no SNC. Isto se justifica tanto pela baixa penetrabilidade de muitos antiretrovirais pela BHE quanto pela presença de células infectadas no SNC que funcionam como reservatórios virais, tais como os macrófagos e células endoteliais.

Num estudo utilizando RNM funcional, pacientes infectados pelo HIV em uso de HAART tiveram maior ativação cortical pré-frontal e parietal posterior em tarefas mais complexas quando comparados a indivíduos do grupo controle. Tais achados sugerem que os pacientes infectados pelo HIV mesmo em uso de HAART tiveram que ampliar o uso dos seus circuitos neuronais de atenção [38]. Por outro lado, estudos prospectivos sugerem que a HAART estabiliza o declínio neurocognitivo, principalmente em tarefas que incluam memória verbal, velocidade do processamento de informações e funções executivas [39]

Há também indícios de que o aumento da carga viral após interrupção da HAART, se ocorrer em paralelo com aumento da carga viral líquórica, poderá aumentar o risco de manifestações neurocognitivas em pacientes com doença avançada [40]. De qualquer modo, a gravidade das alterações neurocognitivas dependerá de diversos fatores, tais como, a presença de distúrbios metabólicos, de doenças neurovasculares, de distúrbios neuropsiquiátricos, de traumatismos cranianos prévios, uso de drogas psicoativas, idade, sexo, coinfeção pelo HCV, além de fatores individuais como QI, escolaridade e *status* socioeconômico.

2.4 Fatores de risco associados ao desenvolvimento e progressão das HAND

Como já mencionado, a prevalência das HAND permanece alta e continua a representar um problema de saúde pública a despeito do dramático aumento na sobrevida dos

pacientes HIV+ após a introdução da HAART. O quadro 1 lista os fatores de risco mais comumente relacionados à ocorrência das HAND e, no texto que segue, discorreremos brevemente sobre aqueles que consideramos mais importantes.

Quadro 1: Fatores de risco e condições / comorbidades associadas ao desenvolvimento das HAND

FATORES DE RISCO	CONDIÇÕES / COMORBIDADES
CD4 nadir [41]	Co- infecção pelo HCV [42, 43]
Envelhecimento [44, 45]	Uso de álcool ou substâncias psicoativas [42]
Translocação bacteriana [42, 46]	Doença cardiovascular / Distúrbio metabólico[42]
Anemia [2]	Depressão / Doenças neuropsiquiátricas [47]
Trombocitopenia [48]	Doença de Alzheimer / Doenças Degenerativas [2]
Fatores genéticos do hospedeiro [49]	-
Fatores genéticos virais [50]	-

2.4.1 Drogas psicoativas

O uso de drogas psicoativas, por si só, já representa uma forte correlação com a presença de alterações neurocognitivas e, na dependência do tipo de droga, os riscos para os pacientes infectados pelo HIV podem ser maiores ou menores [51-54]. Nos indivíduos usuários de opióides, a dependência pode exacerbar os déficits neurocognitivos por reduzir a integridade do sistema imunológico e estimular a replicação viral. Com o uso continuado da cocaína, também há aumento da replicação viral e evidências sugerem que a cocaína aumenta a permeabilidade da BHE para o HIV e promove apoptose celular[55]. Num segundo momento, a cocaína é associada a alterações mais duradouras na morfologia cerebral e funcionamento neuronal, induzindo vasoconstrição e atrofia cerebral, além de reduzir a ativação do lobo frontal e dos gânglios da base[56]. A metanfetamina, diferentemente da cocaína, é neurotóxica, danificando neurônios dopaminérgicos e depletando tanto a dopamina como a norepinefrina cerebral. Estudos mostrando correlação entre o uso de metanfetamina e HIV mostraram importante redução do volume hipocampal. Por perda de proteínas axonais dopaminérgicas e, conseqüentemente, dano aos neurônios envolvidos, vários casos de síndromes coréicas Parkinson-like já foram descritas em pacientes dependentes de metanfetamina e HIV+ [57-59].

O abuso do álcool isoladamente pode produzir danos na atenção, memória, aprendizado e, como nos usuários de cocaína, nem todas as disfunções são transitórias [52]. Apesar da memória de curto prazo e algumas habilidades psicomotoras retornarem ao normal após abstinência, os danos à memória de longo prazo persistem indefinidamente [60]. Em

estudos comparando pacientes alcoólatras HIV+ e HIV-, o grupo HIV+ apresentou déficits importantes nos domínios verbais, tempo de reação e processamento da audição, sugerindo que o álcool apresenta uma ação sinérgica com o HIV [61, 62]. A dependência do álcool pode, também, levar a dano cerebral persistente, com atrofia cortical e subcortical e hipometabolismo nos lobos frontais e parietais [63], de maneira a exacerbar sintomas descritos por pacientes HIV+, uma vez que a topografia acometida é semelhante.

2.4.2 Idade avançada

A idade é um fator de risco independente para déficits neurocognitivos em pacientes infectados pelo HIV. Valcour et al [45] demonstraram que indivíduos HIV+ acima de 50 anos apresentam um risco três vezes maior de apresentarem a demência pelo HIV que indivíduos mais jovens. Também se verificou que indivíduos HIV+ com idade avançada, ainda não demenciados, apresentam prevalência aumentada de déficits neurocognitivos menores, particularmente com prejuízo de memória episódica, funções executivas e velocidade psicomotora [64]. Estudos também referem que, no contexto do envelhecimento, a infecção pelo HIV pode aumentar o índice de doenças neurodegenerativas por reduzir o limiar para manifestações clínicas destas patologias, por dano axonal ou outros mecanismos, de acordo com a hipótese de reserva neuronal [64]. Uma hipótese aventada é que os indivíduos HIV+ de idade avançada apresentam um maior risco de apresentar a doença de Alzheimer. Já se demonstrou, em coortes de pacientes idosos infectados pelo HIV, níveis cerebrais elevados de placas senis e depósitos de substância beta [65].

A característica das alterações neurocognitivas em indivíduos mais idosos infectados pelo HIV levantou, inclusive, uma hipótese “cortical” para os sintomas apresentados. Os idosos seriam mais vulneráveis a disfunções corticais e com maior apresentação de sintomas temporais (disnomia, déficit de memória de curto prazo) e parietais, enquanto os indivíduos mais jovens infectados pelo HIV tipicamente apresentam características subcorticais, como bradicinesia, bradifrenia e disfunção em tarefas executivas. Isto se justificaria pelo comprometimento preferencial de estruturas e funções dos circuitos pré – fronto – tálamo – corticais e tèmoro – límbicos.[65-67]. Não há, no entanto, confirmação para esta teoria, até o momento.

2.4.3 Co-infecção pelo HCV

Os portadores do vírus HCV podem, independentemente da coinfecção com o HIV, apresentar comprometimento neurocognitivo que tende a se mostrar mais acentuado com a progressão da fibrose hepática [68]. Nestes pacientes, os domínios mais acometidos são a atenção, a concentração, a memória e a velocidade psicomotora. Os pacientes co-infectados pelo HCV e HIV têm o dobro de chance de apresentar comprometimento cognitivo generalizado quando comparados com pacientes infectados pelo HIV mas soronegativos para HCV [69-71]. Além disso, o próprio tratamento da hepatite C pode causar déficits cognitivos por uma série de mecanismos [59].

2.4.4 CD4 nadir

A princípio é necessário esclarecer que a contagem de CD4 nadir só passou a ser avaliada após 1997 (advento da HAART), pois até então, a contagem “corrente” e a nadir eram, na prática, a mesma coisa, considerando que qualquer droga utilizada antes desta data apresentava apenas efeitos transitórios sobre os níveis de CD4+.

Artigo publicado em 2008 analisando dados do CASCADE (*Concerted Action on Seroconversion to AIDS and death in Europe*) descreve que níveis mais baixos de CD4+ foram relacionados ao maior risco de declínio cognitivo relacionado ao HIV na proporção que se segue: pacientes com CD4+ maior que 350 cels/mm³ apresentavam risco relativo (RR; IC 95%) de 3,47 (1,91-6,28), pacientes com CD4+ entre 200-349 cels/mm³ tinham RR de 10,19 (5,72-18,15) e pacientes com contagem abaixo de 200 cels/mm³ mostravam RR de 39,03 (22,96-66,36) [40].

Num segundo exemplo, onde 1160 pacientes participantes do estudo ALLRT (*Longitudinal Linked Randomized Trials*) foram avaliados, resultando na publicação de um artigo ainda em 2008, uma história de imunossupressão (nadir CD4 cell < 200 cells/ μ l) esteve associada com um aumento na prevalência de comprometimento neurocognitivo e o estado imunológico vigente (baixas contagens de CD4+), esteve associado com uma prevalência de comprometimento cognitivo sustentada.

Num recente estudo, desta vez conduzido nos EUA com 1525 pacientes HIV+ e publicado em 2011, onde o CD4+ nadir era obtido pela análise de prontuário ou por relato do próprio paciente, análises mostraram que dos 52% dos participantes apresentavam comprometimento neuropsicológico (CNP), e a mediana de CD4+ nadir (cells / μ l) era 172. Entre os participantes comprometidos, 603 (75%) apresentavam HAND. Valores mais altos

de CD4+ nadir estavam associados a riscos mais baixos de CNP: para cada aumento em 5 unidades por mm³ de CD4+ nadir, os riscos de CNP foram reduzidos em 10% [72].

Como conclusão, definimos que a contagem inicial de CD4+ está relacionada à presença de maior número de pacientes com HAND e a persistência de baixos valores de CD4+ relaciona-se à persistência deste déficit. [73].

2.4.5 Genética

No que concerne à genética do hospedeiro, já se verificou que variações na sequência de aminoácidos dentro dos genes resultam em alterações no funcionamento dos seus produtos, determinando os chamados Polimorfismos Genéticos Funcionais (PGF), que têm sido utilizados para determinar os processos fisiológicos envolvidos na ocorrência das alterações neurocognitivas associadas ao HIV. Na verdade, os PGF são relativamente comuns, ocorrendo numa frequência $\geq 1\%$ na população [74]. Vários PGF de receptores de quimiocinas já foram descritos como capazes de alterar a susceptibilidade individual para a infecção pelo HIV, promover progressão mais rápida da doença e aumentar o risco dos danos cognitivos [75, 76]. Na fase mais precoce da infecção, o receptor de quimiocina mais utilizado pelo vírus para infectar as células é o CCR5, e vários PGF já foram associados a ele [75]. Para comentar sobre os principais, o CCR5 – delta – 32 resulta de uma grande deleção de nucleotídeos. A homozigose para tal PGF confere ao indivíduo grande resistência à infecção pelo HIV, ao passo que a heterozigose possivelmente reduz a velocidade de progressão da doença, principalmente nos estágios mais iniciais da infecção. Curiosamente, esta mutação tem predileção por determinada etnia, sendo encontrado com certa frequência entre europeus, mas raramente entre africanos [77]. Além deste PGF, vários outros têm sido descritos, envolvendo outros receptores de quimiocinas, citocinas e neurotransmissores. O estudo da ocorrência destas mutações é uma tentativa de compreensão das bases neurofisiológicas das HAND [26].

2.5 Critérios diagnósticos para alterações neurocognitivas associadas ao HIV

A existência de danos cognitivos atribuíveis especificamente ao HIV foi questionada até meados de 1987, quando Grant et al publicaram o primeiro estudo a respeito das HAND [15]. Em 1991, uma reunião de especialistas organizada pela Academia Americana de Neurologia (AAN) estabeleceu critérios para o diagnóstico das HAND [78]. Naquela ocasião, duas categorias diagnósticas foram propostas: 1) Demência associada ao HIV, e 2) Distúrbios

motores e cognitivos menores. Na demência, eram necessários déficits adquiridos em, pelo menos, duas áreas cognitivas não motoras que promovessem prejuízo no trabalho ou em atividades da vida diária e anormalidades na função motora ou funções neuropsiquiátricas e psicossociais específicas. Além disso, o paciente deveria ter consciência suficiente para que seus domínios cognitivos fossem testados e não poderia apresentar outras doenças que explicassem os déficits. Para os déficits menores, os critérios eram histórico de comprometimento em funções cognitivo-comportamentais em duas áreas (atenção-concentração, bradipsiquismo, memória anormal, movimentos lentificados, incoordenação, mudanças de personalidade, irritabilidade, labilidade), e estas anormalidades deveriam causar prejuízo leve nas atividades da vida diária, não preenchendo critérios para demência e não podendo ser explicadas por outras doenças. No entanto, alguns pontos nesta classificação são questionáveis: não é bem claro o número de domínios comprometidos que deverão ser avaliados para o diagnóstico, o grau de declínio cognitivo não é muito bem estabelecido, o que permite variações nas percepções de gravidade, e pode haver sobreposição de quadros de demência com pouco prejuízo funcional e quadros de distúrbios menores.

Em 2007, a AAN, juntamente com o Centro de Pesquisa Neurocomportamental do HIV (HNRC), realizou uma revisão nosológica das desordens neurocognitivas associadas ao HIV (HAND) [79]. Estas se caracterizam por uma condição neurodegenerativa crônica compostas por alterações cognitivas, motoras e de comportamento. Para fins de classificação foram identificadas três condições: o déficit neurocognitivo assintomático (asymptomatic neurocognitive impairment – ANI), a desordem neurocognitiva branda associada ao HIV (HIV-associated mild neurocognitive disorder – MND) e a demência associada ao HIV (HIV-associated dementia – HAD).

A ANI é definida como um déficit assintomático no desempenho em testes neuropsicológicos de pelo menos um desvio padrão abaixo da média da população normal em pelo menos duas áreas cognitivas: processamento da atenção-informação, linguagem, abstração-execução, habilidade motora perceptual complexa, memória, incluindo aprendizado e reaprendizado, habilidades motoras simples ou habilidades perceptuo-sensoriais. Esta deficiência cognitiva não interfere nas funções diárias, não apresenta critérios para delirium nem demência e não há condições preexistentes que justifiquem o distúrbio.

Os critérios que definem a MND são uma incapacidade leve a moderada na função cognitiva de pelo menos um desvio padrão abaixo da média da população normal em pelo menos dois domínios cognitivos diferentes. Observa-se interferência leve nas atividades da

vida diária, mas também não há critérios para delirium e demência e não existem outras comorbidades que expliquem a deficiência.

A HAD se caracteriza por um déficit cognitivo de moderado a grave em pelo menos dois desvios padrão abaixo da média da população normal em pelo menos duas áreas cognitivas. Ocorrem dificuldades significativas nas atividades da vida diária, ausência de critérios para delirium e a demência não é explicada por comorbidades prévias.

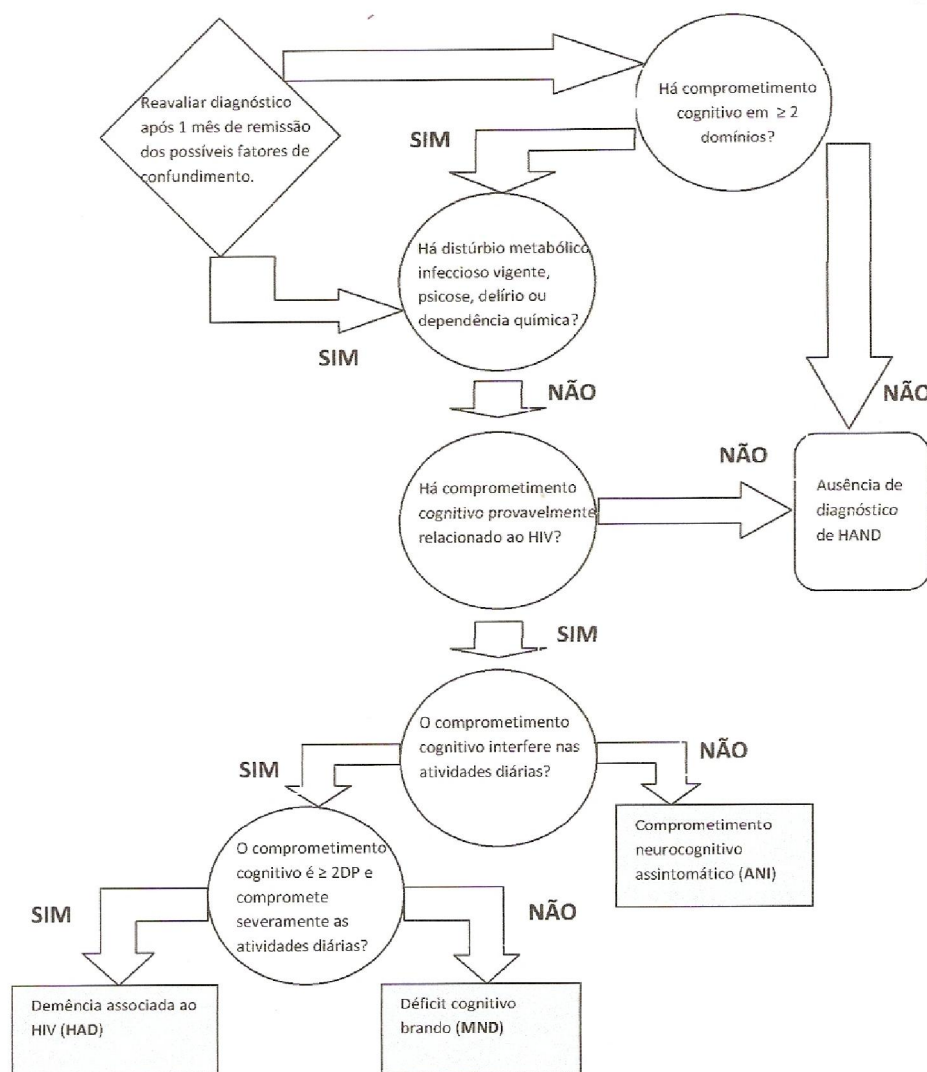
Para o diagnóstico de HAND, devem ser avaliados cinco domínios cognitivos dentre aqueles que, sabidamente, podem estar comprometidos na infecção pelo HIV, a saber: funções executivas, memória episódica, velocidade no processamento de informações, habilidades motoras, atenção, memória, linguagem e percepção sensorial.

O prejuízo adquirido nas atividades da vida diária pode ser diagnosticado a partir de relatos do próprio paciente, um informante (familiar, amigo ou cuidador) ou, ainda, por avaliação objetiva da capacidade do paciente em desempenhar atividades diárias cognitivamente relacionadas - saber lidar com finanças e medicações, por exemplo. No entanto, as informações devem ser obtidas utilizando instrumentos padronizados e, idealmente, estes instrumentos devem apresentar protocolos normativos que os tornem apropriados ao paciente que está sendo examinado, considerando, por exemplo, o país e o grupo demográfico (etnia, idade, características sócio-culturais) ao qual pertence. Vários questionários disponíveis avaliam a frequência com que os pacientes apresentam dificuldades nos diversos aspectos da cognição envolvidos em atividades rotineiras (Lawton & Brody's modified Activities of Daily Living Scale - Heaton et al. 2004, Patient's Assessment of Own Functioning - PAOFI; Chelune et al. 1986) [67].

Também é possível avaliar, objetivamente, através de tarefas padronizadas, habilidades diversas como, por exemplo, fazer compras ou dirigir um automóvel. Para avaliações objetivas, são necessários tempo e material especializado. Desta forma, as avaliações objetivas da capacidade funcional do indivíduo somente são exigidas quando o paciente preenche critérios para HAND, mas nega perceber mudanças na rotina diária.

A figura 1 descreve o diagnóstico das HAND de maneira esquemática:

Figura 1: Fluxograma proposto para o diagnóstico de HAND [78]



2.6 Manifestações clínicas das alterações neurocognitivas associadas ao HIV

É importante considerar que o diagnóstico das HAND não é, ao contrário de outras demências neurodegenerativas, axiomático. As HAND não são invariavelmente progressivas, como o Alzheimer, por exemplo. Seu curso é extremamente variável, com indivíduos mostrando recuperação em várias capacidades cognitivas (após o início da HAART, por exemplo), piora cognitiva (com o avanço da doença, por exemplo), estabilidade cognitiva ou mesmo apresentando um curso flutuante [73, 80].

Quando avaliamos as habilidades motoras e a velocidade no processamento de informações, consideramos que a bradicinesia e a bradifrenia são as características clássicas

do comprometimento neurológico na AIDS. Comprometimento extrapiramidal severo (com coreia, mioclonos, discinesia e distonia), não é frequentemente observado na infecção pelo HIV. A bradicinesia pode ser verificada através do teste da marcha cronometrada [81], da avaliação de destreza manual (Teste da prancha de pinos chanfrados) [82] e do Teste do tamborilar dos dedos [83]. A lentidão na velocidade de processamento de informações pode ser verificada em tarefas com (Teste de trilhas) e sem (stroop color-word) funções motoras.

No que concerne ao aprendizado e à memória, o comprometimento da memória episódica é altamente prevalente em indivíduos HIV+, com índices descritos entre 40% e 60% [83, 84]. Estes déficits podem ser facilmente confirmados em testes verbal (lista de palavras) e visual (desenhos simples e complexos). Quando consideradas em conjunto com o alentecimento psicomotor, os déficits da memória episódica são considerados dos mais sensíveis indicadores para as HAND [60].

Ainda considerando a memória, um dos aspectos mais dependentes dos circuitos frontais é a memória prospectiva, que diz respeito à habilidade do indivíduo executar uma intenção futura (“lembrar-se de lembrar”). Os indivíduos HIV+ usualmente manifestam comprometimento leve a moderado no desempenho obtido em testes para tal característica, e a memória prospectiva é crucial para a manutenção da independência, sendo essencial para tarefas da vida diária como o próprio trabalho, controle de finanças, engajamento social e a adesão ao tratamento[85-87]. Muitos pacientes não percebem o declínio de sua memória prospectiva, o que torna sua situação ainda mais delicada, uma vez que não fará uso das técnicas alternativas de memória, como fazer lembretes, solicitar ajuda de alguém ou usar estratégias mnemônicas.

Nos estágios iniciais da infecção pelo HIV, as habilidades de atenção e concentração parecem estar poupadas [88], mas à medida que a doença evolui, distúrbios de leve a moderados nestes domínios já podem ser percebidos. A maioria dos testes utilizados para a avaliação da atenção não é específica e pode haver sobreposição com outras funções cognitivas, mais notadamente com a velocidade de processamento de informação. Este fato fez com que modelos de teste como os propostos por Mirsky e Duncan (2001) [89], que trabalham com a hipótese da existência de cinco componentes no processo da atenção (foco/execução, decodificação, shift, sustentação e estabilização), fossem aplicados nos pacientes infectados pelo HIV. Mesmo assim, o componente foco/execução pode avaliar mais o processamento da informação que a própria atenção. De qualquer modo, o comprometimento da atenção em conjunto com danos na função executiva são os mais fortes

preditores de dependência nos testes de desempenho usualmente realizados nos pacientes infectados pelo HIV.

As funções executivas incluem a capacidade de resolver problemas complexos e comportamentos independentes, entre outras habilidades. Sua avaliação geralmente é realizada através de testes de abstração, razão e solução de problemas. Funções executivas intactas são dependentes do córtex frontal (principalmente o sistema dorsolateral pré-frontal), parietal posterior e gânglios da base [90]. Por esta informação, já deduzimos que as funções executivas estarão comprometidas na infecção pelo HIV, principalmente nos estágios mais avançados [88]. O prejuízo das funções executivas está fortemente associado com o comprometimento das atividades da vida diária [12], o que torna seu diagnóstico precoce bastante relevante. Comparando com outros domínios cognitivos (atenção e linguagem, por exemplo), poucos estudos têm avaliado o componente subjacente dos processos de disfunção executiva relacionada ao HIV.

Por considerarmos que os córtex occipital e parietal são relativamente poupados na encefalopatia pelo HIV, acreditava-se que a cognição espacial estaria preservada. No entanto, os testes usualmente realizados não avaliavam adequadamente esta função cognitiva, pois basicamente restringiam-se à cópia da figura de Rey-Osterrieth. Investigações posteriores têm avaliado determinados aspectos da cognição espacial, a saber: habilidade de detectar, compreender, manipular e integrar os estímulos visuais no contexto ambiental. Sem surpresa, verificou-se que existe comprometimento das habilidades espaciais geralmente quando há comprometimento dos circuitos fronto-parietais [15]

A linguagem é geralmente comprometida em crianças portadoras do HIV [91], principalmente a linguagem expressa, mas em adultos este domínio geralmente é poupado. No entanto, como ocorre com outras funções, não há muitos estudos disponíveis. Em 2008, Mathew e Bhat publicaram uma série de casos que sugeriam anormalidades vocais subclínicas, como diminuição no volume da fala, duração fônica menor e tremor vocal discreto [92]. No geral, há indícios de que funções básicas de linguagem (discriminação vocal e repetição) estão normais [93], mas aspectos mais complexos da linguagem podem ser prejudicados, tendendo a ser mais perceptíveis em fases mais avançadas da doença.

O comprometimento da fluência verbal é o déficit de linguagem mais verificado em pacientes portadores de HIV e acredita-se que ocorra em aproximadamente 40% da população [84]. No início da doença, tende a ser discreto, evoluindo com o avanço da infecção [94]. Os déficits de fluência verbal ocorrem por uma série de fatores subjacentes, como bradifrenia, redução da memória semântica e dificuldades do paciente em manejar as categorias léxico-

semânticas em seu discurso. Existem tipos diferentes de comprometimento na fluência verbal e estudos sugerem que o déficit de fluência de ação (por exemplo, enumerar verbalmente coisas que as pessoas fazem) tem neuropatogênese diferente do déficit de fluência verbal tradicional (quando se pede para enumerar animais, por exemplo). O déficit de fluência de ação está presente em aproximadamente 60% dos pacientes com HAND [95]. Na prática, pode-se diferenciar o déficit da fluência de ação do déficit da fluência nominal em níveis cognitivos e neurobiológicos. Comparada com a fluência nominal, o déficit da fluência de ação se correlaciona mais com medidas de coordenação motora, funções executivas e memória de trabalho em portadores do HIV [95]. Além disso, a fluência de ação e não a nominal se correlaciona com os biomarcadores do HIV para a astrocitose (ex.: aumento de S-100 β no líquor), sugerindo que a neuropatogênese dos déficits seja distinta. Acredita-se, inclusive, que o déficit na fluência de ação é duas vezes mais sensível em prever incapacidades funcionais que o déficit da fluência nominal. Fato é que ambas ocorrem com relativa frequência em pacientes infectados pelo HIV, em maior ou menor grau, dependendo do estágio evolutivo da doença. [15]

Como já descrito anteriormente, determinados indivíduos parecem mais propensos ao dano neurológico. Por exemplo, indivíduos que possuem o alelo E4 para a apolipoproteína E geralmente cursam com declínio cognitivo mais grave, talvez por apresentar maior vulnerabilidade neuronal ao estresse oxidativo [96]. Do mesmo modo, indivíduos com baixo índice de massa corporal [2] e do sexo feminino [97] poderão sofrer maiores e mais precoces danos cognitivos. Indivíduos idosos tendem a apresentar maior acúmulo de proteína β amilóide no SNC e, portanto, maior propensão à demência, situação exacerbada pelo fato da proteína HIV tat impedir sua degradação[98]. Em geral, a sintomatologia dos danos neurocognitivos remete àqueles encontrados em outras demências subcorticais-frontais. Pode haver déficit de atenção, memória, concentração, disfunção executiva, redução na velocidade do processamento de informação, além de transtornos do humor variando desde apatia até a psicose. Mais tardiamente, são comuns os distúrbios viso-espaciais, de linguagem e práxis.

Enfim, os sintomas das alterações neurocognitivas associadas ao HIV são semelhantes àqueles apresentados em patologias que afetam a função do circuito fronto-estriatal, sugerindo que estes danos podem comprometer as estruturas responsáveis pelo controle do impulso. Há prejuízo nas funções executivas, memória episódica, velocidade no processamento de informações, habilidades motoras, atenção, memória de trabalho, linguagem e sensopercepção [15]. Destes, o comprometimento na memória episódica é considerado altamente prevalente, prejudicando a habilidade de planejar e executar intenções [59].

2.7 Imagenologia na infecção pelo HIV

A Demência associada ao HIV costuma ocorrer em fases mais avançadas da infecção e predominantemente afeta a substância branca. À macroscopia, o volume cerebral parece acentuadamente reduzido em comparação com pacientes hígidos da mesma idade. Infelizmente, quando o comprometimento funcional é percebido no paciente infectado, atrofia cerebral relevante já deve ter ocorrido, sugerindo que as manifestações clínicas do comprometimento cognitivo geralmente prenunciam perda celular e dano cerebral estrutural importante [99].

A tomografia computadorizada mostra atrofia simétrica e difusa desproporcional à idade do paciente, notando-se também atenuação anormal da substância cinzenta periventricular. Em imagens de RNM, atrofia cerebral difusa com áreas simétricas, irregulares ou confluentes de prolongamento T1 e T2 são vistas dentro da substância branca periventricular e profunda. Geralmente, há predominância frontal, que pode incluir o envolvimento do corpo caloso. As imagens do tensor de difusão mostram também alterações na difusividade média e anisotropia fracionada na substância branca subcortical em pacientes infectados pelo HIV, mesmo que as imagens à RNM sejam aparentemente normais [100-102].

À espectroscopia verifica-se um declínio nos níveis de N- acetilaspártato (NAA), um metabólito quase que exclusivo dos neurônios e de suas extensões dendríticas [103], assim como níveis aumentados de colina (Cho) e mio-inositol (mI). Muitos grupos também relatam baixos valores na relação NAA/Creatina (Cr) [104-109], altos valores de Cho/Cr [105, 107-109], e altos valores de mI/Cr [104, 110], apesar destes achados não serem unanimidade. Ernst et al [111] descreveram valores significativamente baixos em pacientes demenciados, tornando a interpretação dos metabólitos menos definitiva. Além disso, apesar do comprometimento cerebral pelo HIV ser difuso, grande parte dos investigadores usa métodos com voxel único para examinar apenas 3,5 a 8 cm³ do tecido cerebral, impedindo avaliação real das alterações metabólicas.

Estudos já publicados indicam que a atrofia cerebral resulta da infecção pelo HIV no SNC e que, apesar do predomínio da atrofia ocorrer em estruturas subcorticais, ela é um processo difuso que atinge as substâncias branca e cinzenta [60, 112, 113]. No entanto, a história natural da perda do parênquima cerebral e as disfunções neurocognitivas associadas durante o curso da infecção pelo HIV são desconhecidas. Sohil et al, em estudo publicado em 2002 [99], descrevem que os déficits neurocognitivos são significativamente correlacionados

com a atrofia (menor volume cerebral). Isto sugere que a perda no volume do parênquima cerebral (VPC) em geral prediz um desempenho pior em testes neuropsicológicos. Além disso, este estudo mostrou ainda que a infecção pelo HIV pode, diretamente, ser correlacionada com desempenho neuropsicológico ruim, do mesmo modo que a perda no VPC. Aventou-se, portanto, que a quantificação das alterações no VPC em pacientes infectados pelo HIV realizada de maneira sequencial poderia permitir um meio de identificar pacientes com maior risco de desenvolver quadros demenciais e poderia, ainda, permitir que se avaliasse o potencial de neuroproteção em esquemas de antiretrovirais [99].

Estudo posterior publicado em 2003[114] pelo mesmo grupo considerou, porém, que embora a avaliação do VPC possa ser considerada um marcador confiável do somatório de todos os processos patológicos, apresenta muitas limitações: não reflete somente perda axonal e neuronal, mas também perda de mielina e redução no diâmetro do axônio. A mensuração do VPC pode, também, ser parcialmente mascarada pela gliose reativa e, isoladamente, não fornece qualquer informação a respeito da qualidade do tecido cerebral restante.

Em contraste com o VPC, a concentração de NAA provê informação específica da qualidade e densidade dos neurônios e axônios remanescentes. Estudos de espectroscopia confirmam que a degeneração difusa ocorre mesmo quando o comprometimento clínico severo está ausente [110, 114-116]. O interessante é que o VPC está relacionado com a pontuação obtida em testes para avaliação do comprometimento motor (CM), mas não com os testes relativos à velocidade de processamento de informação (VPI). Por sua vez, os valores de NAA correlacionam-se com o último parâmetro (VPI) e não com o primeiro (CM). Acredita-se que a limitação espacial da perda neuronal na infecção pelo HIV (principalmente em gânglios da base e córtex frontal) pode ser muito pequena para ser considerada relevante em termos de contingente total de neurônios e axônios.

Em suma, a atrofia cerebral e os valores de NAA permitem obter informações complementares sobre a quantidade de parênquima perdido e a qualidade dos neurônios remanescentes. Uma vez que ambos se correlacionam com parâmetros cognitivos distintos, podem, potencialmente, permitir uma avaliação objetiva dos pacientes infectados pelo HIV que, na prática, são muitas vezes inacessíveis pelos métodos subjetivos.

Já em estudos funcionais, verifica-se que o hipermetabolismo nos gânglios da base é a principal característica nos estágios iniciais da demência associada ao HIV. No entanto, este hipermetabolismo ganglionar é visto também nas fases avançadas da doença, o que sugere um aumento na atividade destes núcleos para compensar a perda neuronal [26].

Recentemente, análises utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostraram redução nos transportadores pré-sinápticos de dopamina, o que também pode contribuir significativamente para a patogênese da demência pelo HIV [24, 117, 118]. Além disso, já se demonstrou através de espectroscopia por RNM redução nos níveis de NAA, que reflete dano neuronal, e aumento nos níveis de mioinositol, que sugere aumento na renovação celular e persistente inflamação do SNC [24].

Avaliações funcionais mais recentes como o BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) pela RNM mostram que a área cerebral relacionada ao domínio cognitivo acometido (ex.: atenção), apresenta redução de atividade quantificável. Também se sabe que a quantidade de fluxo sanguíneo cerebral em repouso é inversamente proporcional à presença de déficits neurocognitivos, através do uso de uma técnica conhecida como ASL (Arterial Spin Labeling) [24].

O método de RNM funcional (RNMf) utilizando o contraste dependente do nível sérico de oxigênio (BOLD) pode avaliar a atividade cerebral, incluindo alterações subclínicas. Estudos de RNMf envolvendo atenção e memória de trabalho usualmente têm encontrado aumento na ativação de determinadas regiões do cérebro de pacientes infectados pelo HIV, com ou sem comprometimento cognitivo, quando comparados com controles soronegativos [119-121]. Estes achados sugerem que os pacientes infectados pelo HIV utilizam sua “reserva cerebral” quando desempenham tarefas de atenção e memória de trabalho para compensar os danos existentes no substrato neural.

A avaliação evolutiva de pacientes HIV+ e controles soronegativos mostra que existe um padrão de aumento de atividade em determinadas regiões dos pacientes HIV+ com caráter compensatório: supostamente, esse paciente requer recrutamento de circuitos cerebrais previamente não utilizados para manter o desempenho normal em tarefas solicitadas. Do mesmo modo, verifica-se a redução da atividade em áreas cerebrais relacionadas à atividade solicitada em pacientes soronegativos, sugerindo participação do aprendizado [38].

Outro achado interessante em estudos utilizando o BOLD em pacientes HIV+ é o provável envelhecimento prematuro que ocorre no cérebro dos pacientes infectados. Embora decréscimos de ativação idade-dependentes tenham sido relatados em vários estudos de RNMf, maior ativação cerebral foi observada em pacientes mais velhos em comparação com pacientes mais jovens infectados pelo HIV em áreas fronto-parietais (tarefas envolvendo atenção visual) [122] e no hipocampo (tarefas envolvendo memória de trabalho e atenção) [123-125]. Além disso, o envelhecimento normal é geralmente associado à mudança da atividade cerebral de regiões posteriores (occipital e parietal) para regiões anteriores

(frontais). Nos pacientes HIV+, a maior ativação de áreas pré-frontais no início do estudo e um ano depois sugerem, realmente, envelhecimento cerebral prematuro [38].

Em suma, em pacientes portadores do HIV, a ativação aumentada temporária em estudos de BOLD sugere decréscimo na eficiência neural, possivelmente secundária a danos progressivos no substrato neural, a despeito do status assintomático clínico e neuropsicológico.

2.8 Tratamento das alterações neurocognitivas associadas ao HIV com HAART

O principal propósito da terapia antiretroviral nas HAND é produzir completa supressão viral tanto no plasma como no líquido. Esquemas potentes, incluindo três ou mais agentes antirretrovirais, representam a terapia preconizada para pacientes portadores de HAND. Esquemas terapêuticos que contenham inibidores da protease são ditos capazes de reverter déficits neurocognitivos, desde que iniciados precocemente [126-128].

Como em qualquer outra infecção, é necessária a maior penetrabilidade do agente antimicrobiano pela BHE para que se dê sua ação terapêutica. O grande problema é que pouco se sabe a respeito da penetração dos antiretrovirais no parênquima cerebral. As concentrações no plasma são geralmente maiores que as do líquido, particularmente para os já referidos inibidores da protease, sugerindo que algum mecanismo seja capaz de promover sua saída do tecido cerebral. Alguns estudos têm referido as bombas de efluxo, como as P-glicoproteínas, como as responsáveis por essa eliminação. Também não se sabe ao certo se há correlação entre a concentração dos antirretrovirais no líquido e no parênquima cerebral [129], o que dificulta outras análises.

De qualquer modo, mesmo com a HAART, a reversão dos déficits neurocognitivos pode ocorrer de modo lento [130] ou mesmo não ocorrer [131], considerando que o SNC geralmente possui populações virais distintas daquelas encontradas em plasma e tecidos linfóides [132], com respostas também diferentes aos agentes antivirais (teoria da compartimentalização) [133]. Além disso, pela dificuldade de penetração dos agentes da HAART através da BHE, a replicação viral dentro do SNC pode persistir em paralelo a uma terapia antiretroviral “eficiente” na periferia.

Outro ponto que também vem sendo considerado é a relação direta entre capacidade de inibição da replicação viral com o risco de dano neuronal verificada *in vitro* para vários agentes antiretrovirais, o que também poderia contribuir para a persistência do declínio cognitivo [134].

Na tabela 1 podemos verificar os índices de penetrabilidade para os esquemas de antirretrovirais mais comumente utilizados: quanto maior o escore (CPE), maior a eficácia junto ao SNC.

Tabela 1: Pontuação de penetração - eficácia dos esquemas antirretrovirais no SNC (do inglês Central Nervous system Penetration - Effectiveness score - CPE)

	CPE
LOPINAVIR/r	
LPV/r + ABC + 3TC	2,5
LPV/r + ZDV + 3TC	2,5
LPV/r + FTC + TDF	2,0
EFAVIRENZ	
EFV + ABC + 3TC	2,0
EFV + ZDV + TDF	2,0
EFV + FTC + TDF	1,5
ATAZANAVIR/r	
ATV/r + ABC + 3TC	2,0
ATV/r + ZDV + 3TC	2,0
ATV/r + FTC + TDF	1,5
SAQUINAVIR/r	
SQV/r + ABC + 3TC	1,5
SQV/r + ZDV + 3TC	1,5
SQV/r + FTC + TDF	1,0

*ver lista de abreviaturas para siglas

Mesmo após a introdução da HAART, estudos evidenciam progressão das anormalidades neurológicas (comprometimento da substância branca e atrofia cerebral). Este fato pode, às vezes, ser confundido com falha terapêutica. Correlacionado a HAART com o estudo imagiológico, acredita-se que leva algum tempo após o início da HAART para que as anormalidades à RNM diminuam ou estabilizem. Os resultados dos estudos neuropatológicos recentes sugerem que as lesões na substância branca refletem uma ruptura da BHE e um aumento no conteúdo de água, o que explica a natureza reversível das anomalias [141-143] e aventa a hipótese de que a demência seja uma encefalopatia metabólica sustentada pela replicação do HIV [144]. Algumas outras observações podem também ser importantes na compreensão das diferenças entre a evolução dos resultados da RNM, a função cognitiva e o estado imune em pacientes cognitivamente comprometidos já em uso de HAART: 1) o dano

cerebral induzido pelo HIV é, provavelmente, um resultado de mecanismos indiretos e produção de fatores difusíveis, e a evolução da disfunção cognitiva pode estar relacionada à alteração metabólica ao invés de lesão estrutural, e 2) a relação patogênica entre o dano cortical presente nos pacientes com HAND e os sintomas clínicos/carga viral ainda não é esclarecida. A progressão de atrofia nos pacientes sob HAART parece não corresponder à melhora do estado imunológico, uma vez que, apesar da terapêutica antirretroviral potente, o dano neuronal parece progredir sem manifestação clínica.

Além do possível dano direto já comentado, a HAART é também considerada como gatilho para a ocorrência da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS, do inglês Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome), que pode ocorrer em média de dois a quatro meses após o início do tratamento antirretroviral em até dois terços dos pacientes tratados [135-139]. Esta desordem se caracteriza por síndromes inflamatórias associadas à piora paradoxal de processos infecciosos pré-existentes ao tratamento. O diagnóstico desta afecção não tem critérios definidos, mas basicamente são necessários alguns parâmetros para que se considere presente: 1) a presença de AIDS com uma baixa contagem de linfócitos T CD4+ antes do tratamento (geralmente menor que 100 células/mm³); 2) resposta virológica e imunológica positiva à HAART (definida como uma redução maior que 1 a 2 logs na carga viral associada a um aumento de duas a quatro vezes a contagem de CD4+ em oito semanas); 3) associação temporal entre o início da HAART e as manifestações clínicas da doença (variando de dois a quatro meses, mas com relatos chegando a nove meses); 4) presença de manifestações clínicas compatíveis com síndrome inflamatória e, 5) ausência de evidências de alergia às drogas, resistência à HAART ou não aderência ao tratamento [140]. O diagnóstico de IRIS é difícil e, comumente, sua presença promove declínio do quadro clínico do paciente.

Idealmente, a terapêutica para a infecção pelo HIV deve ser iniciada antes que danos imunológicos irreversíveis tenham ocorrido. Há questões em aberto sobre terapia antirretroviral. Exemplos de combinações de uso corrente ou sob investigação são numerosos. Construir uma potente combinação entre as classes de drogas requer um conhecimento profundo do seu mecanismo de ação, efeitos adversos e interações medicamentosas potenciais. Saber interpretar o resultado da terapia instituída também é considerado parte do tratamento, sendo sugerida a inclusão de estudos neuropsicológicos, neuroimunológicos, medidas virológicas e estudos neuroradiológicos. De qualquer forma, é sempre importante lembrar que os resultados dos testes neuropsicológicos não são exclusivos apenas de uma doença, e devem ser considerados dentro de um contexto clínico [145-147].

O uso da HAART não impede o desenvolvimento das HAND. Os pacientes que desenvolvem essas manifestações estão mais propensos a ter baixa adesão ao tratamento e, conseqüentemente, uma progressão mais acelerada da infecção por HIV [148].

Os dados disponíveis na literatura são oriundos basicamente de coortes internacionais, e estudos conduzidos em coortes brasileiras podem colaborar para melhor caracterização dessas manifestações no nosso meio.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência de déficits cognitivos em pacientes com HIV/AIDS em acompanhamento ambulatorial em duas instituições no Rio de Janeiro.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar o déficit cognitivo associado ao HIV através de avaliação neuropsicológica estruturada de acordo com os critérios da Academia Americana de Neurologia.
- Determinar força de associação de determinados fatores (idade, gênero, nível educacional, CD4+ nadir e carga viral) à presença de déficit cognitivo na população estudada.
- Comparar os resultados obtidos com a Escala Internacional de Demência pelo HIV (EDI^{HIV}) como instrumento inicial de avaliação cognitiva quando aplicada por profissional não-médico e por profissional médico.
- Determinar a correlação entre os resultados obtidos com a EDI^{HIV} com os resultados de uma avaliação neuropsicológica estruturada.

4 METODOLOGIA

4.1 Sujeitos da Pesquisa

O estudo realizado tem desenho transversal, sendo composto por uma coorte de pacientes infectados pelo HIV acompanhados nos ambulatórios do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ e do Hospital Municipal Desembargador Leal Júnior, em Itaboraí.

O tamanho amostral foi calculado através do programa estatístico R para comparar a prevalência de demência entre os grupos de pacientes HIV positivos com e sem tratamento antirretroviral (HAART). Para tanto, assumiu-se, a partir de um estudo piloto e de dados da literatura, que a prevalência de déficit cognitivo em pacientes virgens de tratamento é de 15% e que a prevalência de déficit cognitivo nos pacientes com SIDA é de 40% (nível de significância de 1%, poder de 80%).

A seleção dos indivíduos participantes teve caráter randômico, seguindo critérios de exclusão, a saber: idade menor que 18 anos, existência de distúrbios neuropsiquiátricos, acometimento do sistema nervoso central por quaisquer doenças oportunistas, uso de drogas psicoativas ou qualquer outra condição que, na opinião do examinador, impossibilitasse avaliação cognitiva adequada. Do total de pacientes avaliados, 110 deles pertenciam aos ambulatórios da Fiocruz; os demais 77 pacientes formaram uma amostra de conveniência, selecionada a partir de pacientes acompanhados nos ambulatórios de Doenças Infecciosas do HMDLJ, seguindo rigidamente os mesmos critérios de exclusão já descritos.. Tal amostra foi criada pelo alto grau de absenteísmo que encontramos nas consultas agendadas com os pacientes da Fiocruz e nossa necessidade de cumprir prazos pré determinados para o bom andamento do projeto.

Os dados clínicos tais como o CD4 Nadir, a carga viral plasmática, o tempo desde o diagnóstico do HIV e o uso ou não da medicação antirretroviral foram obtidos através da consulta ao prontuário eletrônico do paciente. Na entrevista foram coletados dados como nome completo, número do prontuário, data de nascimento, sexo, grau de escolaridade, situação ocupacional e confirmado o uso regular da terapia antirretroviral.

4.2 Avaliações Cognitivas

Os pacientes foram inicialmente submetidos à aplicação da Escala Internacional de Demência pelo HIV (EDI^{HIV}) no intuito de identificar possíveis déficits cognitivos relacionados à infecção pelo HIV. A EDI^{HIV} é constituída por subtestes que avaliam a velocidade motora, a velocidade psicomotora e a memória. Logo ao iniciar o teste, o pesquisador pronuncia quatro palavras (uma palavra por segundo), solicitando imediatamente ao paciente que as repita, advertindo-o a memorizá-las, informando que as mesmas palavras deverão ser perguntadas posteriormente. Caso haja necessidade, o pesquisador poderá repetir as palavras apenas uma vez.

No primeiro subteste, no intuito de avaliar a velocidade motora, orienta-se o paciente a realizar a oposição do primeiro e segundo dedos da mão não dominante na maior velocidade possível, por cinco segundos. A pontuação será dada conforme o número de movimentos completados no tempo determinado: quatro pontos, se completar 15 repetições; três pontos, se completar de 11 a 14 repetições; dois pontos, se completar de sete a dez repetições; um ponto, se completar de três a seis repetições; e zero pontos se completar de zero a duas repetições.

A velocidade psicomotora é testada através da execução de uma série definida de movimentos a serem realizados com a mão não dominante na sequência estabelecida: bater com o punho fechado e pronado numa superfície, em seguida bater com a palma da mão espalmada e, por último, bater com a mão na posição neutra a face lateral do quinto dedo na mesma superfície. O paciente terá dez segundos para executar a sequência descrita o maior número de vezes possível. O examinador poderá demonstrar e permitir que o paciente pratique duas vezes antes de iniciar a contagem do tempo. Serão atribuídos quatro pontos se o participante completar quatro sequências, três pontos para três sequências, dois pontos para duas sequências, um ponto para uma sequência e zero se este for incapaz de realizar a tarefa.

O teste da memória consiste em solicitar ao paciente que repita as quatro palavras pronunciadas no início da avaliação. É atribuído um ponto para cada palavra repetida corretamente, meio ponto para cada palavra que necessite de uma pista do avaliador e nenhum ponto para as palavras esquecidas.

O escore final da EDI^{HIV} é a resultante do somatório das pontuações obtidas em cada subteste, variando de um mínimo de zero ponto a um máximo de doze pontos. O paciente que apresenta um escore menor ou igual a dez pontos deverá ser avaliado através de testes neuropsicológicos específicos por profissional especializado, para diagnosticar um possível quadro demencial associado ao HIV.

Com o intuito de avaliar a eficácia da EDI^{HIV} como bateria de rastreio, todos os indivíduos selecionados foram, inicialmente, submetidos à aplicação do referido teste por profissional não-médico treinado previamente. Em até 14 dias após, os pacientes foram submetidos a uma nova avaliação, mas desta vez feita por um neurologista que aplicou tanto a EDI^{HIV} quanto uma bateria formal de testes neuropsicológicos (tabela 2).

Os testes incluídos nesta bateria (vide Anexo A) visavam avaliar os seguintes domínios: velocidade de processamento de informação, atenção, coordenação motora, memória, funções visuoespaciais e habilidade motora.

Tabela 2: Testes neuropsicológicos agrupados por domínios.

<i>Velocidade de processamento de informação e Atenção</i>
Teste de Substituição Dígitos-Símbolo [149]
Teste de Trilhas (partes A/B) [151]
<i>Praxis e coordenação motora</i>
Teste da Prancha de Pinos Chanfrados (<i>Grooved Pegboard</i>) [19]
<i>Memória</i>
RAVLT (<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>)[150]
<i>Linguagem</i>
Fluência Verbal Categórica [151]
<i>Funções visuoespaciais/ visuoespaciais</i>
Teste de Substituição Dígitos-Símbolo [148]
<i>Habilidade motora</i>
Teste da Prancha dos Pinos Chanfrados (<i>Grooved Pegboard</i>) [19]
Marcha Cronometrada [152]

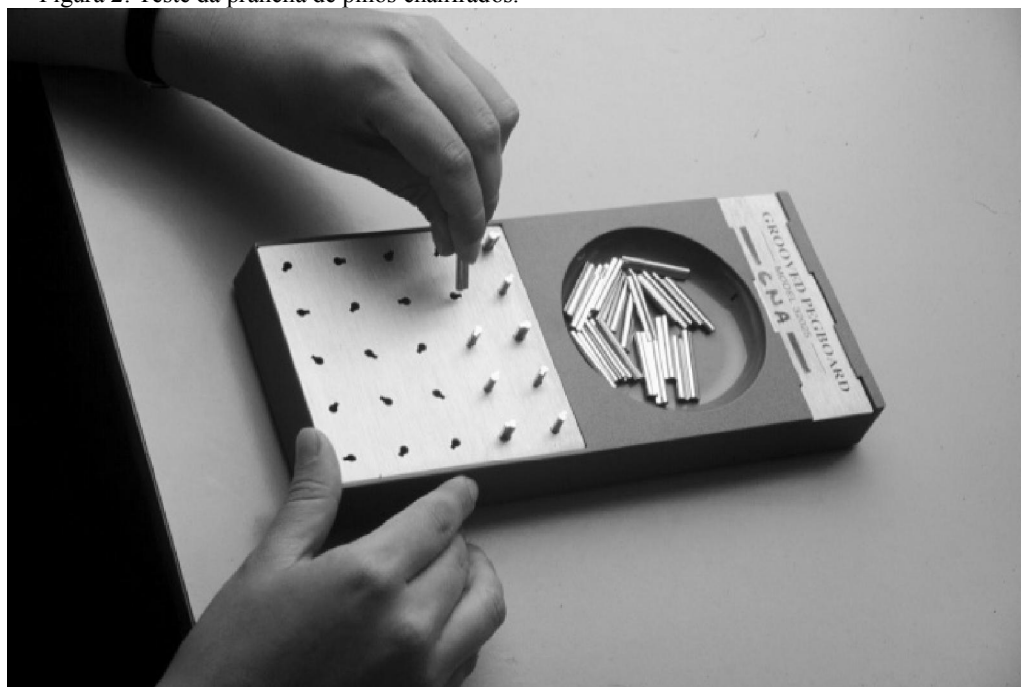
O teste da substituição de símbolos por dígitos [148] é um teste cronometrado que utiliza papel e lápis. É um dos testes da Bateria Wechsler que avalia a atenção e a destreza visomotora. Sob pressão do tempo, o paciente tem que substituir os símbolos por dígitos, seguindo uma padronização. O tempo limite é de 90 segundos e o escore é o número de substituições corretas. É um teste de desempenho psicomotor que relativamente não sofre influência da habilidade intelectual pré-mórbida ou da memória. Nota-se uma discreta tendência de desempenho superior nas mulheres. A idade tende a influenciar no escore. Ele é mais sensível do que outros testes da bateria Wechsler para mínimas lesões cerebrais, sendo um dos primeiros testes a declinar na demência.

O teste de trilhas partes A/B [151] é um teste de atenção complexa e de flexibilidade cognitiva. Sob pressão do tempo, o paciente tem que ligar, em ordem sequencial, os números

apresentados em uma folha sem retirar a ponta do lápis do papel (parte A). O escore é o tempo gasto em segundos para ligar os números. Na segunda etapa do teste (parte B), o paciente deve intercalar os números com as letras do alfabeto também na ordem sequencial (ex; 1-A-2-B-3-C-4-D...). Da mesma forma, o escore é o tempo gasto em segundos. Um terceiro escore, em percentual, é obtido para avaliarmos o percentual de perda entre a parte A e B, através da fórmula $\{(Trail\ B - Trail\ A) * 100\} / Trail\ A$. O tempo máximo para cada etapa é de 300 segundos. É um teste que se correlaciona altamente com os testes de habilidade mental e com a gravidade do déficit cognitivo. É um teste de escaneamento visual complexo com um componente motor, sendo que a velocidade motora e a agilidade são fortes contribuintes para um bom desempenho. É muito sensível a vários insultos cerebrais e sofre influência da idade e do grau de escolaridade, principalmente a parte B. (Spreen & Strauss, 2000) [152] .

O teste da prancha de pinos chanfrada (Grooved Pegboard – figura 2) [20] é um teste que avalia a destreza motora e a velocidade na execução de uma tarefa motora, através de uma prancha com 25 orifícios chanfrados, com diferentes angulações. O paciente deve, sob pressão do tempo, encaixar perfeitamente os pinos nos orifícios. Sua complexidade o torna sensível para avaliar alentecimento psicomotor. O escore é o tempo gasto na execução da tarefa, tanto com a mão dominante (GPMD) quanto com a não-dominante (GPMND). É um teste que sofre a influência da idade.

Figura 2: Teste da prancha de pinos chanfrados.



A Lista de palavras de Rey (Rey Auditory-Verbal Learning Test) [149] foi inicialmente desenvolvida por Rey em 1964. Ela avalia a memória auditiva verbal imediata e tardia, possibilitando ainda traçar uma curva de aprendizado, revelar estratégias de aprendizado e tendências à confabulação ou confusão. O examinador lê uma lista de palavras cinco vezes, na velocidade de uma palavra por segundo e, imediatamente após cada leitura, o paciente deve repetir o maior número de palavras que lembrar. Para cada palavra lembrada o examinado ganha um ponto. Após a quinta leitura, o examinador lê uma segunda lista distinta da primeira e que funciona como um distrator. O paciente deve, então, repetir as palavras desta segunda lista. Depois são feitas mais duas evocações da primeira lista, sendo a primeira imediatamente após a leitura da lista B e a segunda 15 minutos após. Em uma segunda parte do teste, lê-se uma série de palavras, dentre as quais estão aquelas da primeira lista, e o paciente deve dizer quais pertencem à lista A (reconhecimento). O escore é o número de palavras lembradas para cada leitura. É um teste que sofre influência da idade, com os escores mais baixos sendo encontrados a partir dos 70 anos. O grau de escolaridade, a fluência verbal e a habilidade mental também contribuem para um bom desempenho.

O teste de Fluência verbal [150] é realizado sob pressão de tempo (60 segundos), sendo o paciente solicitado a nomear, sem que haja repetição, o maior número possível de

animais. Avalia linguagem, memória semântica e funções executivas. O escore final é o número de palavras ditas não repetidas.

O teste da Marcha Cronometrada foi realizado em um corredor plano e sem obstáculos de aproximadamente 15 metros - as distâncias utilizadas para o cálculo de velocidade de marcha variam entre 6m e 20m [153]. Consiste em orientar ao paciente que ande depressa, sem correr, no trajeto solicitado. São realizadas três medidas, com intervalo de 15 a 30 segundos entre elas, sendo o resultado final a média dos tempos obtidos. Este teste avalia a velocidade motora dinâmica. Pacientes com distúrbios cognitivos, sobretudo de predominância frontal, tendem a ser mais lentos que indivíduos controle.

Em todas as avaliações realizadas utilizou-se o cronômetro Kadio KD-2005 Professional Quartz Timer, o qual fornece medidas de horas, minutos, segundos e centésimos de segundo.

A partir de um banco de dados de pacientes soronegativos submetidos aos mesmos testes, foram estabelecidas tabelas normativas de comparação, onde os fatores de correção foram a escolaridade e a idade. Desta forma, os grupos foram estratificados quanto à escolaridade da seguinte forma: ensino fundamental, ensino médio e ensino superior. Quanto à idade, foram estratificados grupos a cada duas décadas de vida: 18 aos 35 anos, dos 36 aos 55 anos e acima dos 55 anos de idade.

Os critérios de comprometimento cognitivo foram os descritos em 2007 [79]. O déficit cognitivo assintomático (ANI) é definido como um déficit assintomático no desempenho em testes neuropsicológicos de pelo menos um desvio padrão abaixo da média da população normal em pelo menos duas áreas cognitivas: processamento da atenção-informação, linguagem, abstração-execução, habilidade motora perceptual complexa, memória, incluindo aprendizado e reaprendizado, habilidades motoras simples ou habilidades perceptuo-sensoriais. Esta deficiência cognitiva não interfere nas funções diárias, não apresenta critérios para delirium nem demência e não há condições preexistentes que justifiquem o distúrbio. Os critérios que definem o déficit cognitivo brando (MND) são uma incapacidade leve a moderada na função cognitiva de pelo menos um desvio padrão abaixo da média da população normal em pelo menos dois domínios cognitivos diferentes. Observa-se interferência leve nas atividades da vida diária, mas também não há critérios para delirium e demência e não existem outras comorbidades que expliquem a deficiência. A demência pelo HIV (HAD) se caracteriza por um déficit cognitivo de moderado a grave em pelo menos dois desvios padrão abaixo da média da população normal em pelo menos duas áreas cognitivas.

Ocorrem dificuldades significativas nas atividades da vida diária, ausência de critérios para delirium e a demência não é explicada por comorbidades prévias.

Em nosso estudo não houve avaliação funcional, portanto os pacientes foram classificados em apenas duas categorias: Déficit Cognitivo Leve (ANI + MND) e Demência (HAD).

4.3 Análise Estatística

A análise dos resultados foi realizada no programa estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows versão 16.0. As medidas resumo foram avaliadas através das medianas para as variáveis contínuas e das frequências para as variáveis categóricas. Foram utilizados testes estatísticos não paramétricos (Mann-Whitney e Qui-Quadrado de Pearson), teste de confiabilidade (Alpha de Cronbach), teste de correlação (Spearman), o Coeficiente de Correlação Intraclasse e o Teste de Kappa. Um p valor menor do que 0.05 foi considerado significativo para todas as análises estatísticas. Foram utilizados os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher, Teste U de Mann- Whitney e o coeficiente de correlação de Spearman, em análise univariada, para identificar os fatores associados ao declínio cognitivo.

4.4 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo CEP do IPEC sob número de protocolo nº. 0043.0.009.000-08 em 16/12/2008.

5 RESULTADOS

No período compreendido entre março de 2010 a janeiro de 2011 foram avaliados 187 pacientes portadores da infecção HIV/AIDS, sendo 38,5% deles VT, com mediana de idade de 35,4 anos (DP=10,7) e 61,5% deles NVT, com mediana de idade de 43,1 anos (DP= 11,4). Da totalidade dos pacientes, 53,5% eram homens. As características individuais de cada paciente encontram-se descritas nos Anexos B e C.

Utilizando os critérios da AAN para caracterização de comprometimento cognitivo descritos na seção 2.5, à página 12, determinamos que 52,40% (98/187) dos pacientes avaliados apresentavam comprometimento cognitivo (déficit cognitivo leve + demência), categorizados segundo a tabela 3.

Tabela 3: Classificação final dos pacientes segundo critérios da AAN

CLASSIFICAÇÃO	n	%
NORMAL	89	47,6 %
DÉFICIT COGNITIVO LEVE	70	37,4 %
DEMÊNCIA	28	15,0 %
TOTAL DE PACIENTES	187	100 %

Análises estatísticas foram realizadas com alguns dos fatores descritos na literatura como relevantes na prevalência de déficits cognitivos relacionados à infecção HIV/AIDS visando obter a idéia de associação entre os mesmos e o nosso resultado final, entre eles:

1) Uso de HAART (NVT)

De acordo com os resultados dispostos na tabela 4, verificou-se existência de associação entre o uso ou não de HAART e a presença de HAND, onde a maior prevalência foi evidenciada entre os pacientes já em uso de terapia antiretroviral.

Tabela 4: VT x HAART

CLASSIFICAÇÃO FINAL	VIRGEM DE TRATAMENTO	AIDS EM HAART	TOTAL
NORMAL	42	47	89
DÉFICIT COGNITIVO LEVE	21	49	70
DEMÊNCIA	9	19	28
TOTAL	72	115	187

p-valor= 0, 020

Foram avaliados cinco domínios cognitivos e, como mostra a tabela 5, de todos os testes aplicados, apenas o Tempo de Marcha não apresentou diferença estatisticamente relevante em seus resultados quando comparados VT/NVT.

Tabela 5: Mediana dos testes para VT / NVT

TESTES	VT	NVT	p - VALOR
D/S	35 (13,7)	25 (13,1)	0,000
TRAIL A	38 (29,3)	51 (39,2)	0,000
TRAIL B	95 (47,3)	112 (54,9)	0,041
FV	19 (6,4)	16 (4,7)	0,012
GPM D	70 (30,5)	77 (27,7)	0,006
GPM N D	76 (30,1)	85 (34,5)	0,003
TM	12,3 (2,6)	12 (5,8)	0,536
R1	5 (1,5)	4 (1,3)	0,001
R5	12 (2,7)	10 (2,5)	0,005
REV1	9 (2,9)	8 (4,1)	0,007
REV2	9 (3,2)	8 (3,0)	0,004
REC	28 (3,9)	28 (4,0)	0,044

Desvio padrão (*)

2) Escolaridade

Análises bivariadas demonstraram uma relação positiva entre escolaridade e declínio cognitivo, onde as HAND estavam francamente associadas a níveis mais baixos de escolaridade. Os dados absolutos podem ser verificados na tabela 6.

Tabela 6: Ensino Fundamental x Ensino Superior

PRESENÇA DE DÉFICIT COGNITIVO (TEMPO DE ESTUDO EM ANOS)	FREQUÊNCIA	FREQUÊNCIA ACUMULADA
1	1	1,0
2	0	1,0
3	8	9,2
4	20	29,6
5	18	48,0
6	2	50,0
7	1	51,0
8	7	58,2
9	7	65,3
10	7	72,4
11	5	77,6
12	11	88,8
13	1	89,8
14	2	91,8
15	2	93,9
16	4	98,0
17	0	98,0
18	2	100
TOTAL	98	100

p-valor= 0,000

Observando os dados, é fácil perceber um comportamento decrescente da frequência de HAND em relação à maior escolaridade. Análises baseadas no estudo MAC sugerem que a maior frequência de déficit cognitivo se dê com indivíduos abaixo de 12 anos de escolaridade, o que é compatível com nossos achados: a frequência acumulada para os 12 anos de estudo é de 88,8%. Também foi considerado que um número mínimo de anos de estudo (6 anos) seriam necessários para uma menor ocorrência de declínio cognitivo, o que também verificamos em nosso estudo: pela tabela supracitada vemos que com 6 anos de escolaridade, a frequência acumulada de déficit cognitivo foi de exatos 50%.

Na tabela 7 apresentamos os pacientes cognitivamente comprometidos estratificados por escolaridade. Verificamos, então, que a análise da escolaridade como fator preditivo para a ocorrência de HAND apresenta resultados estatisticamente significativos para um IC de 95%.

Tabela 7: Escolaridade x Déficit cognitivo

DÉFICIT COGNITIVO	ENSINO FUNDAMENTAL	ENSINO MÉDIO	ENSINO SUPERIOR	TOTAL
SIM	57	30	11	98
NÃO	37	33	19	89
TOTAL	94	63	30	187

p-valor= 0,047

3) Gênero

Como verificado na tabela 8, o gênero dos participantes influenciou no resultado final, sendo as mulheres mais comumente acometidas, fato que corrobora os dados disponíveis em literatura.

Tabela 8: Gênero x Déficit Cognitivo

PRESENÇA DE DÉFICIT COGNITIVO	GÊNERO		TOTAL
	FEM	MASC	
SIM	53	45	98
NÃO	34	55	89
TOTAL	87	100	187

p-valor= 0,030

4) Contagem de CD4+

Para esta análise, inicialmente consideramos como ponto de corte a contagem de CD4= 250 cels/mm³.

Quando avaliamos o número de CD4+ entre VT e NVT, obtivemos o seguinte resultado, conforme tabela 9:

Tabela 9: Contagem de CD4 x HAART

CLASSIFICAÇÃO	CD 4 ≤ 250	CD 4 > 250	TOTAL
VIRGEM DE TRATAMENTO	2	64	66
AIDS EM HAART	31	83	114
TOTAL	33	147	180

p-valor= 0,000

No entanto, quando a avaliação considerou a presença ou não de déficit cognitivo, a relevância estatística não foi verificada- tabela 10.

Tabela 10: Contagem de CD4 x Déficit Cognitivo

CLASSIFICAÇÃO	CD 4 ≤ 250	CD 4 > 250	TOTAL
PRESENÇA DE DÉFICIT	19	75	94
NORMAL	14	72	86
TOTAL	33	147	180

p-valor= 0,496

Seguindo no intuito de alcançar nossos objetivos, comparamos os resultados obtidos através da aplicação da EDI^{HIV} com aqueles obtidos pela aplicação dos TNP conforme exposto na tabela 11.

Tabela 11: EDI^{HIV} x TNP

PRESENÇA DE DÉFICIT COGNITIVO NA EDI^{HIV}	PRESENÇA DE DÉFICIT COGNITIVO NOS TNP		TOTAL
	SIM	NÃO	
	SIM	54	
NÃO	44	72	116
TOTAL	98	89	187

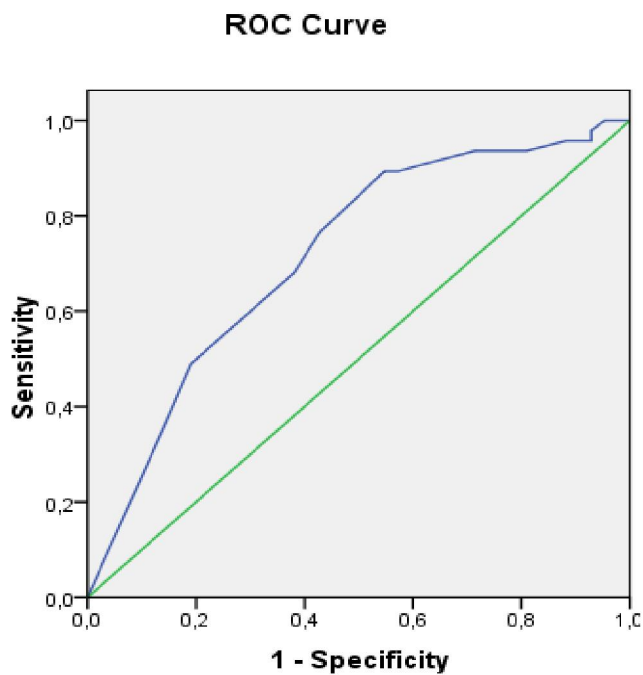
Usando como ponto de corte o valor ≤ 10 na EDI^{HIV}, 38% (71) dos participantes demonstraram comprometimento cognitivo.

A especificidade (0,77) e a sensibilidade (0,57) do método foram calculadas e, de acordo com a análise da curva ROC – figura 3 e tabelas 12/ 13, o ponto de corte (≤ 10) foi considerado satisfatório.

Tabela 12: Sensibilidade x Especificidade

	VALOR ESTIMADO	INTERVALO DE CONFIANÇA - 95%	
		LIMITE SUPERIOR	LIMITE INFERIOR
ESPECIFICIDADE	0,571429	0,410739	0,719236
SENSIBILIDADE	0,765957	0,616295	0,872082

Figura 3: Curva ROC (Sensibilidade, Especificidade) EDI^{HIV}



Diagonal segments are produced by ties.

Tabela 13: Interpretação da curva ROC

Positivo se \geq	SENSIBILIDADE	1-(ESPECIFICIDADE)
2,500	1,000	1,000
4,500	1,000	0,976
5,750	1,000	0,952
6,250	0,979	0,929
6,750	0,957	0,929
7,250	0,957	0,905
7,750	0,957	0,881
8,250	0,936	0,810
8,750	0,936	0,714
9,250	0,894	0,571
9,750*	0,894	0,548
10,250*	0,766	0,429
10,750	0,681	0,381
11,250	0,489	0,190
11,750	0,362	0,143
13,000	0,000	0,000

* intervalo gráfico do ponto de corte (≤ 10)

Por fim, para avaliar a confiabilidade da EDI^{HIV}, a partir dos valores encontrados foi calculado o Kappa ($k=0,340$), caracterizando um grau razoável de concordância entre os métodos (EDI^{HIV} x TNP) - tabela 14.

Tabela 14: Valores de Kappa e sua interpretação.

Valores de Kappa	Interpretação
< 0	Sem concordância
0 – 0,19	Fraca concordância
0,20 – 0,39	Razoável concordância
0,40 – 0,59	Moderada concordância
0,60 – 0,79	Relevante concordância
0,80 – 1,00	Concordância quase perfeita

Fonte: Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33:159 - 174

A seguir, no intuito de avaliar a reprodutibilidade da EID^{HIV} foram comparados os resultados obtidos pela aplicação da EID por profissional não- médico (ROL, fisioterapeuta) e médico (RAR ou MTTs, neurologistas). Os dados são dispostos na tabela 15.

Tabela 15: Resultados da testagem com a Escala Internacional de Demência pelo HIV aplicada tanto por um profissional não-médico quanto por um médico.

	EID^{HIV} fisioterapeuta¹ (com déficit cognitivo)³	EID^{HIV} fisioterapeuta (sem déficit cognitivo)	Total
EID^{HIV} médico² (com déficit cognitivo)	21 (60,0%)	14 (40,0%)	35
EID^{HIV} médico (sem déficit cognitivo)	10 (18,5%)	44 (81,5%)	54
Total	31 (34,8%)	58 (65,2%)	89

1 Escala aplicada por um fisioterapeuta treinado (ROL); 2. Escala aplicada por um médico neurologista participante do estudo (RAR, MTTs); 3. Pacientes com escore menor ou igual a 10 são considerados como tendo possível déficit cognitivo.

O Coeficiente de Correlação Interclasse entre resultados da EDI^{HIV} calculado foi de 0,684 (0,51-0,79), demonstrando correlação satisfatória ($0,44 \leq ICC \leq 0,793$) entre as diferentes aplicações.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, determinamos que a prevalência dos déficits cognitivos na coorte dos 187 pacientes selecionados foi de 52,4% quando consideramos a utilização da bateria formal de testes neuropsicológicos (TNP) – 15% apresentaram critérios para demência associada ao HIV (HAD) e 37,4 % preenchiam critérios para as demais categorias (ANI +MND) segundo os critérios propostos pela AAN (vide seção Métodos).

A literatura comenta sobre diferentes fatores que influenciam direta ou indiretamente o desempenho cognitivo dos pacientes infectados pelo HIV, a saber: estado nutricional, presença de desordens metabólicas, doenças vasculares, coinfeção pelo HCV, depressão ou demais comorbidades psiquiátricas, uso de drogas psicoativas e envelhecimento [134]. Todas estas situações foram consideradas fatores de exclusão no momento de seleção dos pacientes.

Na avaliação do uso ou não de antiretrovirais, verificamos que 41,7% dos pacientes VT apresentaram comprometimento cognitivo em comparação a 59,1% dos que estavam em uso de HAART (p -valor= 0,020). Isto é explicado por sabermos que o paciente inicia o tratamento com HAART após algum tempo de doença (o que permite crer que seu estágio já esteja mais avançado) e, pelos critérios vigentes em nosso meio, quando os valores de CD4+ ≤ 200 cels/mm³. O raciocínio imediato que se segue é que quanto menor a contagem de CD4+, maior a prevalência de comprometimento cognitivo. A literatura respalda largamente esta idéia. Por exemplo, Stern *et al* conduziram um estudo com pacientes HIV positivos e baixa contagem de CD4 por um período de 2,5 anos e descobriram inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento das HAND, incluindo comprometimento cognitivo nos domínios de funções psicomotoras, atenção e memória, além de função executiva e maior incidência de depressão [154]. Podemos citar também Childs *et al* e Tozzi *et al* que consideram a baixa contagem de CD4 como fator de risco para desenvolvimento das HAND descrevendo como vários fatores podem influenciar na contagem de CD4, entre eles a depressão que, por sua vez, tende a estar associada com a progressão mais rápida da doença e com maior taxa de mortalidade [154-158]. Em nosso estudo porém, a relação contagem de CD4+/ presença de déficit cognitivo não evidenciou valores estatisticamente relevantes: p -valor= 0,496. Podemos

atribuir este resultado ao fato de que tivemos pouquíssimos pacientes com $CD4+\leq 200$ cels/mm³: 17,6% do total de pacientes estudados, o que pode representar um viés.

Também é relevante considerar que, como em todos os demais estudos disponíveis em literatura, os dados relativos ao CD4+ nadir são auto-reportados, ou seja, o próprio paciente é quem fornece a informação e, às vezes, esta não é a correta; em alguns casos a informação que consta como CD4 + nadir é apenas a primeira contagem disponível, podendo corresponder à primeira após o início da HAART, por exemplo, ou ainda, o valor informado é o primeiro registro que o paciente dispõe, não sendo, necessariamente, a primeira avaliação realizada. Há aqui então, uma real possibilidade de justificativa de nossos resultados: baixa confiabilidade dos dados coletados.

Apesar de todas essas considerações, vale ressaltar que na era pré-HAART a HAD era quase que exclusivamente vista em pacientes com CD4 abaixo de 100. Atualmente, os pacientes que desenvolvem HAD podem ter valores normais ou subnormais de CD4. Na era pós HAART, diagnósticos de HAD podem ser feitos mesmo quando a carga viral é indetectável, ao contrário do que ocorria na era pré HAART, quando as cargas plasmáticas eram usualmente elevadas. Este detalhe é importante por sabermos que os déficits cognitivos nos pacientes HIV podem ocorrer sem que haja qualquer outro indício de doença ativa. Nestes pacientes, nenhuma melhora é esperada pelo uso das terapias atuais, considerando que as mesmas agem sobre a replicação viral [79, 159]. Isto gera uma das maiores questões atuais: como tratar as HAND se a terapia atual se baseia em HAART e, muitas vezes, esta já está em uso e com bons resultados plasmáticos?

Dados da literatura sugerem que a despeito da HAART, o comprometimento cognitivo ainda é observado em pacientes infectados pelo HIV, sendo responsável por baixa aderência ao tratamento e persistência de comportamentos considerados de risco [15, 59]. Segundo dados de Heaton *et al*, o comprometimento cognitivo brando ocorre em aproximadamente 30% dos indivíduos HIV positivos assintomáticos e em cerca de 50% dos pacientes portadores de AIDS [12]. Todavia, os dados disponíveis são divergentes no que concerne à presença de comprometimento cognitivo em pacientes HIV no estágio assintomático: alguns estudiosos informam anormalidades no funcionamento global, assim como em áreas específicas de tarefas psicomotoras e de memória, com alguns defendendo, inclusive, que após a era HAART a prevalência deste comprometimento discreto possa ter aumentado entre os indivíduos que ainda não estão imunodeprimidos [160]. Tal déficit seria associado à redução na expectativa de vida, menor aderência ao tratamento antirretroviral e menor

empregabilidade, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento de demência pelo HIV, sendo considerado análogo às fases pré-sintomáticas da demência de Alzheimer [161].

Por outro lado, outros relatos mostram não haver diferença significativa no desempenho cognitivo de pacientes HIV assintomáticos e pacientes HIV negativos [162]. Em 1993, Bornstein *et al* descreveu déficit cognitivo tanto em pacientes HIV assintomáticos como sintomáticos quando avaliando memória, habilidade motora e funções de lobo frontal. Até mesmo quando são descritos estudos longitudinais, esta divergência de opiniões se mantém: num estudo de acompanhamento de pacientes HIV por três anos, Villa *et al* descreveram déficit cognitivo em 28% dos pacientes HIV assintomáticos, com tarefas de psicomotricidade e de memória as mais precocemente prejudicadas. No entanto, o Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) não descreveu piora no desempenho cognitivo antes do aparecimento da AIDS [163-165].

No nosso estudo, foi nítida a existência de déficit cognitivo em pacientes VT. Seguindo os critérios da AAN, o déficit cognitivo brando foi responsável por 70% (21/30) do total dos déficits verificados em pacientes VT. Com toda esta polêmica, torna-se necessário que o diagnóstico desta categoria de pacientes se dê de maneira mais imediata, visando, com a introdução do tratamento específico, impedir ou retardar a evolução do déficit cognitivo.

É consenso que a prevalência da demência pelo HIV teve importante queda após o advento da HAART. Os dados disponíveis da década de 90 sugerem prevalência entre 6% e 30% [2]. Logo após a introdução dos antirretrovirais, no final dos anos 90, a taxa de prevalência anual caiu para 4% a 7% [166], com estudos posteriores conduzidos em populações americanas informando índices ainda mais baixos como 1% a 2% [15]. Atualmente, considera-se que a demência pelo HIV esteja presente em 2% a 8% dos pacientes infectados pelo HIV [5]. Em nosso estudo, a demência associada ao HIV foi diagnosticada em 12,5% do total de pacientes VT e em 16,5% dos pacientes em uso de HAART. Tal discrepância com os dados da literatura podem ser atribuídos à baixa escolaridade, como mencionado anteriormente (50,3% dos pacientes tinham apenas ensino fundamental).

É digno de nota que diferente de outras doenças neurodegenerativas, tais como a demência de Alzheimer e a doença de Huntington, as HAND não são invariavelmente progressivas. Portanto, existe uma grande variabilidade no curso das HAND, geralmente relacionadas com o uso adequado da HAART, o momento em que o tratamento foi instituído, o tempo de doença nesta ocasião e o estado imunológico do paciente acometido. Pode haver melhora, piora clínica, estabilidade ou mesmo flutuação dos sintomas [80]. Esta característica

“variável” faz com que os índices de prevalência disponíveis na literatura traduzam apenas o momento clínico em que o paciente foi avaliado.

Para o diagnóstico das HAND, os domínios mais usualmente comprometidos deverão sempre ser avaliados. Tais domínios são velocidade de processamento de informação, memória de atenção e de trabalho, funções executivas, memória verbal e habilidades visoespaciais e motoras [79]. Como se pode prever, a avaliação por TNP demanda tempo e profissionais preparados para a tarefa. Estudos conduzidos por Skinner *et al* compararam a utilização dos TNP com as pontuações obtidas no MMSE, na EDI e na EID^{HIV}, comparando os pacientes HIV positivos com grupo controle de pacientes sadios. Os resultados informam ineficácia para o MMSE e melhor concordância tanto para a EDI como para a EID^{HIV} [167], com ressalvas feitas à capacidade das últimas em detectar déficits mais sutis [168].

De qualquer forma, o padrão dos déficits encontrados em nosso estudo foi consistente com a descrição em literatura, compatível com um processo de degeneração subcortical, que se manifesta através do declínio da atenção e concentração, alentecimento psicomotor, redução da velocidade no processamento de informações e disfunções executivas [169], sendo os testes mais comprometidos os testes Substituição Dígitos-Símbolo (atenção/ velocidade de processamento de informação), Teste de Trilhas (habilidade motora e atenção), e Teste da Prancha Chanfrada (habilidade motora e função executiva).

Numa outra análise de nosso estudo, avaliamos a utilização da Escala de Demência Internacional como teste de rastreio. Comparando os resultados obtidos pela aplicação desta e pela aplicação dos TNP, obtivemos um grau de concordância razoável ($Kappa=0,34$), não diferindo, portanto, dos dados da literatura internacional. Na verdade, detectamos que a EDI é realmente útil quando o comprometimento cognitivo é acentuado; no entanto, 44,9% dos pacientes com déficit verificado pela aplicação dos TNP foram considerados “normais” com a aplicação da EDI; sua sensibilidade calculada foi de 57% e sua especificidade de 76%, ou seja, sua sensibilidade não é das melhores.

Enfim, não encontramos na literatura trabalhos nacionais cujos objetivos fossem comuns aos nossos, ou seja, a prevalência de déficits cognitivos numa população brasileira não havia ainda sido estudada. Nos estudos realizados por pesquisadores brasileiros, a epidemiologia do HIV, o predomínio de subtipos nas diversas áreas do Brasil, assim como a ocorrência de resistência à terapia antiretroviral instituída foram assuntos recorrentes, sendo a avaliação cognitiva considerada apenas em alguns artigos e, de maneira paralela. Dentro desta perspectiva, destacamos um estudo realizado por pesquisadores do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em conjunto com duas

universidades canadenses, publicado em agosto/2006, no Periódico *Infection*: há a avaliação neuropsicológica (sete domínios), a categorização dos déficits encontrados pelos critérios da AAN, porém, o objetivo principal era avaliar a eficácia da HAART no CNS e o impacto do tratamento em pacientes com algum grau de disfunção neurológica, tendo o estudo caráter longitudinal e participação de 14 pacientes (apenas 12 concluíram o estudo), estando todos, obviamente, em uso de HAART. De qualquer forma, estudos prospectivos referentes a comprometimento neurocognitivo em pacientes HIV/AIDS de prevalência nacional, com o *n* que dispomos (187 pacientes), não estão disponíveis para que pudéssemos fazer uma análise comparativa mais direta.

7 CONCLUSÕES

O estudo que conduzimos nos permitiu determinar que a prevalência das alterações neurocognitivas em pacientes brasileiros portadores de HIV/AIDS é compatível com os dados disponíveis em literatura, que informam prevalência de 33-70% quando considerado o Déficit Cognitivo Assintomático e 12- 40% quando considerado o Déficit Cognitivo Brando. Nossa prevalência foi de 52,4% no total de pacientes avaliados, considerando existência de Déficit Cognitivo Brando em 71,5% destes. No nosso estudo, dentre os fatores estudados (gênero, idade, escolaridade, CD4 nadir, uso de HAART), verificamos que a associação com a maior prevalência de HAND foi verificada com os fatores escolaridade (p-valor = 0,047), gênero feminino (p-valor=0,030) e uso de HAART , com maior prevalência verificada em pacientes NVT (p-valor=0,020). Num segundo momento, concluímos que a utilização da EDI como ferramenta de rastreio para os referidos déficits cognitivos é viável, considerando sua facilidade de aplicação, sua rapidez, a utilização em pacientes ambulatoriais, a não necessidade de instrumentos específicos, a capacidade de detectar déficits de caráter subcortical, além do fato de poder ser aplicada por não especialistas. No entanto, a EDI_{HIV} foi desenvolvida para detectar a Demência Associada ao HIV, e já se esperava que sua sensibilidade para diagnóstico de desordens cognitivas menores, como o Comprometimento Cognitivo Assintomático e o Comprometimento Cognitivo leve não fosse satisfatória. A EDI_{HIV} não é capaz de distinguir as diferentes categorias das HAND, apesar de termos comprovado que pontuações mais baixas na sua execução se correlacionavam com níveis mais relevantes de déficit cognitivo.

Considerando vantagens e desvantagens, é fato que a EDI_{HIV} pode ser usada como bateria de rastreio para as HAND, porém com limitações, não sendo capaz de substituir os TNP num diagnóstico mais acurado de demência. Todavia, a referida escala ainda é um dos poucos testes de avaliação cognitiva validados para pacientes portadores do vírus HIV- os outros dois são a EDI tradicional, formada por cinco testes, entre eles um teste de movimentos oculares sacádicos, e um segundo teste, menos sensível, derivado do primeiro, denominado EDI_m (modificada), onde a avaliação da mirada ocular é descartada por necessitar de treinamento para sua interpretação. Na verdade, todos os testes disponíveis são limitados em

suas avaliações, e no momento, outros considerados potencialmente melhores estão em fase piloto, como por exemplo, o MoCA (Montreal Cognitive Assessment), que avalia danos corticais e subcorticais, sendo , portanto, mais adequado às manifestações cognitivas atuais. Para a realidade de nossa população, no entanto, concluímos que a fim de aumentarmos a sensibilidade do teste aplicado deveríamos diminuir o ponto de corte da EDI_{HIV} de 10 para 8,5 (vide tabela 13), o que faria com que mais pacientes fossem considerados como possíveis portadores de declínio cognitivo e, desta forma, fossem melhor avaliados pelos TNP, de maneira a tornar viável o uso da EDI^{HIV} como instrumento de triagem.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gannon, P., M.Z. Khan, and D.L. Kolson, *Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis*. *Current Opinion in Neurology*, 2011. **24**(3): p. 275-283.
2. McArthur, J.C., et al., *Dementia in AIDS patients: Incidence and risk factors*. *Neurology*, 1993. **43**(11): p. 2245-2252.
3. Delaney, K.M., et al., *Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators*. *Respiratory Care*, 1998. **43**(7): p. 544.
4. Cysique, L.A.J., P. Maruff, and B.J. Brew, *Antiretroviral therapy in HIV infection: Are neurologically active drugs important?* *Archives of Neurology*, 2004. **61**(11): p. 1699-1704.
5. Heaton, R.K., et al., *HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: Charter Study*. *Neurology*, 2010. **75**(23): p. 2087-2096.
6. Cherner, M., et al., *Neuropathologic confirmation of definitional criteria for human immunodeficiency virus - Associated neurocognitive disorders*. *Journal of NeuroVirology*, 2007. **13**(1): p. 23-28.
7. Wright, E., *Neurocognitive impairment and neuroCART*. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2011. **6**(4): p. 303-308.
8. Price, R.W., et al., *Neurological outcomes in late HIV infection: Adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy*. *AIDS*, 1999. **13**(13): p. 1677-1685.
9. Becker, B.W., et al., *Longitudinal Change in Cognitive Function and Medication Adherence in HIV-Infected Adults*. *AIDS and Behavior*, 2011: p. 1-7.
10. Marcotte, T.D., et al., *The impact of HIV-related neuropsychological dysfunction on driving behavior*. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1999. **5**(7): p. 579-592.
11. Heaton, R.K., et al., *Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infection: Implications for employment*. *Psychosomatic Medicine*, 1994. **56**(1): p. 8-17.
12. Heaton, R.K., et al., *The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning*. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2004. **10**(3): p. 317-331.
13. Cysique, L.A., P. Maruff, and B.J. Brew, *Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: A combined study of two cohorts*. *Journal of NeuroVirology*, 2004. **10**(6): p. 350-357.
14. Cysique, L.A.J., P. Maruff, and B.J. Brew, *The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-HAART era: A meta-analysis*. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006. **12**(3): p. 368-382.
15. Woods, S.P., et al., *Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders*. *Neuropsychology Review*, 2009. **19**(2): p. 152-168.
16. Deeks, S.G., *Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy*. *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA*, 2009. **17**(4): p. 118-123.
17. Xu, J. and T. Ikezu, *The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and alzheimer's disease: A foreseeable medical challenge in post-HAART era*. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2009. **4**(2): p. 200-212.
18. Schouten, J., et al., *HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: A review*. *AIDS*, 2011. **25**(5): p. 561-575.

19. Power, C., et al., *HIV Dementia Scale: A rapid screening test*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, 1995. **8**(3): p. 273-278.
20. Sacktor, N.C., et al., *The International HIV Dementia Scale: A new rapid screening test for HIV dementia*. AIDS, 2005. **19**(13): p. 1367-1374.
21. Aquaro, S., et al., *Macrophages and HIV infection: Therapeutical approaches toward this strategic virus reservoir*. Antiviral Research, 2002. **55**(2): p. 209-225.
22. Bol, S.M., et al., *HIV-1 and the macrophage*. Future Virology, 2011. **6**(2): p. 187-208.
23. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and J.S. Pober, *Imunologia celular e molecular*. Imunologia celular e molecular, 2000.
24. Cholewińska, G. and B. Szymańska, *Mental impairment and neurocognitive symptoms associated with HIV infection*. HIV and AIDS Review, 2009. **8**(2): p. 9-14.
25. McArthur, J.C., et al., *Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders mind the gap*. Annals of Neurology, 2010. **67**(6): p. 699-714.
26. Levine, A.J., E.J. Singer, and P. Shapshak, *The role of host genetics in the susceptibility for HIV-associated neurocognitive disorders*. AIDS and Behavior, 2009. **13**(1): p. 118-132.
27. Everall, I., et al., *Assessment of neuronal density in the putamen in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Application of stereology and spatial analysis of quadrats*. Journal of NeuroVirology, 1995. **1**(1): p. 126-129.
28. Williams, K., X. Alvarez, and A.A. Lackner, *Central nervous system perivascular cells are immunoregulatory cells that connect the CNS with the peripheral immune system*. GLIA, 2001. **36**(2): p. 156-164.
29. Churchill, M.J., et al., *Extensive astrocyte infection is prominent in human immunodeficiency virus - associated dementia*. Annals of Neurology, 2009. **66**(2): p. 253-258.
30. Waki, K. and E.O. Freed, *Macrophages and cell-cell spread of HIV-1*. Viruses, 2010. **2**(8): p. 1603-1620.
31. Thompson, K.A., J.C. McArthur, and S.L. Wesselingh, *Correlation between neurological progression and astrocyte apoptosis in HIV-associated dementia*. Annals of Neurology, 2001. **49**(6): p. 745-752.
32. Nath, A., et al., *Infection of human fetal astrocytes with HIV-1: Viral tropism and the role of cell to cell contact in viral transmission*. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1995. **54**(3): p. 320-330.
33. Masliah, E., et al., *Selective neuronal vulnerability in HIV encephalitis*. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 1992. **51**(6): p. 585-593.
34. Cohen, R.A., et al., *Effects of nadir CD4 count and duration of human immunodeficiency virus infection on brain volumes in the highly active antiretroviral therapy era*. Journal of NeuroVirology, 2010. **16**(1): p. 25-32.
35. Cardenas, V., et al., *Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency viruspositive patients treated with antiretroviral therapy*. Journal of NeuroVirology, 2009. **15**(4): p. 324-333.
36. Harezlak, J., et al., *Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment*. AIDS, 2011. **25**(5): p. 625-633.
37. Wright, E., et al., *NeuroAIDS in the Asia Pacific Region*. Journal of NeuroVirology, 2008. **14**(6): p. 465-473.
38. Ernst, T., et al., *Declined Neural Efficiency in Cognitively Stable Human Immunodeficiency Virus Patients*. Annals of Neurology, 2009. **65**(3): p. 316-325.
39. Lopardo, G.D., et al., *Good neurocognitive performance measured by the international HIV dementia scale in early HIV-1 Infection*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2009. **52**(4): p. 488-492.
40. Bhaskaran, K., et al., *Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy*. Annals of Neurology, 2008. **63**(2): p. 213-221.

41. Valcour, V., et al., *Lowest ever CD4 lymphocyte count (CD4 nadir) as a predictor of current cognitive and neurological status in human immunodeficiency virus type 1 infection - The Hawaii aging with HIV cohort*. Journal of NeuroVirology, 2006. **12**(5): p. 387-391.
42. Jayadev, S. and G.A. Garden, *Host and viral factors influencing the pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorders*. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2009. **4**(2): p. 175-189.
43. Hinkin, C.H., et al., *Neurocognition in individuals co-infected with HIV and hepatitis C*. Journal of Addictive Diseases, 2008. **27**(2): p. 11-17.
44. Kirk, J.B. and M.B. Goetz, *Human immunodeficiency virus in an aging population, a complication of success*. Journal of the American Geriatrics Society, 2009. **57**(11): p. 2129-2138.
45. Valcour, V., et al., *Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: The Hawaii aging with HIV-1 cohort*. Neurology, 2004. **63**(5): p. 822-827.
46. Ancuta, P., et al., *Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients*. PLoS ONE, 2008. **3**(6).
47. Carter, S.L., et al., *Cognitive complaints, depression, medical symptoms, and their association with neuropsychological functioning in HIV infection: A structural equation model analysis*. Neuropsychology, 2003. **17**(3): p. 410-419.
48. Wachtman, L.M., et al., *Platelet decline: An avenue for investigation into the pathogenesis of human immunodeficiency virus-associated dementia*. Archives of Neurology, 2007. **64**(9): p. 1264-1272.
49. Valcour, V., et al., *Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: The Hawaii Aging with HIV Cohort*. Journal of Neuroimmunology, 2004. **157**(1-2 SPEC. ISS.): p. 197-202.
50. Mishra, M., et al., *Clade-specific differences in neurotoxicity of human immunodeficiency virus-1 B and C Tat of human neurons: Significance of dicysteine C30C31 motif*. Annals of Neurology, 2008. **63**(3): p. 366-376.
51. Carrico, A.W., *Substance use and HIV disease progression in the HAART era: Implications for the primary prevention of HIV*. Life Sciences, 2011. **88**(21-22): p. 940-947.
52. Anthony, I.C., et al., *The effects of illicit drugs on the HIV infected brain*. Frontiers in Bioscience, 2008. **13**(4): p. 1294-1307.
53. Wood, E., et al., *Poor adherence to HIV monitoring and treatment guidelines for HIV-infected injection drug users*. HIV Medicine, 2008. **9**(7): p. 503-507.
54. Vazquez-Justo, E., M. Rodríguez Álvarez, and J. Carro Ramos, *Neuropsychological Performance in HIV/AIDS Intravenous Drug Users*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2003. **25**(6): p. 852-865.
55. Zhang, L., et al., *Cocaine opens the blood-brain barrier to HIV-1 invasion*. Journal of NeuroVirology, 1998. **4**(6): p. 619-626.
56. Bruce, R.D. and F.L. Altice, *Clinical Care of the HIV-Infected Drug User*. Infectious Disease Clinics of North America, 2007. **21**(1): p. 149-179.
57. Lundh, H. and K. Tunving, *An extrapyramidal choreiform syndrome caused by amphetamine addiction*. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 1981. **44**(8): p. 728-730.
58. Garwood, E.R., et al., *Amphetamine exposure is elevated in Parkinson's disease*. NeuroToxicology, 2006. **27**(6): p. 1003-1006.
59. Anand, P., et al., *Neurocognitive impairment and HIV risk factors: a reciprocal relationship*. AIDS and behavior, 2010. **14**(6): p. 1213-1226.
60. Fama, R., et al., *Working and episodic memory in HIV infection, alcoholism, and their comorbidity: Baseline and 1-year follow-up examinations*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2009. **33**(10): p. 1815-1824.
61. Green, J.E., R.V. Saveanu, and R.A. Bornstein, *The Effect of Previous Alcohol Abuse on Cognitive Function in HIV Infection*. American Journal of Psychiatry, 2004. **161**(2): p. 249-254.

62. Yücel, M. and D.I. Lubman, *Neurocognitive and neuroimaging evidence of behavioural dysregulation in human drug addiction: Implications for diagnosis, treatment and prevention*. Drug and Alcohol Review, 2007. **26**(1): p. 33-39.
63. Norman, L.R., et al., *Neuropsychological consequences of HIV and substance abuse: A literature review and implications for treatment and future research*. Current Drug Abuse Reviews, 2009. **2**(2): p. 143-156.
64. Brew, B.J., et al., *Neurodegeneration and ageing in the HAART era*. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2009. **4**(2): p. 163-174.
65. Scott, J.C., et al., *Neurocognitive Consequences of HIV Infection in Older Adults: An Evaluation of the "Cortical" Hypothesis*. AIDS and Behavior, 2010: p. 1-10.
66. e Silva, E.T.B., et al., *HIV-associated dementia in older adults: clinical and tomographic aspects*. International Psychogeriatrics, 2011: p. 1-9.
67. Hardy, D.J. and D.E. Vance, *The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults*. Neuropsychology Review, 2009. **19**(2): p. 263-272.
68. Forton, D.M., et al., *Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease*. Hepatology, 2002. **35**(2): p. 433-439.
69. Hilsabeck, R.C., S.A. Castellon, and C.H. Hinkin, *Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus*. Clinical Infectious Diseases, 2005. **41**(1 SUPPL.): p. S38-S44.
70. Letendre, S.L., et al., *The effects of hepatitis C, HIV, and methamphetamine dependence on neuropsychological performance: Biological correlates of disease*. AIDS, 2005. **19**(SUPPL. 3): p. S72-S78.
71. Vallet-Pichard, A. and S. Pol, *Hepatitis viruses and human immunodeficiency virus co-infection: Pathogenesis and treatment*. Journal of Hepatology, 2004. **41**(1): p. 156-166.
72. Ellis, R.J., et al., *CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy*. AIDS, 2011. **25**(14): p. 1747-1751.
73. Robertson, K.R., et al., *The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era*. AIDS, 2007. **21**(14): p. 1915-1921.
74. Plomin, R., *Behavioral genetics*. Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease, 1991. **69**: p. 165-180.
75. Liu, H., et al., *Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1999. **96**(8): p. 4581-4585.
76. Shioda, T. and E.E. Nakayama, *Host genetic polymorphisms affect HIV-1 diseases*. Virus, 2000. **50**(1): p. 65-72.
77. Singh, K.K., et al., *CCR2 polymorphisms affect neuropsychological impairment in HIV-1-infected adults*. Journal of Neuroimmunology, 2004. **157**(1-2 SPEC. ISS.): p. 185-192.
78. Janssen, R.S., *Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection*. Neurology, 1991. **41**(6): p. 778-785.
79. Antinori, A., et al., *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. Neurology, 2007. **69**(18): p. 1789-1799.
80. Cole, M.A., et al., *Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals*. Neurology, 2007. **69**(24): p. 2213-2220.
81. Robertson, K., et al., *Timed Gait test: Normative data for the assessment of the AIDS dementia complex*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2006. **28**(7): p. 1053-1064.
82. Carey, C.L., et al., *Initial validation of a screening battery for the detection of HIV-associated cognitive impairment*. Clinical Neuropsychologist, 2004. **18**(2): p. 234-248.
83. Heaton, R.K., et al., *The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages*. HIV Neurobehavioral Research Center. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 1995. **1**(3): p. 231-251.

84. Rippeth, J.D., et al., *Methamphetamine dependence increases risk of neuropsychological impairment in HIV infected persons*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2004. **10**(1): p. 1-14.
85. Woods, S.P., et al., *Frequency and predictors of self-reported prospective memory complaints in individuals infected with HIV*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2007. **22**(2): p. 187-195.
86. Martin, E.M., et al., *Characteristics of prospective memory deficits in HIV-seropositive substance-dependent individuals: Preliminary observations*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2007. **29**(5): p. 496-504.
87. Carey, C.L., et al., *Prospective memory in HIV-1 infection*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2006. **28**(4): p. 536-548.
88. Reger, M., et al., *A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2002. **8**(3): p. 410-424.
89. Mirsky, A.F. and C.C. Duncan, *A nosology of disorders of attention*. 2001. p. 17-32.
90. Stuss, D.T. and B. Levine, *Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes*. 2002. p. 401-433.
91. Wolters, P.L., et al., *Receptive and expressive language function of children with symptomatic HIV infection and relationship with disease parameters: A longitudinal 24-month follow-up study*. AIDS, 1997. **11**(9): p. 1135-1144.
92. Mathew, M. and J. Bhat, *Voice disorders in HIV-infected individuals: A preliminary study*. International Journal of STD and AIDS, 2007. **18**(11): p. 732-735.
93. McCabe, P., C. Sheard, and C. Code, *Pragmatic skills in people with HIV/AIDS*. Disability and Rehabilitation, 2007. **29**(16): p. 1251-1260.
94. Iudicello, J.E., et al., *Verbal fluency in HIV infection: A meta-analytic review*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2007. **13**(1): p. 183-189.
95. Woods, S.P., et al., *Action (verb) generation in HIV-1 infection*. Neuropsychologia, 2005. **43**(8): p. 1144-1151.
96. Premack, B.A. and T.J. Schall, *Chemokine receptors: Gateways to inflammation and infection*. Nature Medicine, 1996. **2**(11): p. 1174-1178.
97. Chiesi, A., et al., *AIDS dementia complex in the Italian National AIDS Registry: Temporal trends (1987-93) and differential incidence according to mode of transmission of HIV-1 infection*. Journal of the Neurological Sciences, 1996. **144**(1-2): p. 107-113.
98. McArthur, J.C., B.J. Brew, and A. Nath, *Neurological complications of HIV infection*. Lancet Neurology, 2005. **4**(9): p. 543-555.
99. Patel, S.H., et al., *Correlation between percentage of brain parenchymal volume and neurocognitive performance in HIV-infected patients*. American Journal of Neuroradiology, 2002. **23**(4): p. 543-549.
100. Pomara, N., et al., *White matter abnormalities in HIV-1 infection: A diffusion tensor imaging study*. Psychiatry Research - Neuroimaging, 2001. **106**(1): p. 15-24.
101. Filippi, C.G., et al., *Diffusion tensor imaging of patients with HIV and normal-appearing white matter on MR images of the brain*. American Journal of Neuroradiology, 2001. **22**(2): p. 277-283.
102. Stebbins, G.T., et al., *HIV-associated alterations in normal-appearing white matter: A voxel-wise diffusion tensor imaging study*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2007. **46**(5): p. 564-573.
103. Simmons, M.L., C.G. Frondoza, and J.T. Coyle, *Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies*. Neuroscience, 1991. **45**(1): p. 37-45.
104. López-Villegas, D., R.E. Lenkinski, and I. Frank, *Biochemical changes in the frontal lobe of HIV-infected individuals detected by magnetic resonance spectroscopy*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997. **94**(18): p. 9854-9859.
105. Möller, H.E., et al., *Metabolic characterization of AIDS dementia complex by spectroscopic imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1999. **9**(1): p. 10-18.

106. Wilkinson, I.D., et al., *Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in asymptomatic HIV infection*. *AIDS*, 1997. **11**(3): p. 289-295.
107. Meyerhoff, D.J., et al., *Elevated subcortical choline metabolites in cognitively and clinically asymptomatic HIV+ patients*. *Neurology*, 1999. **52**(5): p. 995-1003.
108. Chong, W.K., et al., *Proton spectroscopy of the brain in HIV infection: Correlation with clinical, immunologic, and MR imaging findings*. *Radiology*, 1993. **188**(1): p. 119-124.
109. Jarvik, J.G., et al., *Proton MR spectroscopy of HIV-infected patients: Characterization of abnormalities with imaging and clinical correlation*. *Radiology*, 1993. **186**(3): p. 739-744.
110. Cohen, R.A., et al., *Cerebral metabolite abnormalities in human immunodeficiency virus are associated with cortical and subcortical volumes*. *Journal of NeuroVirology*, 2010. **16**(6): p. 435-444.
111. Ernst, T., et al., *Changes in cerebral metabolism are detected prior to perfusion changes in early HIV-CMC: A coregistered 1H MRS and SPECT study*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2000. **12**(6): p. 859-865.
112. Descamps, M.J.L., et al., *Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in HIV disease*. *Journal of HIV Therapy*, 2008. **13**(3): p. 55-58.
113. Descamps, M.J.L., et al., *Neuroimaging of CNS involvement in HIV*. *Journal of HIV Therapy*, 2008. **13**(3): p. 48-54.
114. Patel, S.H., et al., *Whole-brain N-acetylaspartate level and cognitive performance in HIV infection*. *American Journal of Neuroradiology*, 2003. **24**(8): p. 1587-1591.
115. Ernst, T., et al., *Lower brain glutamate is associated with cognitive deficits in HIV patients: A new mechanism for HIV-associated neurocognitive disorder*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2010. **32**(5): p. 1045-1053.
116. Tate, D.F., et al., *The Role of Medical Imaging in Defining CNS Abnormalities Associated with HIV-Infection and Opportunistic Infections*. *Neurotherapeutics*, 2011. **8**(1): p. 103-116.
117. Di Rocco, A., et al., *Decreased homovanilic acid in cerebrospinal fluid correlates with impaired neuropsychologic function in HIV-1-infected patients*. *Clinical Neuropharmacology*, 2000. **23**(4): p. 190-194.
118. Kumar, A.M., et al., *Human immunodeficiency virus infection in the CNS and decreased dopamine availability: Relationship with neuropsychological performance*. *Journal of NeuroVirology*, 2011. **17**(1): p. 26-40.
119. Chang, L., et al., *Adaptation of the attention network in human immunodeficiency virus brain injury*. *Annals of Neurology*, 2004. **56**(2): p. 259-272.
120. Chang, L., et al., *Neural correlates of attention and working memory deficits in HIV patients*. *Neurology*, 2001. **57**(6): p. 1001-1007.
121. Ernst, T., et al., *Abnormal brain activation on functional MRI in cognitively asymptomatic HIV patients*. *Neurology*, 2002. **59**(9): p. 1343-1349.
122. Madden, D.J., et al., *Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention: A combined fMRI and DTI study*. *Neurobiology of Aging*, 2007. **28**(3): p. 459-476.
123. Knuesel, I., et al., *Age-related accumulation of Reelin in amyloid-like deposits*. *Neurobiology of Aging*, 2009. **30**(5): p. 697-716.
124. Mitchell, K.J., et al., *fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory*. *Cognitive Brain Research*, 2000. **10**(1-2): p. 197-206.
125. Adler, C.M., et al., *Age-related changes in regional activation during working memory in young adults: An fMRI study*. *Synapse*, 2001. **42**(4): p. 252-257.
126. Ferrando, S., et al., *Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: Benefits for neuropsychological function*. *AIDS*, 1998. **12**(8): p. F65-F70.
127. Sacktor, N.C., et al., *Improvement in HIV-associated motor slowing after antiretroviral therapy including protease inhibitors*. *Journal of NeuroVirology*, 2000. **6**(1): p. 84-88.
128. Sacktor, N., et al., *A multicenter study of two magnetic resonance spectroscopy techniques in individuals with HIV dementia*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2005. **21**(4): p. 325-333.

129. Marra, C.M., et al., *Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance*. AIDS, 2009. **23**(11): p. 1359-1366.
130. Lanier, E.R., et al., *HIV-1 reverse transcriptase sequence in plasma and cerebrospinal fluid of patients with AIDS dementia complex treated with Abacavir*. AIDS, 2001. **15**(6): p. 747-751.
131. Tozzi, V., et al., *Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: Prevalence and risk factors*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2007. **45**(2): p. 174-182.
132. Burton, G.F., et al., *Follicular dendritic cell contributions to HIV pathogenesis*. Seminars in Immunology, 2002. **14**(4): p. 275-284.
133. Alexaki, A., Y. Liu, and B. Wigdahl, *Cellular reservoirs of HIV-1 and their role in viral persistence*. Current HIV Research, 2008. **6**(5): p. 388-400.
134. Bociąja-Jasik, M., et al., *Neurocognitive disorders in HIV infected patients*. HIV and AIDS Review, 2010. **9**(2): p. 33-36.
135. Keane, N.M., et al., *Restoration of CD4 T-cell responses to cytomegalovirus is short-lived in severely immunodeficient HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy*. HIV Medicine, 2004. **5**(6): p. 407-414.
136. Corbeau, P. and J. Reynes, *Immune reconstitution under antiretroviral therapy: The new challenge in HIV-1 infection*. Blood, 2011. **117**(21): p. 5582-5590.
137. Hoyo-Ulloa, I., et al., *Impact of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) on mortality and morbidity in HIV-infected patients in Mexico*. International Journal of Infectious Diseases, 2011. **15**(6): p. e408-e414.
138. Johnson, T. and A. Nath, *Immune reconstitution inflammatory syndrome and the central nervous system*. Current Opinion in Neurology, 2011. **24**(3): p. 284-290.
139. Martin-Blondel, G., et al., *Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV*. Brain, 2011. **134**(4): p. 928-946.
140. Shankar, E.M., et al., *Immune reconstitution inflammatory syndrome in association with HIV/AIDS and tuberculosis: Views over hidden possibilities*. AIDS Research and Therapy, 2007. **4**.
141. Filippi, C.G., et al., *Regression of HIV encephalopathy and basal ganglia signal intensity abnormality at MR imaging in patients with AIDS after the initiation of protease inhibitor therapy*. Radiology, 1998. **206**(2): p. 491-498.
142. Tozzi, V., et al., *Effects of zidovudine in 30 patients with mild to end-stage AIDS dementia complex*. AIDS, 1993. **7**(5): p. 683-692.
143. Sacktor, N.C., et al., *Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men*. Neurology, 1999. **52**(8): p. 1640-1647.
144. Anderson, E., et al., *HIV-1-associated dementia: A metabolic encephalopathy perpetrated by virus-infected and immune-competent mononuclear phagocytes*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2002. **31**(SUPPL. 2): p. S43-S54.
145. Christo, P.P., *Cognitive alterations associated with HIV -1 infection and AIDS*. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS, 2010. **56**(2): p. 242-247.
146. Cysique, L.A., et al., *Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy*. Neurology, 2009. **73**(5): p. 342-348.
147. Thurnher, M.M., et al., *Highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS dementia complex: Effect on MR imaging findings and clinical course*. American Journal of Neuroradiology, 2000. **21**(4): p. 670-678.
148. Letendre, S.L., et al., *Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders*. Annals of Neurology, 2004. **56**(3): p. 416-423.
149. Sheridan, L.K., et al., *Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2006. **21**(1): p. 23-28.

150. Schoenberg, M.R., et al., *Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2006. **21**(7): p. 693-703.
151. Gladsjo, J.A., et al., *Norms for letter and category fluency: Demographic corrections for age, education, and ethnicity*. Assessment, 1999. **6**(2): p. 147-178.
152. Strauss, E., O. Spreen, and M. Hunter, *Implications of test revisions for research*. Psychological Assessment, 2000. **12**(3): p. 237-244.
153. VanSwearingen, J.M. and J.S. Brach, *Making geriatric assessment work: Selecting useful measures*. Physical Therapy, 2001. **81**(6): p. 1233-1252.
154. Stern, Y., et al., *Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia*. Archives of Neurology, 2001. **58**(3): p. 473-479.
155. Fagnoni, F.F., et al., *Shortage of circulating naive CD8+ T cells provides new insights on immunodeficiency in aging*. Blood, 2000. **95**(9): p. 2860-2868.
156. Baldewicz, T.T., et al., *Changes in neuropsychological functioning with progression of HIV-1 infection: Results of an 8-year longitudinal investigation*. AIDS and Behavior, 2004. **8**(3): p. 345-355.
157. Childs, E.A., et al., *Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy*. Neurology, 1999. **52**(3): p. 607-613.
158. Tozzi, V., et al., *Neurocognitive impairment and survival in a cohort of HIV-infected patients treated with HAART*. AIDS Research and Human Retroviruses, 2005. **21**(8): p. 706-713.
159. Brew, B.J., *Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex*. AIDS, 2004. **18**(SUPPL. 1): p. S75-S78.
160. Robinson-Papp, J., K.J. Elliott, and D.M. Simpson, *HIV-related neurocognitive impairment in the HAART era*. Current HIV/AIDS Reports, 2009. **6**(3): p. 146-152.
161. Ellis, R., D. Langford, and E. Masliah, *HIV and antiretroviral therapy in the brain: Neuronal injury and repair*. Nature Reviews Neuroscience, 2007. **8**(1): p. 33-44.
162. Poutiainen, E., et al., *Cognitive decline in patients with symptomatic HIV-1 infection. No decline in asymptomatic infection*. Acta Neurologica Scandinavica, 1996. **93**(6): p. 421-427.
163. Miller, E.N., et al., *Neuropsychological performance in HIV-1-infected homosexual men: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)*. Neurology, 1990. **40**(2): p. 197-203.
164. Bornstein, R.A., et al., *Neuropsychological performance in symptomatic and asymptomatic HIV infection*. AIDS, 1993. **7**(4): p. 519-524.
165. Villa, G., et al., *Cognitive impairment in asymptomatic stages of HIV infection: A longitudinal study*. European Neurology, 1996. **36**(3): p. 125-133.
166. Grant, I., et al., *HIV-1 associated neurocognitive disorder. The HNRC Group*. Clinical Neuropharmacology, 1992. **15 Suppl 1 Pt A**: p. 364A-365A.
167. Skinner, S., et al., *Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: Comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy*. HIV Medicine, 2009. **10**(4): p. 246-252.
168. Simioni, S., et al., *Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia*. AIDS, 2010. **24**(9): p. 1243-1250.
169. Ances, B.M. and R.J. Ellis, *Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection*. Seminars in Neurology, 2007. **27**(1): p. 86-92.

9 ANEXO A – BATERIA DE TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

Avaliação Neuropsicológica

Nome: _____	
Prontuário: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Data: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Anos de escolaridade: <input type="text"/> <input type="text"/>	Mão dominante: D <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/>

Sequência a ser seguida e tempo máximo ou previsto para cada teste.

1. Índice de Karnofsky: 15 seg (aproximadamente)
2. Escala analógica visual: 10seg (aproximadamente)
3. Escala Internacional de Demência pelo HIV: 1,5min (aproximadamente)
4. Teste da substituição de dígitos por símbolos: 90seg (máximo)
5. Lista de palavras de Rey: 6min (aproximadamente)
6. Teste de trilhas parte A: 300seg (máximo)
7. Teste de trilhas parte B: 300seg (máximo)
8. Fluência verbal categórica: 1min (máximo)
9. Grooved pegboard: 2min (aproximadamente, para cada mão)
10. Tempo de marcha: 20seg (aproximadamente, para cada uma das 3 etapas)

Tempo total estimado: 30min

Índice de Karnofsky

Capaz de levar uma vida normal e de trabalhar; sem necessidade de cuidados especiais.	00	Nenhuma queixa: ausência de evidência da doença.
	0	Capaz de levar vida normal; discretos sinais ou sintomas da doença.
	0	Atividade normal com algum esforço; alguns sinais ou sintomas da doença.
Incapaz de trabalhar; capaz de viver em sua residência e cuidar de suas necessidades pessoais; pode necessitar de alguma assistência.	0	Capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo.
	0	Necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas necessidades.
	0	Requer assistência e cuidados médicos frequentes.
Incapaz de cuidar de si próprio; necessita de cuidados hospitalar ou institucional; a doença pode progredir rapidamente.	0	Incapaz; requer cuidados especiais e assistência.
	0	Muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente.
	0	Muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de suporte.
	0	Moribundo; doença progredindo rapidamente.
		Morte.

Score:

--	--	--

Escala Analógica Visual

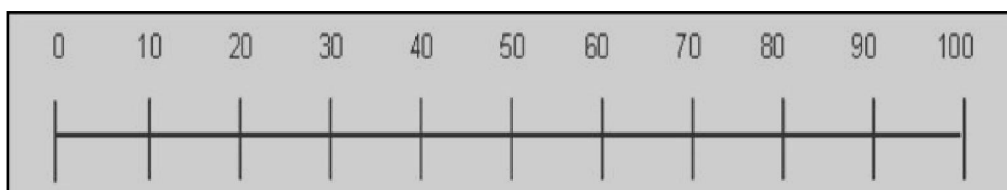
Faça uma linha vertical na escala abaixo para demonstrar como você se sente hoje.



Muito mal



Excelente



Escore:

Escala internacional de demência no HIV

Peça-o para memorizar estas 4 palavras: cadeira-sapato-tijolo-biscoito

SUBTESTE 1: Teste de velocidade motora

O paciente deverá realizar a oposição dos dois primeiros dedos da mão não dominante o mais rápido possível e com a maior amplitude possível

- 4 → 15 em 5 segundos
- 3 → 11 a 14 em 5 segundos
- 2 → 7 a 10 em 5 segundos
- 1 → 3 a 6 em 5 segundos
- 0 → 0 a 2 em 5 segundos

SUBTESTE 2: Teste de velocidade psicomotora

O paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante: 1) Bater com o punho cerrado em uma superfície plana; 2) Bater com a mão espalmada nesta superfície e 3) Com a mão aberta, bater com a face lateral do quinto dígito. O examinador deverá demonstrar e o paciente poderá praticar duas vezes antes do início do teste.

- 4 = 4 sequências em 10 segundos
- 3 = 3 sequências em 10 segundos
- 2 = 2 sequências em 10 segundos
- 1 = 1 sequência em 10 segundos
- 0 = incapaz de realizar

SUBTESTE 3: Teste de memória

Solicitar ao paciente que repita as quatro palavras que foram pronunciadas no início da avaliação. Para cada palavra não memorizada o examinador poderá fornecer uma pista semântica (vale 0,5 ponto).

- | | | | |
|--------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1° palavra → | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 2° palavra → | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 3° palavra → | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 0 |
| 4° palavra → | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0.5 | <input type="checkbox"/> 0 |

TOTAL DE PONTOS: ,

Teste da Substituição de Símbolos por dígitos

(÷	┌	Γ	┐	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(┐	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	┐	>	┌	Γ	(÷	>	÷	Γ	┌)

Γ	┐	+)	(┌	+	Γ)	┐	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	┐	(>	Γ	(┐	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	┐)	┌	>	+	Γ	┐	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	┐	>)	Γ

÷)	+	÷	┌	+)	┐	(÷	÷	(Γ	┌	>

┐	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	┌	┐	Γ)	÷

Resultado

--	--	--

Lista de Palavras de Rey

Lista A	RA1	RA2	RA3	RA4	RA5
Tambor					
Sino					
Café					
Sala					
Vidro					
Chave					
Lua					
Jardim					
Chapéu					
Campo					
Nariz					
Pavão					
Cor					
Casa					
Rio					

Lista B	***	Lista A*	REV1	Lista A*	REV2**
Mesa		Tambor		Tambor	
Ave		Sino		Sino	
Sofá		Café		Café	
Fogão		Sala		Sala	
Monte		Vidro		Vidro	
Pano		Chave		Chave	
Nuvem		Lua		Lua	
Barco		Jardim		Jardim	
Arma		Chapéu		Chapéu	
Lápis		Campo		Campo	
Peixe		Nariz		Nariz	
Paí		Pavão		Pavão	
Ouro		Cor		Cor	
Sal		Casa		Casa	
Trem		Rio		Rio	

* Não ler. Apenas solicite que diga as palavras das quais se lembrar.

** Após teste de trilhas.

Pontuação: RA1	<input type="text"/>	RA5	<input type="text"/>	REV1	<input type="text"/>	REV2	<input type="text"/>
RAF (RA5-RA1)	<input type="text"/>	RAF2 (REV1-RA5)	<input type="text"/>	RAF3 (REV2-REV1)	<input type="text"/>		<input type="text"/>

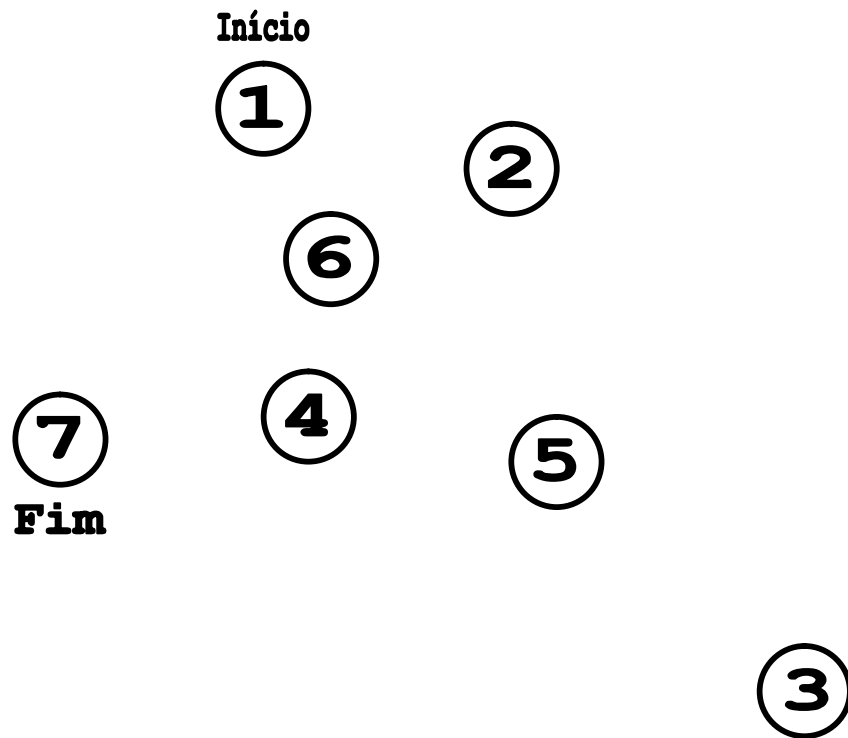
[Se REV2<13, aplicar Reconhecimento]

Reconhecimento

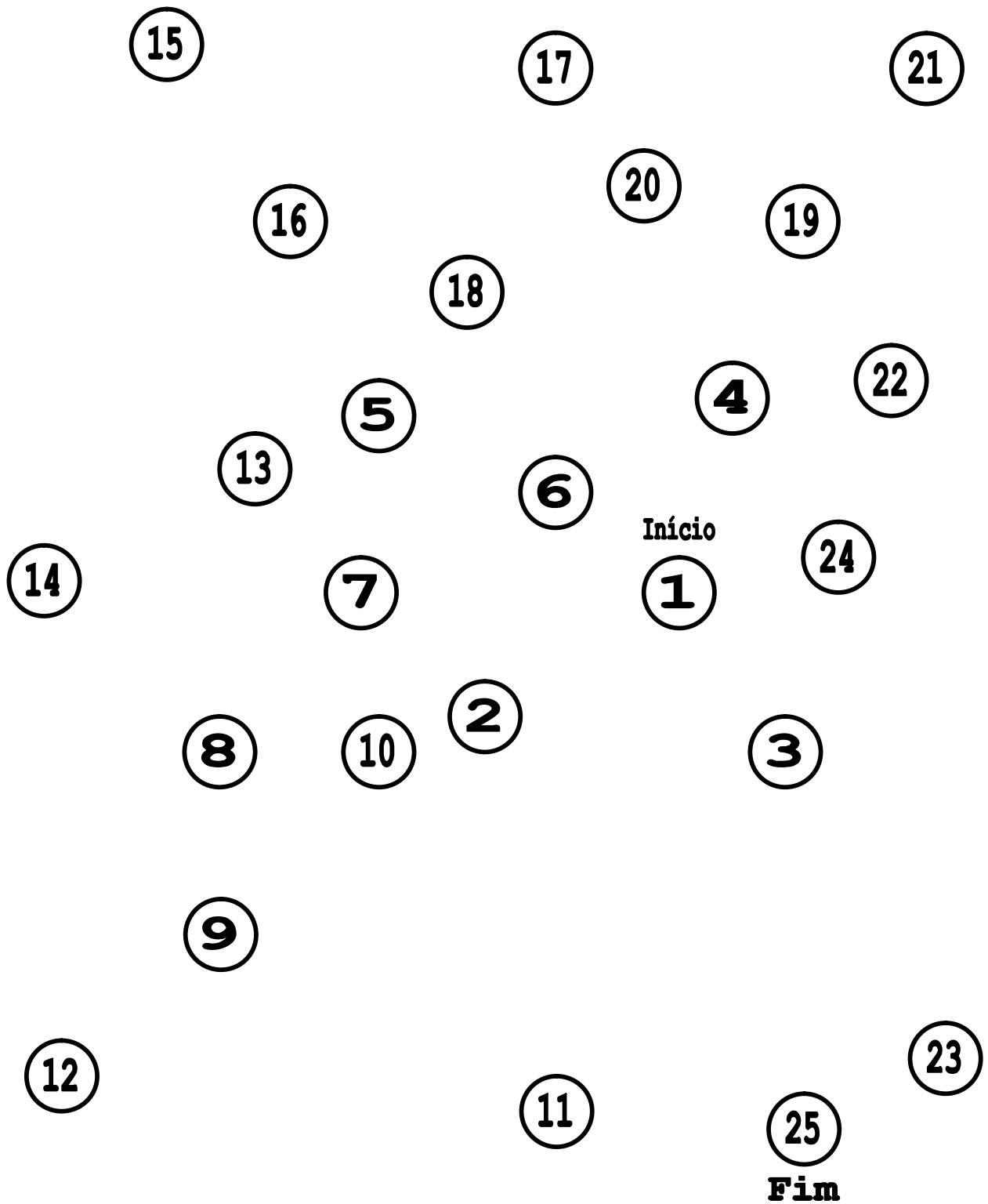
	Bumbo		SEM
	Pavão		OR
	Jasmim		FON
	Tambor		OR
	Chá		SEM
	Nariz		OR
	Café		OR
	Jardim		OR
	Dor		FON
0	Grampo		FON
1	Lar		SEM
2	Cor		OR
3	Boné		SEM
4	Campo		OR
5	Disco		AL
6	Luta		FON
7	Casa		OR
8	Frio		FON
9	Sino		OR
0	Jornal		AL
1	Vidro		OR
2	Anzol		AL
3	Quarto		SEM
4	Chapéu		OR
5	Rio		OR
6	Lençol		AL
7	Chave		OR
8	Sala		OR
9	Pele		AL
0	Lua		OR

Pontuação Original <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Aleatórias <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Semânticas <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
<i>Max 15</i>	<i>Max 5</i>	<i>Max 5</i>
Fonéticas <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>		<u>Total</u> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
	<i>Max 5</i>	
<i>Max 30</i>		

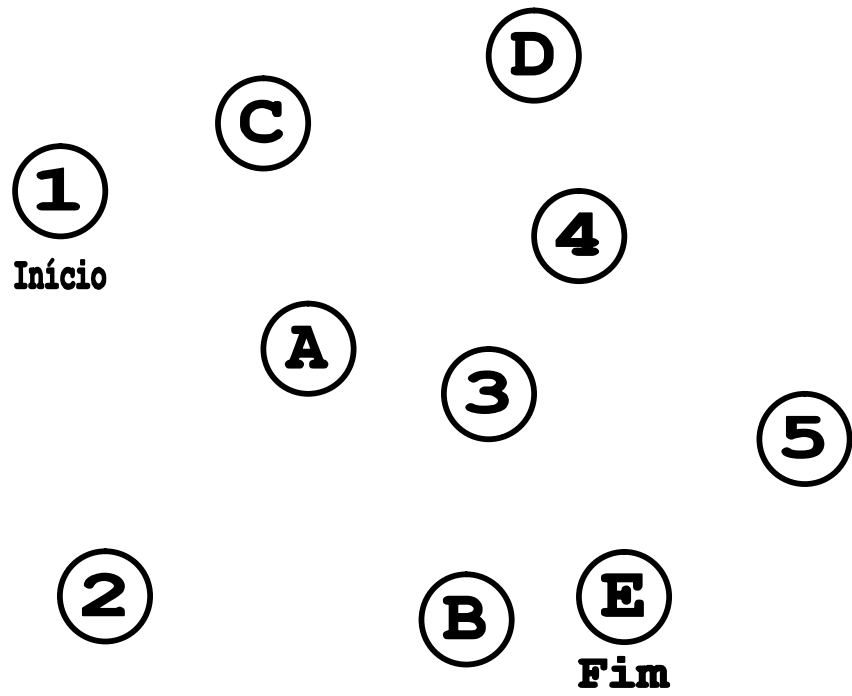
Teste de Trilhas parte A
(Treino)



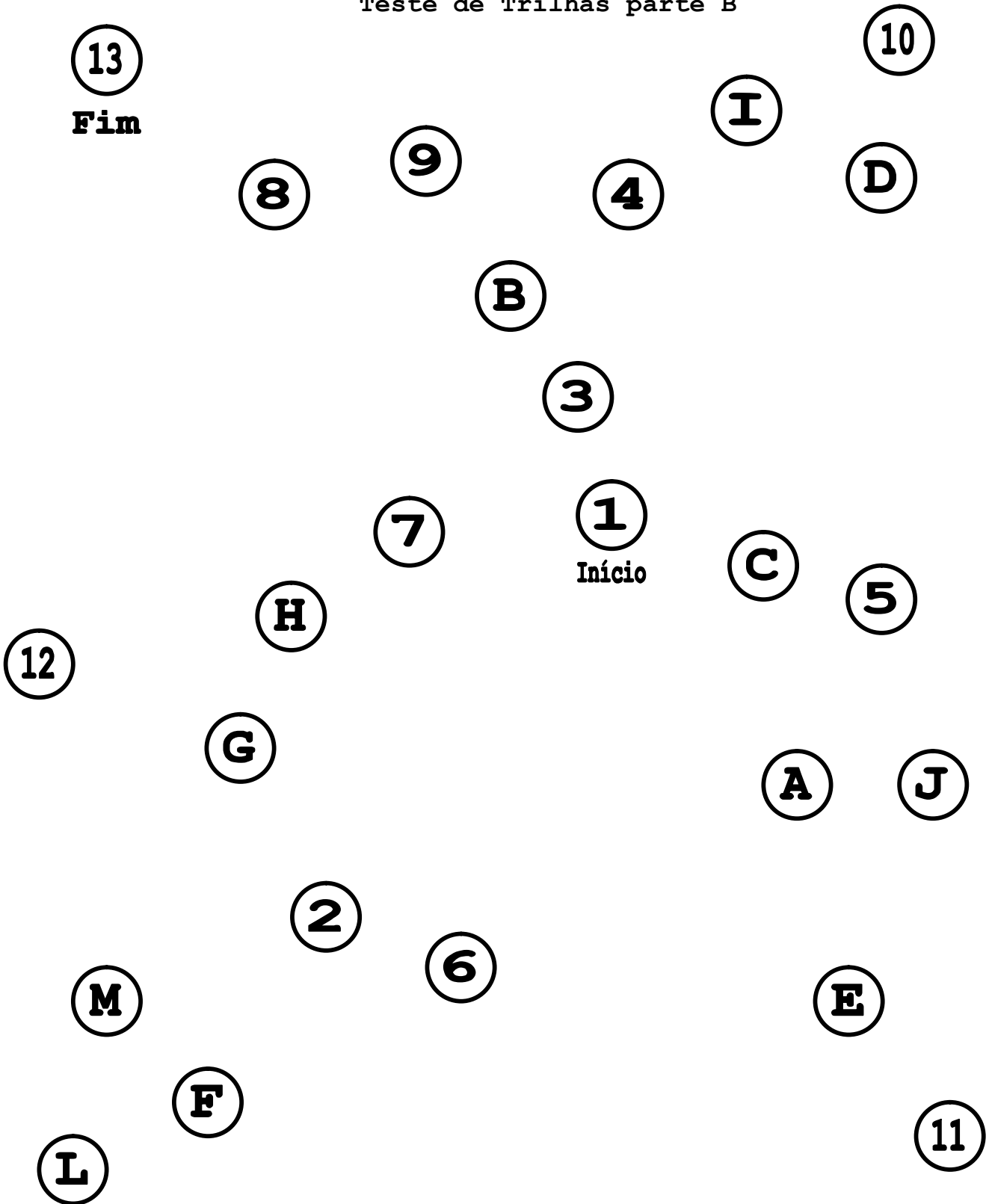
Teste de Trilhas parte A



Teste de Trilhas parte B
(Treino)



Teste de Trilhas parte B



Teste de trilhas parte A

Tempo gasto em segundos → :

Não realizado

Teste de trilhas parte B

Tempo gasto em segundos → :

Não realizado

Percentual de perda

$\{(Parte\ B - Parte\ A) \times 100\} \div Parte\ A \rightarrow$

,

Grooved Pegboard

Mão dominante: Direita Esquerda Não realizado

Tempo: : Número de pinos que caíram:

Min Seg

Mão não-dominante: Direita Esquerda Não realizado

Tempo: : Número de pinos que caíram:

Min Seg

Tempo de marcha

1° Tentativa: : Não realizado

Min Seg

2° Tentativa: : Não realizado

Min Seg

3° Tentativa: : Não realizado

Min Seg

10 ANEXO B – ESCORES BRUTOS DOS PACIENTES VIRGENS DE TRATAMENTO

OBS: Para o Grupo VT a mediana de tempo de estudo foi de 10,3 anos (DP ± 4,1), com mediana de idade= 35,40 anos (DP= 10,70).

NOME	IDADE	SEXO	TEMPO ESTUDO	ESCOLARIDADE	IK	EAV	DEFICIT ROIZA	EID HIV1	EID HIV2	DEFICIT RAQUEL	DS	TRAIL A	TRAIL B	FV	GPMD	GPMND	XIM	REY A1	REY A5	REV11	REV12	REC	DEFICIT GOC	PRESENCIA COG	CD4	CV	VT	LOG CD4	DEF COG I
WBD	34	M	12	MÉDIO	100	100	NÃO	12	12	NÃO	58	17	43	31	65	64	10	7	12	10	9	30	NORMAL	NÃO	1306	20859	SIM	3,12	NÃO
WLS	30	M	14	SUPERIOR	100	90	NÃO	11	12	NÃO	50	32	64	17	62	72	6	5	14	10	13		NORMAL	NÃO	485	28085		2,69	NÃO
WSB	47	M	8	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	12	11	NÃO	33	28	55	17	64	82	13	5	12	8	7	27	NORMAL	NÃO	641	951	SIM	2,81	NÃO
VGD	43	F	12	MÉDIO	100	80	NÃO	12	11	NÃO	41	21	70	20	66	67	13	8	12	8	10	30	NORMAL	NÃO	540	6385		2,73	NÃO
VLSP	26	M	12	MÉDIO	90	97	NÃO	12	11,5	NÃO	46	39	72	13	61	62	11	6	12	11	10	30	NORMAL	NÃO	555		SIM	2,74	NÃO
TFS	30	M	18	SUPERIOR	100	87	NÃO	11,5	12	NÃO	60	20	41	31	53	61	9	5	12	12	13		DÉFICIT COGNITIVO	SIM	495	13487	SIM	2,69	SIM
SP	36	F	4	FUNDAMENTAL	100	90	NÃO	10,5			25	35	100	20	107	95	10	4	7	4	3	21	DEMENCIA	SIM	584			2,77	SIM
SWMS	35	M	21	SUPERIOR	100	80	NÃO	12			63	22	77	20	64	70	12	8	13	11	11	27	NORMAL	NÃO	463	15824		2,67	NÃO
SSGS	45	F	12	MÉDIO	100	82	NÃO	12			38	47	86	21	83	100	9	8	12	14	15		NORMAL	NÃO	760	555	SIM	2,88	NÃO
RTOM	44	F	8	FUNDAMENTAL	100	98	NÃO	11	11,5	NÃO	31	51	117	15	74	76	12	4	10	9	9	29	NORMAL	NÃO	633	4940	SIM	2,8	NÃO
RGV	29	M	11	MÉDIO	100	98	NÃO	12	10,5	NÃO	45	33	72	18	63	77	10	4	12	10	12	30	NORMAL	NÃO	417	40367	SIM	2,62	NÃO
RCD	27	M	14	SUPERIOR	100	90	NÃO	12	12	NÃO	44	42	98	17	80	75	11	8	13	12	14		NORMAL	NÃO	715	3047	SIM	2,85	NÃO
RMA	31	M	12	MÉDIO	100	32	NÃO	11,5	11	NÃO	49	29	47	20	62	76	13	5	11	9	9	30	NORMAL	NÃO	516	1E+05	SIM	2,71	NÃO
RGS	29	M	11	MÉDIO	100	90	NÃO	12			44	27	52	21	65	76	11	8	13	12	12	29	NORMAL	NÃO	453	9522	SIM	2,66	NÃO
RPS	20	F	12	MÉDIO	100	80	NÃO	12			34	31	105	17	66	76	9	5	13	11	11	29	NORMAL	NÃO	951	0		2,98	NÃO
RSA	21	M	8	FUNDAMENTAL	100	83	NÃO	11			24	35	102	21	60	68	11	6	12	9	10	29	NORMAL	NÃO	520	697	SIM	2,72	NÃO
RIS	29	M	3	FUNDAMENTAL	100	40	NÃO	11,5			26	63		12	69	74	11	4	7	2	2	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	431	1902	SIM	2,63	SIM
PAO	35	F	9	FUNDAMENTAL	90	81	SIM	10			33	37	95	24	63	61	13	5	14	11	9	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	508		NAO	2,71	SIM
MÊS	48	F	4	FUNDAMENTAL	100	100	SIM	8			11	66	155	13	115	112	12	1	7	5	6	25	DEMENCIA	SIM	789			2,9	SIM
MFC	55	F	5	FUNDAMENTAL	80	73	NÃO	11,5	11	NÃO	31	28	107	24	65	74	14	7	11	8	8	26	NORMAL	NÃO	1270		SIM	3,1	NÃO
MILP	25	F	4	FUNDAMENTAL	100	100	SIM	8,5	11	NÃO	20	55	117	19	78	82	17	3	9	7	8	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	557	259	SIM	2,75	SIM
MDSB	24	F	11	MÉDIO	80	10	SIM	10			32	54	171	20	97		14	6	9	7	6	16	DÉFICIT COGNITIVO	SIM					SIM
MMM	35	F	12	MÉDIO	100	37	NÃO	12	11,5	NÃO	33	30	36	20	94		14	4	14	12	13		DÉFICIT COGNITIVO	SIM	638	2052	SIM	2,8	SIM
MWBS	29	M	11	MÉDIO	100	50	SIM	8,5	12	NÃO	39	53	113	14	62	62	17	4	8	8	9	28	NORMAL	NÃO	334	54700	NAO	2,52	NÃO
MDM	44	M	8	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	12			51	37	59	31	83	81	9	5	11	11	11	28	NORMAL	NÃO	277	0		2,44	NÃO
MML	32	M	9	MÉDIO	100	100	NÃO	12	11	NÃO	35	30	108	20	80	83	12	3	12	9	10	27	NORMAL	NÃO	744	230		2,87	NÃO
MAR	46	F	11	MÉDIO	90	96	SIM	9	10,5	NÃO	24	32	113	26	69	72	14	6	11	8	8	27	NORMAL	NÃO	437	43084	SIM	2,64	NÃO
MFOF	43	M	15	SUPERIOR	100	90	NÃO	11,5	11	NÃO	40	31	55	24	68	74	12	5	15	12	11	29	NORMAL	NÃO	1396		SIM	3,14	NÃO
LN	57	M	4	FUNDAMENTAL	100	50	SIM	9			19	98		16	90	102	10	4	10	9	7	25	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	461	0		2,66	SIM
LAS	19	M	12	MÉDIO	100	90	NÃO	12			63	27	42	40	57	68	8	7	15	12	10	18	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	567		SIM	2,75	SIM
LMGB	53	F	11	MÉDIO	100	85	NÃO	12	12	NÃO	33	34	69	21	74	76	14	6	12	9	11	29	NORMAL	NÃO	736			2,87	NÃO
KS	26	F	5	FUNDAMENTAL	90	50	NÃO	12			36	42	80	16	70	80	13	5	9	8	7	29	NORMAL	NÃO	548		SIM	2,74	NÃO
KG	51	F	11	MÉDIO	90	58	SIM	10	9	SIM	48	28	82	25	62	77	16	5	13	10	11	29	NORMAL	NÃO	655		SIM	2,82	NÃO
JCS	47	M	10	MÉDIO	100	70	SIM	7,5			22	99		11	90	124	10	4	7	5	5	23	DEMENCIA	SIM	277	20347		2,44	SIM

NOME	IDADE	SEXO	TEMPO ESTUDO	ESCOLARIDADE	IK	EAV	DEFICIT ROIZA	EID HIV1	EID HIV2	DEFICIT RAQUEL	DS	TRAIL A	TRAIL B	FV	GPMD	GPMND	XTM	REY A1	REY A5	REVII	REVIZ	REC	DEFICIT GOC	PRESENCIA COG	CD4	CV	VT	LOG CD4	DEF COG I
JSL	69	M	16	SUPERIOR	100	70	SIM	6,5			23	40	124	16	88	78	10	5	8	5	2	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	34			1,53	SIM
JFVC	62	M	14	SUPERIOR	100	50	SIM	8	10	SIM	32	62	151	19	104	106	13	4	7	6	8	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	1438	3442	SIM	3,16	SIM
JBSN	34	M	4	FUNDAMENTAL	100	75	SIM	8,5			17	72	180	11	122	123	16	5	8	8	7	12	DEMENCIA	SIM					SIM
JDTL	28	F	4	FUNDAMENTAL	100	100	SIM	9,5			32	78	131	16	70	99	16	5	11	12	11	30	NORMAL	NÃO	594	2653	SIM	2,77	NÃO
JPS	41	M	11	MÉDIO	100	89	NÃO	12	11,5	NÃO	57	28	62	25	62	74	12	7	13	13	12	29	NORMAL	NÃO	629	55626	SIM	2,8	NÃO
JOS	33	M	14	SUPERIOR	90	85	NÃO	12	11	NÃO	54	26	69	21	61	57	9	4	14	13	14		DÉFICIT COGNITIVO	SIM	514	1740	SIM	2,71	SIM
IA	55	M	15	SUPERIOR	80	48	SIM	10	10	SIM	37	33	63	37	85	101	13	7	14	9	10	27	NORMAL	NÃO					NÃO
IBF	29	F	8	FUNDAMENTAL	100	80	NÃO	12	8,5	SIM	19	38		20	86	79	15	5	9	8	9	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	1610	49	SIM	3,21	SIM
HCR	25	M	13	ENSINO SUPERIOR	100	49	NÃO	11,5	12	NÃO	50	43	61	15	85	78	11	4	13	9	9	30	NORMAL	NÃO	469	1206	SIM	2,67	NÃO
GKSS	34	F	6	FUNDAMENTAL	100	18	NÃO	12	10,5	NÃO	36	39	103	18	74	69	15	6	15	11	12	30	NORMAL	NÃO	724	453	SIM	2,86	NÃO
GRN	28	F	12	MÉDIO	100	48	NÃO	10,5	11	NÃO	32	61	104	18	86	90	14	7	15	14	15		NORMAL	NÃO	313			2,5	NÃO
GPA	33	M	9	MÉDIO	90	67	SIM	10	12	NÃO	30	40	180	13	104	130	14	7	11	11	11	28	NORMAL	NÃO	800	7400	SIM	2,9	NÃO
FJB	35	M	11	MÉDIO	70	50	SIM	10			0	159		12			16	5	5	2	2	12	DEMENCIA	SIM					SIM
FCC	50	M	5	FUNDAMENTAL	100	69	NÃO	10,5	9	SIM	17	46	208	15	91	84	13	5	9	7	7	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	656		SIM	2,82	SIM
FVL	26	M	11	MÉDIO	90	72	NÃO	12	12	NÃO	55	25	61	26	81	66	10	5	12	15	15		NORMAL	NÃO	591			2,77	NÃO
FMLM	29	M	13	SUPERIOR	100	67	SIM	10			35	30	75	17	54	76	12	6	11	10	10	28	NORMAL	NÃO					NÃO
EA	28	M	13	SUPERIOR	100	100	NÃO	12	12	NÃO	44	34	69	25	52	55	10	5	14	10	10	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	606		SIM	2,78	SIM
ES	32	F	10	MÉDIO	100	50	SIM	10	11	NÃO	24	53		22	95	85	13	4	11	8	9	28	NORMAL	NÃO	552	1063	SIM	2,74	NÃO
EOS	48	M	10	MÉDIO	60	0	SIM	5,5			9	125		4	290	295	20	2	2	3	2	29	DEMENCIA	SIM	432			2,64	SIM
ES	29	M	18	SUPERIOR	90	32	SIM	10	11,5	NÃO	50	27	46	12	57	65	11	5	12	5	5	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	870			2,94	SIM
DMA	51	F	4	FUNDAMENTAL	100	29	NÃO	10,5			31	43	115	14	71	90	15	2	6	5	3	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	527			2,72	SIM
DB	22	F	3	FUNDAMENTAL	90	56	NÃO	11	6,5	SIM	24	88	180	15	110	80	16	4	8	8	8	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	506	199	SIM	2,7	SIM
DSB	21	M	11	MÉDIO	90	80	NÃO	11	11	NÃO	33	30	144	23	75	80	11	5	14	11	11	29	NORMAL	NÃO	966		SIM	2,98	NÃO
CMPM	43	F	10	MÉDIO	90	70	NÃO	10,5			33	31	91	12	63	64	10	5	10	9	9	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	790	4190	SIM	2,9	SIM
CRM	32	M	16	SUPERIOR	100	73	SIM	10	12	NÃO	51	19	44	17	70	76	12	6	11	9	9	27	NORMAL	NÃO	1065	1338	SIM	3,03	NÃO
CJ	38	F	16	SUPERIOR	100	68	NÃO	12			64	16	31	30	64	73	13	7	14	13	14		DÉFICIT COGNITIVO	SIM	509	152	NAO	2,71	SIM
BCD	24	M	11	MÉDIO	100	48	NÃO	12			46	34	45	22	69	77	11	5	9	7	7	28	NORMAL	NÃO			SIM		NÃO
BCS	30	F	7	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	12			40	47	180	19	68	80	10	4	7	5	7	29	NORMAL	NÃO	473	7577		2,67	NÃO
ACMM	38	F	9	MÉDIO	100	70	NÃO	11			40	35	98	29	50	78	14	5	12	9	9	28	NORMAL	NÃO	1416		SIM	3,15	NÃO
ALB	23	M	10	MÉDIO	100	25	NÃO	12	11,5	NÃO	40	41	119	16	64	64	11	4	10	11	9	29	NORMAL	NÃO	1034		SIM	3,01	NÃO
ARM	29	M	18	SUPERIOR	100	68	NÃO	11	11	NÃO	52	31	60	21	54	72	9	5	12	6	7	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	792		SIM	2,9	SIM
AFS	33	M	10	MÉDIO	100	72	NÃO	11	11	NÃO	53	17	47	11	64	72	17	5	9	6	7	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	748	32169	SIM	2,87	SIM
ASG	37	M	18	SUPERIOR	100	98	NÃO	12			50	20	150	28	72	68	12	6	13	11	13		NORMAL	NÃO	425			2,63	NÃO
ALC	32	M	8	FUNDAMENTAL	100	49	SIM	9	9	SIM	41	59	178	17	65	81	14	4	14	14	13		NORMAL	NÃO	626	5385	SIM	2,8	NÃO
RCA	27	M	9	MÉDIO	100	70	NÃO	11,5			35	37	97	23	72	71	10	6	9	9	9	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	1005	2E+05		3	SIM
JFS	28	M	5	FUNDAMENTAL	100	70	NÃO	11			18	105	220	14	75	80	10	3	8	6	6	23	DEMENCIA	SIM	34			1,53	SIM
APSS	38	F	5	FUNDAMENTAL	100	80	SIM	10			19	166	190	11	119	99	13	8	15	13	12	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	451	995		2,65	SIM
ACMM	30	M	12	MÉDIO	100	80	NÃO	11			30	42	132	13	58	67	9	3	12	10	10	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	345			2,54	SIM

11 ANEXO C - ESCORES BRUTOS DOS PACIENTES EM USO DE HAART

OBS: Para os já em uso de terapia, a mediana de tempo de estudo foi 7,94 anos (DP= 4,01) e a mediana de idade foi 43,08 anos (DP= 11,43).

NOME	IDADE	SEXO	TEMPO ESTUDO	ESCOLARIDADE	IK	EAV	DEFICIT ROIZA	EID HIV1	EID HIV2	DEFICIT RAQUEL	DS	TRAIL A	TRAIL B	FV	GPMND	GPMND	XIM	REY A1	REY A5	REVII	REV12	REC	DEFICIT GOC	PRESENC A COG	CD4	CV	VT	LOG CD4	DEF COG I
VVS	48	F	3	FUNDAMENTAL	100	70	SIM	10			20	66		17	99	94	12	5	13	12	9	30	NORMAL	NÃO	273			2,44	NÃO
VLV	54	F	3	FUNDAMENTAL	90	100	SIM	3,5	3	SIM	8	202		7	121	121	20	1	5	0	1	28	DEMENCIA	SIM	804		NAO	2,91	SIM
VLS	45	F	4	FUNDAMENTAL	100	90	SIM	6	9	SIM	7	147		13	95	82	13	6	10	8	7	26	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	731		NAO	2,86	SIM
VSS	47	F	4	FUNDAMENTAL	100	0	SIM	9			19	50		15	90	110	11	3	8	4	0	27	DEMENCIA	SIM	474	7772		2,68	SIM
VOS	32	M	8	FUNDAMENTAL	100	80	NÃO	11	10,5	NÃO	25	45	107	25	50	56	14	3	10	10	9	28	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	532			2,73	SIM
UCS	31	M	9	MÉDIO	100	52	NÃO	10,5	12	NÃO	44	29	53	22	76	71	13	5	10	40	5	28	NORMAL	NÃO	371		NAO	2,57	NÃO
TCS	49	F	5	FUNDAMENTAL	100	80	SIM	9	11,5	NÃO	19	77	180	11	70	71	17	2	11	5	6	15	DEMENCIA	SIM	502		NAO	2,7	SIM
TSN	27	F	9	MÉDIO	100	85	NÃO	11	12	NÃO	29	41	175	10	72	77	14	5	10	7	10	26	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	428	1958	NAO	2,63	SIM
TSP	32	F	5	FUNDAMENTAL	100	67	NÃO	11			25	55	116	18	71	76	11	3	8	9	8	29	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	268			2,43	SIM
TPS	40	F	12	MÉDIO	100	60	NÃO	12			38	47	71	34	77	87	12	5	9	9	9	28	NORMAL	NÃO	1071		NAO	3,03	NÃO
SCS	28	F	6	FUNDAMENTAL	100	18	SIM	7			19	107		14	136	96	12	4	9	7	7	28	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	145	0		2,16	SIM
SLC	43	F	12	MÉDIO	100	50	SIM	7,5			24	51	73	18	94	108	13	5	13	11	10	29	NORMAL	NÃO	607	1167	NAO	2,78	NÃO
SSS	27	F	4	FUNDAMENTAL	100	100	SIM	7			7	116		15	88	111	13	4	4	4	7	28	DEMENCIA	SIM	375	1E+05		2,57	SIM
SLF	29	F	12	MÉDIO	100	60	NÃO	12			36	36	51	15	53	69	10	5	13	12	13		NORMAL	NÃO	15	25636		1,18	NÃO
SLS	55	F	10	MÉDIO	100	80	SIM	9	10,5	NÃO	27	48	137	23	102	86	22	4	12	9	10	15	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	401	276	NAO	2,6	SIM
SRD	60	M	5	FUNDAMENTAL	100	87	SIM	9,5			8	138		16	84	92	10	3	9	9	9	27	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	187			2,27	SIM
SV	52	M	18	SUPERIOR	100	100	NÃO	12			24	62	119	10	67	87	10	4	13	8	9	29	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	159	71948		2,2	SIM
SPS	60	M	5	FUNDAMENTAL	100	80	NÃO	10,5			27	42	95	21	70	73	11	5	10	10	8	26	NORMAL	NÃO	288	330		2,46	NÃO
RML	48	F	5	FUNDAMENTAL	100	50	SIM	9,5			18	79		13	143	190	14	6	12	10	12	26	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	437			2,64	SIM
RFC	28	F	4	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	11			16	100	145	17	87	97	10	5	8	7	8	25	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	510	16437		2,71	SIM
RRZ	51	M	5	FUNDAMENTAL	90	47	NÃO	12			31	42	116	27	114	252	11	7	11	8	8	29	NORMAL	NÃO	174	1733	NAO	2,24	NÃO
RCLC	52	M	12	MÉDIO	100	70	SIM	10	11,5	NÃO	39	47	149	16	79	75	11	3	13	10	10	29	NORMAL	NÃO	110		NAO	2,04	NÃO
RBD	59	F	4	FUNDAMENTAL	100	68	NÃO	10,5			23	54	116	17	55	72	12	4	13	11	13		DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	27			1,43	SIM
RSS	34	M	6	FUNDAMENTAL	100	95	NÃO	11,5			24	56	222	16	81	85	10	3	9	8	8	29	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	131	87155		2,12	SIM
PLPS	44	M	12	MÉDIO	100	40	NÃO	10,5			60	18	46	15	59	61	10	4	8	6	5	29	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	810		NAO	2,91	SIM
PVM	34	M	18	SUPERIOR	100	100	NÃO	11			46	35		23	10	64	67	5	10	8	6	30	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	384	0		2,58	SIM
PRRS	51	M	8	FUNDAMENTAL	100	80	NÃO	12	11,5	NÃO	27	41	121	19	68	65	11	3	8	6	6	28	DÉFICIT COOGNITIVO	SIM	656		NAO	2,82	SIM
PBO	34	F	12	MÉDIO	100	70	NÃO	11			34	31	86	22	75	90	12	5	11	10	10	29	NORMAL	NÃO	277	59000		2,44	NÃO
OMC	50	F	4	FUNDAMENTAL	90	28	NÃO	11	11	NÃO	4	171		13	84	85	17	4	5	5	8	28	DEMENCIA	SIM	271		NAO	2,43	SIM
NP	50	M	6	FUNDAMENTAL	100	90	SIM	6	7,5	SIM	40	70		17	76	80	10	5	8	6	6	15	NORMAL	NÃO	1333		NAO	3,12	NÃO
NVG	58	F	8	FUNDAMENTAL	100	80	SIM	6,5	9,5	SIM	44	33	113	15	71	84	11	4	7	4	3	25	NORMAL	NÃO	305		NAO	2,48	NÃO
NIO	69	M	5	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	11,5			7	90		14	130	98	14	5	11	10	10	29	NORMAL	NÃO	245			2,39	NÃO
NJS	28	M	8	FUNDAMENTAL	100	90	SIM	10			22	37		14	64	60	10	4	9	5	6	28	NORMAL	NÃO	538	71407		2,73	NÃO
MNLV	31	F	9	MÉDIO	100	100	NÃO	12			54	30	62	22	60	76	10	2	11	8	8	27	NORMAL	NÃO	279	1515		2,45	NÃO

NOME	IDADE	SEXO	TEMPO ESTUDO	ESCOLARIDADE	IK	EAV	DEFICIT ROIZA	EID HIV1	EID HIV2	DEFICIT RAQUEL	DS	TRAIL A	TRAIL B	FV	GPMD	GPMND	XIM	REY A1	REY A5	REV11	REV12	REC	DEFICIT GOC	PRESENC A COG	CD4	CV	VT	LOG CD4	DEF COG I
MSN	42	F	5	FUNDAMENTAL	80	50	NÃO	10,5			21	50		19	95	90	15	5	9	6	6	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	276	621		2,44	SIM
MCAF	32	F	13	SUPERIOR	100	60	NÃO	11,5			57	27	59	28	74	72	12	7	13	11	12	28	NORMAL	NÃO	1356		NAO	3,13	NÃO
MCCM	51	M	5	FUNDAMENTAL	100	85	NÃO	12			24	46	190	26	85	111	8	5	15	15	14		NORMAL	NÃO	323			2,51	NÃO
MGG	43	F	12	MÉDIO	90	60	SIM	8,5	6	SIM	18	80		11	164	148	20	5	6	3	4	24	DEMENCIA	SIM	441		NAO	2,64	SIM
MCS	49	M	4	FUNDAMENTAL	80	72	SIM	8	10	SIM	4	120	180	19	90	102	12	4	7	7	7	16	DEMENCIA	SIM	214	1643	NAO	2,33	SIM
MSS	20	F	12	MÉDIO	100	78	NÃO	11,5			31	28	152	20	73	65	13	7	13	11	11	29	NORMAL	NÃO	82	0		1,91	NÃO
MSO	48	F	3	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	12			7	180		15	130	132	10	5	9	6	7	23	DEMENCIA	SIM	319			2,5	SIM
MMM	62	F	16	SUPERIOR	100	80	SIM	8	9,5	SIM	18	80	120	12	121	109	16	5	7	7	4	16	DEMENCIA	SIM	689	49	SIM	2,84	SIM
MJS	48	F	4	FUNDAMENTAL	100	60	SIM	7,5			4	95		9	89	133	15	5	7	2	1	18	DEMENCIA	SIM	645			2,81	SIM
MJRO	57	F	4	FUNDAMENTAL	100	40	SIM	8			18	80		14	86	85	12	4	9	4	5	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	117			2,07	SIM
MHB	48	F	7	FUNDAMENTAL	90	24	SIM	9	9	SIM	27	50	180	16	88	88	16	4	7	8	7		DÉFICIT COGNITIVO	SIM			NAO		SIM
MENF	49	F	4	FUNDAMENTAL	100	80	SIM	7,5	9,5	SIM	18	87		15	81	89	13	4	12	7	8	16	DEMENCIA	SIM	716		NAO	2,85	SIM
MLSS	73	F	4	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	11,5	9	SIM	23	55	178	16	77	86	18	5	10	5	8	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	622		NAO	2,79	SIM
MGSF	70	F	8	FUNDAMENTAL	100	100	SIM	10	10,5	NÃO	29	35	94	27	71	69	14	4	8	7	6	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	412	49	NAO	2,61	SIM
MGBP	53	F	5	FUNDAMENTAL	100	70	NÃO	11			16	57		16	119	124	13	4	8	6	5	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	124			2,09	SIM
MCR	40	F	11	MÉDIO	90	77	NÃO	11	11,5	NÃO	28	63	180	15	65	75	13	6	10	8	6	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	797		NAO	2,9	SIM
MAL	47	F	4	FUNDAMENTAL	90	50	SIM	10	9,5	SIM	28	64	179	18	73	81	12	5	11	10	11	29	NORMAL	NÃO	777	767	NAO	2,89	NÃO
MAFD	43	F	1	FUNDAMENTAL	100	95	SIM	8,5			11	154		15	99	80	10	2	10	8	10	26	DEMENCIA	SIM	362			2,56	SIM
MPRA	37	M	7	FUNDAMENTAL	100	80	NÃO	12			24	32		18	94	98	11	4	11	12	12	29	NORMAL	NÃO	275			2,44	NÃO
MMBC	43	M	11	MÉDIO	100	77	NÃO	11	11,5	NÃO	49	41	68	16	82	80	11	4	12	11	10	30	NORMAL	NÃO	465	49		2,67	NÃO
MAS	28	M	12	MÉDIO	100	80	NÃO	12	11,5	NÃO	45	24	78	18	70	65	11	6	13	14	15		NORMAL	NÃO	347	4E+05	NAO	2,54	NÃO
MAR	44	M	5	FUNDAMENTAL	100	100	SIM	8,5			18	67		20	84	97	10	4	11	8	8	27	NORMAL	NÃO	232			2,37	NÃO
MAR	27	M	5	FUNDAMENTAL	100	95	SIM	8	11	NÃO	35	40	103	18	60	67	9	4	8	6	6	29	NORMAL	NÃO	177	13534	NAO	2,25	NÃO
MSG	31	M	9	MÉDIO	100	69	NÃO	11	8	SIM	39	26	61	14	77	87	14	6	10	7	7	29	NORMAL	NÃO	622	79	NAO	2,79	NÃO
MLIS	49	F	5	FUNDAMENTAL	100	96	NÃO	11			37	40	144	19	63	63	15	4	10	6	6	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	65	2E+05	NAO	1,81	SIM
MGV	61	M	4	FUNDAMENTAL	100	70	SIM	8,5			14	84	201	13	115	121	13	3	9	6	5	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	148	73000		2,17	SIM
LCGG	47	M	15	SUPERIOR	70	29	NÃO	10,5	9	SIM	43	57	89	17	67	75	18	4	7	6	7	22	NORMAL	NÃO	747		NAO	2,87	NÃO
LCFL	56	M	8	FUNDAMENTAL	100	95	SIM	9,5	10	SIM	22	62	187	22	187	133	16	3	11	9	9	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	273	399		2,44	SIM
LSE	70	F	5	FUNDAMENTAL	80	2	SIM	3			6			9	235	305	19	4	5	2	4	27	DEMENCIA	SIM	247	2E+05	NAO	2,39	SIM
LFM	25	M	4	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	12			25	48	186	15	63	63	13	6	10	10	8	26	NORMAL	NÃO	508	20706		2,71	NÃO
JS	33	F	3	FUNDAMENTAL	100	80	NÃO	11			21	57	290	20	82	82	9	3	14	10	9	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	195	0		2,29	SIM
JOS	30	F	9	MÉDIO	100	49	NÃO	11			34	40	96	16	80	92	12	5	13	11	12	26	NORMAL	NÃO	258			2,41	NÃO
JPI	46	M	8	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	11,5			25	60		11	75	100	10	4	9	8	7	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	372	0		2,57	SIM
JOL	41	M	5	FUNDAMENTAL	100	87	NÃO	11			21	66		15	121	130	12	4	10	10	8	27	NORMAL	NÃO	293	0		2,47	NÃO
JGJ	47	M	4	FUNDAMENTAL	100	0	SIM	9,5			24	58		15	96	87	11	6	7	5	4	17	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	891	56		2,95	SIM
JAS	47	M	6	FUNDAMENTAL	100	50	SIM	9,5			17	66		14	110	131	13	4	13	11	10	25	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	20	3E+05		1,3	SIM
JLPGS	54	M	12	MÉDIO	100	60	NÃO	10,5	11,5	NÃO	38	21	51	17	77	77	7	7	12	10	15		NORMAL	NÃO	742			2,87	NÃO
JLS	45	M	5	FUNDAMENTAL	100	100	SIM	7,5			11	139		8	99	103	11	3	5	2	2	24	DEMENCIA	SIM	456	0		2,66	SIM
JLSF	27	M	15	SUPERIOR	100	70	NÃO	11,5			24	48	115	14	81	97	10	6	8	6	6	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	184			2,26	SIM

NOME	IDADE	SEXO	TEMPO ESTUDO	ESCOLARIDADE	IK	EAV	DEFICIT ROIZA	EID HIV1	EID HIV2	DEFICIT RAQUEL	DS	TRAIL A	TRAIL B	FV	GPMD	GPMND	XTM	REY A1	REY A5	REV11	REV12	REC	DEFICIT GOC	PRESENCIA COG	CD4	CV	VT	LOG CD4	DEF COG I
JBS	33	M	4	FUNDAMENTAL	90	70	SIM	9	10,5	NÃO	5	141		19	80	168	20	4	8	3	2	28	DEMENCIA	SIM	194		NAO	2,29	SIM
JRS	52	F	5	FUNDAMENTAL	100	90	SIM	10	6,5	SIM	19	46		17	81	59	11	5	7	6	7	27	DEMENCIA	SIM	638		NAO	2,8	SIM
JGF	52	M	5	FUNDAMENTAL	100	30	SIM	4			19	66		20	90	100	11	4	10	10	10	25	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	452			2,66	SIM
IO	45	M	11	MÉDIO	80	58	NÃO	11	11	NÃO	41	20	36	24	68	98	11	5	12	9	10	27	NORMAL	NÃO	618		NAO	2,79	NÃO
IMS	30	M	8	FUNDAMENTAL	90	79	SIM	5,5	9,5	SIM	16	67		19	73	103	13	3	6	5	3	22	DEMENCIA	SIM	359	49	NAO	2,56	SIM
IL	50	F	4	FUNDAMENTAL	100	80	SIM	9,5			5	140		16	115	140	13	6	10	8	9	28	NORMAL	NÃO	226			2,35	NÃO
IJC	39	F	9	MÉDIO	100	60	SIM	8,5			27	38	179	16	65	75	14	3	8	5	6	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	287	59	NAO	2,46	SIM
HBR	44	F	11	MÉDIO	90	85	NÃO	12	8	SIM	24	49	77	18	64	62	14	8	12	8	9	30	NORMAL	NÃO	926		NAO	2,97	NÃO
HCN	35	M	4	FUNDAMENTAL	100	70	NÃO	12			37	22	80	22	59	70	9	4	14	13	12	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	524	0		2,72	SIM
GLT	26	F	8	FUNDAMENTAL	100	70	NÃO	10,5	11	NÃO	27	77	92	25	65	62	13	4	10	6	5	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	709	62	NAO	2,85	SIM
GP	40	M	8	FUNDAMENTAL	100	80	NÃO	11,5			37	65	120	15	86	75	10	5	9	7	7	27	NORMAL	NÃO	7	3E+05		0,85	NÃO
GJ	26	M	5	FUNDAMENTAL	100	90	NÃO	11,5			23	73		16	73	70	9	4	7	9	10	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	383	0		2,58	SIM
GSE	33	F	12	MÉDIO	100	90	NÃO	11,5			31	43	76	9	66	62	11	7	12	10	9	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	232	11828		2,37	SIM
FEV	40	M	14	SUPERIOR	100	100	NÃO	11	9	SIM	42	53	54	17	67	86	12	5	13	12	12	30	NORMAL	NÃO	433	139	NAO	2,64	NÃO
FLL	27	M	15	SUPERIOR	100	70	NÃO	11,5	11,5	NÃO	39	39	112	20	57	75	11	7	13	13	13		NORMAL	NÃO	522		NAO	2,72	NÃO
FGO	47	M	8	FUNDAMENTAL	100	100	NÃO	11,5			22	53	162	19	93	89	10	5	11	8	9	27	NORMAL	NÃO	67	1E+05		1,83	NÃO
FSM	37	F	16	SUPERIOR	100	75	SIM	7	7	SIM	23	56	173	16	84	92	15	5	7	7	8	14	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	568		NAO	2,75	SIM
ES	60	M	4	FUNDAMENTAL	100	90	SIM	6,5			7	160		12	108	124	14	4	7	5	2	22	DEMENCIA	SIM	184	0		2,26	SIM
ERLF	22	F	12	MÉDIO	100	54	SIM	8,5	9,5	SIM	28	53	126	15	95	101	16	3	8	7	6	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	670		NAO	2,83	SIM
ERZ	48	F	7	FUNDAMENTAL	90	35	SIM	10	9,5	SIM	32	41	82	17	75	84	15	5	9	6	7	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	609		NAO	2,78	SIM
EAB	40	F	5	FUNDAMENTAL	100	90	NÃO	10,5			33	32	147	18	66	100	10	3	11	8	13		DÉFICIT COGNITIVO	SIM	597	0		2,78	SIM
ESR	46	M	6	FUNDAMENTAL	100	90	NÃO	10,5			38	48	98	13	73	75	13	3	10	9	11	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	523		NAO	2,72	SIM
EMD	43	M	9	MÉDIO	100	50	NÃO	12			24	42	70	18	73	75	12	5	10	5	6	27	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	159			2,2	SIM
EAS	42	M	11	MÉDIO	100	95	NÃO	11	11	NÃO	46	36	81	15	66	69	13	3	10	8	7	29	NORMAL	NÃO	997		NAO	3	NÃO
DSG	28	M	5	FUNDAMENTAL	100	5	SIM	9,5			16	95	260	13	105	142	12	4	12	6	6	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	277			2,44	SIM
DSMA	54	F	11	MÉDIO	90	68	NÃO	11,5	11	NÃO	36	38	90	21	67	73	9	4	9	11	11	26	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	447	70488	NAO	2,65	SIM
DLVM	47	F	12	MÉDIO	100	80	NÃO	11			28	33		14	65	75	14	4	13	9	9	29	NORMAL	NÃO	109			2,04	NÃO
CTF	48	M	5	FUNDAMENTAL	100	95	SIM	10			22	48		15	100	80	15	5	9	6	7	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	710			2,85	SIM
CFE	29	M	10	MÉDIO	100	64	NÃO	12	12	NÃO	58	26	43	20	63	115	9	4	13	11	11	29	NORMAL	NÃO	474		NAO	2,68	NÃO
CQP	42	F	12	MÉDIO	100	19	NÃO	11	7	SIM	32	70	123	14	113	117	16	2	10	9	9	24	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	452	49		2,66	SIM
CAAV	56	F	16	SUPERIOR	100	60	NÃO	12	12	NÃO	55	21	34	31	59	67	10	4	15	15	15		NORMAL	NÃO	962		NAO	2,98	NÃO
CLF	39	M	5	FUNDAMENTAL	100	80	NÃO	12			12	51	225	15	78	80	18	6	15	11	12	29	NORMAL	NÃO	139			2,14	NÃO
CRO	43	M	16	SUPERIOR	100	60	NÃO	11	10,5	NÃO	36	32	80	15	69	80	9	4	10	4	6	28	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	666		NAO	2,82	SIM
CPL	62	F	12	MÉDIO	100	80	NÃO	11			28	58	121	21	77	84	18	6	13	13	10	28	NORMAL	NÃO	525		NAO	2,72	NÃO
CHCV	41	M	8	FUNDAMENTAL	100	79	SIM	9	4	SIM	13	38		17	71	86	14	4	8	6	9	17	DEMENCIA	SIM	920		NAO	2,96	SIM
BGDF	40	F	5	FUNDAMENTAL	100	83	NÃO	12	12	NÃO	46	30	71	23	51	60	13	8	15	11	8	27	NORMAL	NÃO	661		NAO	2,82	NÃO
AXO	49	F	3	FUNDAMENTAL	100	80	SIM	9			4	203		11	101	112	14	3	6	2	5	23	DEMENCIA	SIM	460	11662		2,66	SIM
AMVL	24	F	8	FUNDAMENTAL	100	50	SIM	9	11	NÃO	18	70	142	15	77	87	17	4	8	6	7	15	DEMENCIA	SIM	760		NAO	2,88	SIM
AAAF	37	F	12	MÉDIO	100	100	NÃO	12			50	28	63	20	59	65	9	6	15	11	11	29	NORMAL	NÃO	303	8025		2,48	NÃO
ASC	30	M	14	SUPERIOR	100	80	NÃO	11			46	40	73	28	63	69	11	8	10	9	9	30	NORMAL	NÃO	47	0		1,67	NÃO
ALG	46	M	16	SUPERIOR	100	90	NÃO	12	10	SIM	38	12	43	19	71	82	13	2	12	8	9	30	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	856	9173	SIM	2,93	SIM
ACG	39	F	3	FUNDAMENTAL	100	50	NÃO	11,5			32	30	112	14	79	84	12	5	7	6	5	29	DÉFICIT COGNITIVO	SIM	264	51507		2,42	SIM