

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e
Medicina Tropical

**POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO P300 NA
AVALIAÇÃO COGNITIVA DE IDOSOS VIVENDO
COM HIV/AIDS**

**Belo Horizonte
2016**

João Luiz Cioglia Pereira Diniz

**POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO P300 NA
AVALIAÇÃO COGNITIVA DE IDOSOS VIVENDO COM
HIV/AIDS**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para aprovação final no doutorado.

Área de Concentração: Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical

Orientadora: Prof^a. Denise Utsch Gonçalves

Co-orientador: Prof. Unai Tupinambás

**Belo Horizonte
2016**

D585p Diniz, João Luiz Cioglia Pereira.
Potencial evocado auditivo P300 na avaliação cognitiva de idosos
vivendo com HIV/AIDS [manuscrito]. / João Luiz Cioglia Pereira Diniz.
- - Belo Horizonte: 2016.
94f.
Orientador: Denise Utsch Gonçalves.
Coorientador: Unai Tupinambás.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina.

1. HIV. 2. Potencial Evocado P300. 3. Potenciais Evocados Auditivos.
4. Envelhecimento. 5. Transtornos Cognitivos. 6. Idoso. 7. Dissertações
Acadêmicas. I. Gonçalves, Denise Utsch. II. Tupinambás, Unai. III.
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.
NLM: WC 503

**Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical**

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramírez

Reitor

Profa. Dra. Sandra Goulart Almeida

Vice-Reitora

Prof. Dr. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Dra. Adelina Martha dos Reis

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Profa. Dra. Sandhi Maria Barreto

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Dra. Ana Cristina Cortes Gama

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unáí Tupinambás

Lourena Emanuele Costa (Representante Discente Titular)

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

*Marcello e Maria da Glória
Cotinha e Ana Luiza:
lanternas que iluminam meu passado, presente e futuro.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Denise Utsch Gonçalves pela paciência, incentivo e dedicação ao ensino.

Ao Prof. Unaí Tupinambás pelo apoio material e científico.

Ao Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha pelos ensinamentos médicos e científicos.

Ao Prof. Edgar Nunes de Moraes pelo incentivo e apoio na realização da pesquisa.

Aos acadêmicos de Iniciação Científica *Daniele, Sheila, Luiza, Isadora e Bárbara*.

Aos neuropsicólogos Lucas Geo e Renata Caetano Vieira pela parceria de pesquisa e avaliações neuropsicológicas.

De maneira especial, à Fga. Ludimila Labanca pela parceria em todas as etapas.

E àqueles que, na verdade, são o real motivo da realização deste trabalho: os pacientes.

“Mas a paixão cega nossos olhos,
e a luz que a experiência nos dá é a
de uma *lanterna na popa*, que ilumina
apenas as ondas que deixamos para trás.”

Samuel Taylor Coleridge (1772 – 1834)

RESUMO

O envelhecimento das pessoas vivendo com HIV tem sido associado com maior frequência de transtornos neurocognitivos. O potencial evocado auditivo P300 avalia função cognitiva. Analisamos a cognição auditiva de idosos com HIV através do P300. Nós comparamos 34 idosos infectados pelo HIV em tratamento regular com 80 idosos controles HIV-negativos em relação à latência do P300 e resultados de testes neuropsicológicos. Os grupos foram estratificados em subgrupos por idade: 50-59, 60-69 e ≥ 70 anos. Cada subgrupo de indivíduos portadores de HIV foi comparado com o subgrupo controle de faixa etária imediatamente acima. O grupo HIV consistia de 20 (61%) homens com idade média de 61 ± 7 anos e o grupo controle de 24 (32%) homens com idade média de 67 ± 4 anos. Anos de escolaridade foram sete (intervalo interquartil [IR] 4/8) no grupo HIV contra quatro (IR 4/11) em no grupo controle ($p=0,044$). A latência do P300 foi semelhante entre os sexos em ambos os grupos. A latência do P300 foi 353 ± 35 ms em ms de grupo e 331 ± 29 de HIV nos controles ($p=0,006$). Na análise dentro dos grupos, a latência do P300 aumentou com o aumento da idade no grupo HIV ($p=0,001$) e manteve-se estável no grupo controle ($p=0,252$). Na análise entre os grupos, a latência do P300 estava aumentada no subgrupo HIV de 60-69 anos em comparação com subgrupo ≥ 70 anos do grupo controle ($p=0,033$) e também estava aumentada no subgrupo HIV ≥ 70 anos em comparação com subgrupo ≥ 70 anos do grupo controle ($p < 0,001$). Nos testes neuropsicológicos, o grupo HIV apresentou desempenho pior no *Nine hole test* ($p=0,029$) e foi encontrada correlação entre a performance da mão dominante e o aumento da latência do P300 ($p= 0,043$). Concluimos que, mesmo sob tratamento regular, a infecção pelo HIV pode acelerar o comprometimento cognitivo associado ao envelhecimento.

Palavras chave: HIV. Potencial Evocado P300. Potenciais Evocados Auditivos. Envelhecimento. Transtornos Cognitivos. Idoso.

ABSTRACT

The ageing of people living with HIV has been associated with higher frequency of neurocognitive disorders. The auditory evoked potentials P300 evaluate cognitive function. We analyzed auditory cognition of elderly with HIV through P300. We compared 34 HIV-infected elderly undergoing regular treatment to 80 HIV-negative elderly healthy controls in relation to P300 latency and the scores of neuropsychological tests. The groups were stratified into the age subgroups: $50 \geq 59$, $60 \geq 69$ and ≥ 70 years. Each age subgroup infected by HIV was compared to the age subgroup of controls that was one level of age older. The HIV group consisted of 20(61%) men, mean age 61 ± 7 years and the controls of 24(32%) men, mean age 67 ± 4 years. Years of schooling were seven (interquartile range [IR] 4/8) in HIV group against four (IR 4/11) in controls ($p=0.044$). P300 latency was similar between genders in the groups. P300 latency was 353 ± 35 ms in HIV group and 331 ± 29 ms in controls ($p=0.006$). In within-analysis, P300 latency augmented with increasing age in HIV group ($p=0.001$) and remained stable in controls ($p=0.252$). In between-analysis, P300 latency was delayed in HIV subgroup $60 \geq 69$ as compared to controls ≥ 70 years ($p=0.033$) and delayed in HIV subgroup ≥ 70 years as compared to controls ≥ 70 years ($p < 0.001$). In neuropsychological tests, HIV group presented poor performance in Nine Hole test ($p=0.029$) and correlation was found between dominant hand performance and P300 delay ($p=0.043$). We concluded that even under regular treatment, HIV infection may accelerate the cognitive impairment related to ageing.

Key words: HIV. Evoked Potentials, P300 Component. Evoked Potentials, Auditory. Aging. Cognitive Disorders. Elderly

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVD	Atividades de vida diária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CINCO DÍGITOS	Teste dos cinco dígitos
COEP	Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG
CTR-DIP	Centro de Referência de Doenças Infecciosas e Parasitárias
dB	Decibel
ERP	Potencial relacionado a evento
FAB	Frontal Assessment Battery
G1	Grupo 50 a 59 anos
G2	Grupo 60 a 69 anos
G3	Grupo ≥ 70 anos
GDS	Escala Geriátrica de Depressão 15 itens (GDS-15 – DSM IV, YESAVAGE, 1986; ALMEIDA E ALMEIDA, 1999)
HAND	Desordem neurocognitiva associada ao HIV
Hz	Hertz
IHDS	International HIV Dementia Scale
MATTIS	Escala de avaliação de demência (COBLENTZ et.al., 1973)
ms	Milissegundo
NINE HOLE	Nine Hole-Peg Test Rolyan® 9-Hole Peg Test Kit – 9-PnB
PVHA	Pessoa vivendo com HIV/AIDS
RAVEN	Raven Colored Matrices
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
TARV	Terapia antirretroviral
TN-LIN	Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (MALLOY-DINIZ, 2007)
v	Volts
μ volt	Microvolt
Ω	Ohm

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Propriedades dos potenciais relacionados a evento (ERP)	36
FIGURA 2 – Exemplo do registro do P300	47
FIGURA 3 - Comparação das latências de P300 entre os grupos HIV e controle	53
FIGURA 4 – Correlação entre as latências do P300 (ms) e escores do teste <i>Nine-Hole</i> (min) realizado com a mão dominante (A) e com a mão não dominante (B) nos grupos HIV-positivo (n=33)	57

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Critérios diagnósticos revisados para os transtornos neurocognitivos associado ao HIV	21
QUADRO 2 - Descrição dos testes neuropsicológicos utilizados no estudo com a respectiva habilidade avaliada	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Descrição dos grupos com HIV (n=34) e sem HIV (n=80) em relação à idade, escolaridade e horas de sono na noite anterior ao exame	52
TABELA 2 – Comparação das latências do P300 em relação ao gênero e condição HIV (N = 114)	54
TABELA 3 - Comparação das latências de P300, N200, P200 e N100 e amplitude de N200-P300 entre os grupos HIV-positivo e HIV-negativo (N = 114)	54
TABELA 4 - Comparação da latência do P300 por faixa etária G1 (50-59 anos), G2 (60-69 anos) e G3 (\geq 70 anos) entre grupos HIV-positivo (n=34) e HIV-negativo (n=80)	55
TABELA 5 - Análise comparativa dos resultados dos testes neuropsicológicos entre o grupo controle e HIV	56

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
2 INTRODUÇÃO	14
3 REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 HIV, demência e envelhecimento	15
3.2 Vias auditivas centrais	34
3.3 Potenciais evocados auditivos de longa latência	34
3.3.1 Potenciais elétricos relacionados a eventos – P300	35
3.3.2 P300 em idosos	37
3.3.3 P300 no comprometimento cognitivo	39
3.3.4 P300 em pessoas vivendo com HIV/AIDS	40
4 OBJETIVOS	42
4.1 Objetivo geral	42
4.2 Objetivos específicos	42
5 METODOLOGIA	43
5.1 Desenho do estudo	43
5.2 Aspectos éticos	43
5.3 Tamanho amostral	43
5.4 Participantes do estudo	43
5.5 Critérios de inclusão e exclusão	44
5.6 Etapas do estudo	45
5.6.1 Avaliação inicial	45
5.6.2 Avaliação da resposta auditiva evocada de longa latência	46
5.6.3 Avaliação neuropsicológica	48
5.6.4 Análise estatística dos dados	50
6 RESULTADOS	52
6.1 Potenciais evocados relacionados a eventos	53
6.2 Testes neuropsicológicos e P300	55
7 DISCUSSÃO	58
8 CONCLUSÃO	61
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido	71

APÊNDICE B - Questionário de avaliação	73
APÊNDICE C – Artigo: The cognitive impairment of elderly living with HIV cannot be explained only by aging and comorbidities and may be related to viral neurotoxicity	78
ANEXO A – Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa UFMG	93

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

No Brasil, apesar de a faixa etária de 25 a 49 anos constituir o grupo mais atingido pela infecção pelo HIV, os casos entre pessoas acima dos 60 anos mais que dobraram entre 2001 e 2012, segundo dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2013, passando de 705 para 1.812 novos casos. Dos 20.605 casos de AIDS notificados em pessoas acima dos 60 anos desde o início da epidemia, em 1980, 13.090 (63,5%) são em homens e 7.515 (36,5%) em mulheres.

A infecção pelo HIV pode induzir complicações neurocognitivas que têm sido recentemente categorizadas como desordens neurocognitivas associadas ao HIV (HAND, em inglês). Embora o impacto cognitivo não seja universal entre as pessoas vivendo com HIV/AIDS, uma flutuação da cognição similar ao que ocorre no comprometimento cognitivo leve em idosos tem sido descrita. Essas questões são muito importantes no contexto da eficácia do tratamento da infecção pelo HIV no sistema nervoso central.

Com respeito ao diagnóstico da HAND, tornou-se importante a detecção de sinais precoces de alteração cognitiva porque existe a tendência de maior ocorrência das formas mais brandas e menos sintomáticas. Vários testes neuropsicológicos são utilizados como indicadores da função cognitiva. Entretanto, esses testes são subjetivos, e são frequentemente difíceis de interpretar. Potenciais evocados relacionados a eventos são testes objetivos e têm sido utilizados para avaliação de algumas funções cognitivas. Em particular, o potencial evocado auditivo de longa latência P300 tem sido largamente utilizado no estudo de demência e envelhecimento, porque o componente P300 é de fácil observação e reflete o processo de atenção e memória.

O presente estudo considerou o P300 associado a testes neuropsicológicos na avaliação cognitiva de idosos vivendo com HIV em tratamento regular. É um estudo inédito no Brasil e permitirá conhecer possíveis marcadores eletrofisiológicos e neuropsicológicos do declínio cognitivo associado ao HIV.

A apresentação do trabalho foi feita de acordo com a Resolução nº 02/2013, de 18 de setembro de 2013, que regulamenta o formato dos trabalhos finais e de qualificação, estabelecendo condições para a marcação da defesa de teses e dissertações do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG. O estudo está inserido na linha de pesquisa HIV e AIDS do programa.

O trabalho será apresentado na forma de dois artigos. O primeiro artigo apresenta uma revisão bibliográfica sobre o tema HIV e envelhecimento, foi traduzido para o inglês e apresentado no formato enviado para *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Para complementar, temas que não puderam ser revisados no artigo por delimitação do tamanho deste, foram escritos como uma revisão bibliográfica seguindo as normas da ABNT.

O segundo artigo foi submetido ao *AIDS Research and Human Retroviruses* e apresenta o estudo propriamente dito que foi realizado durante os anos de 2012 a 2014. O grupo de idosos infectados pelo HIV foi selecionado a partir dos indivíduos que vivem com HIV e são regularmente tratados e acompanhados no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias – CTR-DIP. O grupo de Idosos saudáveis foi selecionado a partir de idosos que são acompanhados no Centro de Referência do Idoso – Instituto Jenny de Andrade Faria. Ambos os centros de referência são um fruto da parceria de assistência do Hospital das Clínicas da UFMG e da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.

2 INTRODUÇÃO

A incidência global de infecção pelo HIV-1 encontra-se estável nesta década em 0,8%, no entanto, o fenômeno de crescimento do número total de casos continua ocorrendo devido à redução da mortalidade e consequente aumento da sobrevida, associado aos novos casos (UNAIDS/WHO, 2007).

Após a introdução da terapia antirretroviral (TARV) (CDC, 2007), a sobrevida dos adultos com HIV tem aumentando progressivamente e, por isso, a taxa de idosos infectados também tem crescido. Assim sendo, como consequência do envelhecimento da população, tem sido verificado um aumento da prevalência de casos de doença neurodegenerativa associada ao HIV (CDC, 2007). Ao mesmo tempo, a literatura tem demonstrado uma importante transformação clínica e neuropatológica no curso destes quadros neurodegenerativos após a introdução da TARV. Há registros na literatura de ocorrência de encefalopatia em adultos com carga viral indetectável; os autores sugeriram que alguns antirretrovirais não apresentam penetração satisfatória pelas barreiras hematoencefálicas de modo que o vírus poderia causar danos no SNC mesmo nos pacientes em uso de TARV (CHAO *et al*, 2004).

Na infecção pelo HIV, observa-se uma flutuação da cognição nos pacientes com desordens neurocognitivas associadas ao HIV (HAND) similar ao que é descrito no comprometimento cognitivo leve em idosos, incluindo a possibilidade de remissão completa dos sintomas (ANTINORI, A. *et al*, 2007). A identificação precoce da HAND pode permitir a utilização de agentes neuroprotetores e terapias regenerativas que estão sendo investigados como adjuvantes, uma vez que os antirretrovirais apresentam apenas um efeito parcial no tratamento (SCHIFITTO *et al.*, 2006, 2007; ANCES *et al.*, 2008). Assim, os testes que avaliam a velocidade do processamento mental são importantes ferramentas de diagnóstico e acompanhamento de disfunção cognitiva, em conjunto com os testes neuropsicológicos (LAI *et al.*, 2010).

O prolongamento da latência do P300, um potencial relacionado a evento (ERP), reflete atrasos no processamento mental em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e com Doença de Alzheimer (DA) (LAI *et al.*, 2010).

O presente estudo, ao avaliar o P300 em idosos vivendo com HIV, pode contribuir para a compreensão do comprometimento cognitivo nessa população, além de apontar possíveis marcadores de declínio cognitivo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HIV, demência e envelhecimento

ARTIGO 1 -

HIV, DEMÊNCIA E ENVELHECIMENTO

Resumo

Com o envelhecimento dos indivíduos infectados pelo HIV em uso regular da terapia antirretroviral (TARV), tem sido verificado um aumento da prevalência de transtornos neurocognitivos associadas ao HIV (HAND). **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica sistematizada sobre HAND e envelhecimento. **Métodos:** Foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: demência, HIV, envelhecimento, encefalopatia, terapia antirretroviral, além de referências cruzadas dos artigos selecionados. **Resultados:** Foram encontrados 31 estudos que preencheram os critérios de inclusão adotados para o presente trabalho. As manifestações dos HAND são classificadas em transtorno neurocognitivo assintomático, transtorno neurocognitivo leve associado ao HIV e demência associada ao HIV. Biomarcadores séricos, líquóricos, neuroimagem e exames eletrofisiológicos estão sendo estudados como ferramentas diagnósticas e de monitoramento da evolução dos HAND. **Conclusão:** O diagnóstico de HAND tem se baseado em critérios clínicos, na exclusão de outras causas de demência e em testes neuropsicológicos. A TARV, assim como agentes neuroprotetores e terapias regenerativas, não tem sido eficaz para prevenir a progressão do déficit cognitivo associado à infecção pelo HIV.

Introdução

A prevalência global de infecção pelo HIV-1 encontra-se estável nesta década em 0,8%, sendo que no ano de 2011 estimativas apontavam para 34 milhões de pessoas vivendo com a infecção pelo HIV ou AIDS¹. No entanto, o fenômeno de crescimento do número total de casos tem ocorrido devido à redução da mortalidade e consequente aumento da sobrevivência, além dos novos casos¹. Nas últimas décadas, observou-se um aumento da frequência de AIDS em indivíduos idosos¹.

O principal determinante para as mudanças demográficas da infecção pelo HIV refere-se à introdução em 1996 da terapia antirretroviral de alta atividade (TARV)². Após a introdução da TARV, a maioria dos sujeitos com infecção pelo HIV pôde experimentar uma extraordinária melhora do estado de saúde, pois passaram a ter uma doença crônica e, portanto, menos fatal³. A sobrevivência dos adultos com HIV tem aumentando progressivamente e, por isso, a taxa de idosos com infecção pelo HIV também têm crescido. De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a definição da idade que estabelece o início da faixa etária geriátrica é menor quando comparada com a de indivíduos não infectados pelo HIV⁴. São definidos como idosos os sujeitos infectados pelo HIV com idade igual ou superior a 50 anos. A proporção de pacientes com HIV acima de 50 anos, dentre os casos totais, saltou de 13,3% em 2001 para 16% em 2010, um aumento de 20% desta população nesse mesmo período². Entretanto, entre 2008 e 2010, o maior aumento percentual (26%) ocorreu entre pessoas com 65 anos ou mais². Apesar do avanço no tratamento e controle da infecção, a expectativa de vida dos indivíduos infectados pelo HIV adequadamente tratados e acompanhados é menor em 10 a 30 anos quando comparado com a de indivíduos não infectados⁵.

De maneira geral, logo após advento da TARV, observou-se redução da incidência de demência associada ao HIV de 30% para 10% nos sujeitos sintomáticos. Entretanto, nos últimos anos, como consequência da longevidade dos indivíduos infectados, tem sido verificado um aumento da prevalência de casos de doenças neurodegenerativas associadas ao HIV². As estimativas atuais são de que quase 50% dos indivíduos infectados pelo HIV nos Estados Unidos demonstram desempenho no teste neuropsicológico abaixo das expectativas em relação à idade, educação, gênero e etnia, quando comparados com a de indivíduos não infectados de mesma faixa etária⁶. A exposição prolongada a TARV predispõe para lipodistrofia, dislipidemia, *diabetes mellitus* e doença arterial coronariana, que são fatores de risco para a Demência de Alzheimer (DA)^{5,7,8}. Com isso, aumenta a preocupação quanto a um

possível envelhecimento neuronal precoce e aumento da proporção de demenciados por causa do tratamento prolongado e do avançar da idade^{9,10}. As consequências para o cérebro no longo prazo da infecção e da extensa exposição à TARV são ainda desconhecidas¹⁰. Diante desta realidade, tornam-se necessários estudos epidemiológicos, imunológicos e eletrofisiológicos que delineiem de maneira mais objetiva os efeitos do envelhecimento em relação à cognição dos sujeitos infectados pelo HIV⁶.

O objetivo deste estudo é revisar os aspectos mais atuais sobre os transtornos neurocognitivos associados ao HIV, com enfoque nas mudanças na neuropatologia e sintomatologia após a introdução da TARV e os principais métodos de diagnóstico em fase precoce dessa síndrome neurodegenerativa.

Metodologia

Foram elegíveis para esta revisão artigos publicados nos idiomas inglês e português, entre os anos de 2005 e 2013, que contivessem as palavras-chave combinadas demência, HIV, envelhecimento, encefalopatia, terapia antirretroviral de alta atividade.

Duas estratégias foram utilizadas para pesquisar os artigos relevantes. A primeira consistiu de uma busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO. A segunda consistiu na identificação de 35 estudos relevantes sobre o tema caracterizados como artigos de revisão. Consideradas as duas estratégias, encontrou-se um universo de 80 artigos, dos quais 31 foram estudos observacionais. Excluíram-se os trabalhos realizados com população menor que 50 anos de idade, estudos descritivos ou estudos do tipo relato de caso.

Classificação clínica

A infecção pelo HIV pode induzir complicações neurocognitivas que foram denominadas transtornos neurocognitivas associadas ao HIV (HAND)¹¹. Os critérios diagnósticos e a categorização destas manifestações foram modificados na era pós-TARV¹¹.

De acordo com classificação atual, a demência associada ao HIV (*HIV Associated Disorder* - HAD) compreende a forma mais grave de comprometimento neurocognitivo¹¹. O transtorno neurocognitivo leve (*Mild Neurocognitive Disorder* - MND) representa uma forma mais branda de comprometimento, na qual ainda ocorre impacto nas atividades de vida diária (AVD)¹¹. Já o transtorno neurocognitivo

assintomático (*Asymptomatic Neurocognitive Impairment* - ANI) reconhece os indivíduos vivendo com HIV com alterações nos testes neuropsicológicos, mas sem perda de funcionalidade e que não eram incluídos em classificações anteriores¹¹. Foley et. al utilizaram um algoritmo para diagnóstico de HAND em uma população de 210 adultos infectados pelo HIV e encontraram 33% de indivíduos sem alterações nos testes, 21% com ANI, 34% com MND e 11% com HAD, corroborando a utilidade dessa classificação para discriminar adequadamente os diferentes tipos de comprometimento cognitivo pelo HIV¹².

Patogênese

Existem modelos que buscam explicar a patogênese da HAND. O modelo original sobre a fisiopatologia da infecção pelo HIV propõe que o vírus em fase precoce da infecção atravessa a barreira hematoencefálica carregado por células imunes¹⁹. O HIV ficaria latente na micróglia até estágios mais tardios da doença, quando ocorre queda da contagem de células CD4⁺, com consequente falha do sistema imune em evitar a multiplicação viral e o dano neuronal. Este modelo, no entanto, apresenta dois problemas. Primeiro, nas fases pré-sintomáticas da doença, o provírus já pode ser detectado, indicando replicação ainda na fase de latência; segundo, nem todos os sujeitos com HAND apresentam infecção produtiva no SNC em autópsias, observando-se inclusive baixa carga viral no líquido, ou seja, a lesão neuronal parece não ser causada diretamente pelo HIV. Existem evidências de dano neuronal indireto induzido por proteínas virais, como a *tat* e *gp120*, e por moléculas neurotóxicas liberadas pelas células inflamatórias⁶. Portanto, sugere-se que a encefalite associada ao HIV contribua para o desenvolvimento da HAD, mas não seja suficiente ou necessária para causar a demência^{18,19}.

Outro modelo de patogênese propõe que a origem da HAND ocorre fora do SNC¹⁹. Citocinas produzidas em fases avançadas de AIDS induziriam aumento da produção do fator de estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) na medula óssea. O M-CSF induz maior proporção de monócitos CD14⁺ CD16⁺ na medula óssea, que tem maior poder de penetrar no SNC e maior expressão do fator de necrose tumoral α (TNF- α), da interleucina-1 β (IL-1 β) e do complexo maior de histocompatibilidade classe II. O influxo destas células no SNC causaria o dano neuronal verificado na HAND. Porém, este modelo necessita de maiores comprovações¹⁹.

Na era pré-TARV, o nível de neuroinflamação aumentava à medida que o quadro avançava da fase pré-sintomática para AIDS. Com o advento do tratamento, esperavam-se níveis de neuroinflamação estabilizados nos patamares da fase pré-sintomática. Surpreendentemente, o que se observa na era pós-TARV são níveis de inflamação altos, muito próximos ao encontrados na AIDS e na encefalite pelo HIV^{20,21}. O achado mais intrigante tem sido o deslocamento verificado no principal sítio da inflamação no SNC. Na era pré-TARV, os gânglios da base eram predominantemente comprometidos^{20,22}; na era pós-TARV, o hipocampo, a região entorrinal adjacente e o córtex temporal são as áreas cerebrais geralmente mais acometidas. Estas são, também, as áreas mais afetadas na DA. Outro achado característico da era pós-TARV é a presença, no líquido e no cérebro, de proteínas neurodegenerativas associadas à DA, como a proteína Tau e a proteína β -amilóide^{23,24}.

Autópsia de cérebros de sujeitos entre 38 e 60 anos tratados com TARV indicou presença de proteína β -amilóide, um indicador precoce de degeneração do neurônio, nos pacientes com encefalite pelo HIV, que não ficou evidenciado naqueles sem encefalite, portando demonstrando relação entre a neuroinflamação e HIV na era pós-TARV²⁵. Também tem sido demonstrado acúmulo difuso perivascular da proteína β -amilóide e inibição da degradação desta substância pelos macrófagos infectados pelo HIV, ou seja, a perda do equilíbrio entre a produção e *clearance* da proteína β -amilóide²⁵. A proteína viral *tat* também reduz o *clearance* intraneuronal, ao inibir a neprilissina, uma enzima que degrada a proteína β -amilóide no neurônio²³. Os emaranhados neurofibrilares e os agregados de proteína Tau estão relacionados à progressão de HAD nos sujeitos em uso de TARV, todavia o mecanismo molecular desta associação ainda não foi elucidado²³. Além disso, os indivíduos também podem ser geneticamente mais suscetíveis a desenvolver distúrbios cognitivos. Existe um risco aumentado de HAD e outras alterações neuropsicológicas associado à presença do alelo ϵ -4 do gene codificador da apolipoproteína E, proteína plasmática envolvida no metabolismo do colesterol, especialmente nos idosos, assim como na presença de polimorfismos da citocina ligante 2 (CCL2), que é produzida por macrófagos infectados, e seu receptor CCR2^{22,26,27}.

O aumento dos níveis séricos de TNF- α está associado à neurodegeneração tanto na DA, como na encefalite pelo HIV, e atua na perda do equilíbrio de produção e *clearance* da proteína β -amilóide^{23,28,29}. O aumento dos níveis da interleucina-1 β (IL-1 β) cerebral é marcador de presença de neuroinflamação e reflete redução do aprendizado e memória relacionados ao hipocampo tanto na DA quanto na encefalite

pelo HIV^{23,28,29}. Especificamente, os inibidores de protease têm o efeito de acelerar o começo da deposição extracelular da proteína β -amiloide, ao inibir a insulinasina, enzima que também degrada esse peptídeo^{28,29}.

Quadro clínico e diagnóstico dos transtornos neurocognitivos associados ao HIV (HAND)

O perfil neuropsicológico do paciente com HAND na era pós-TARV apresenta anormalidades de maior ou menor grau em muitos domínios cognitivos diferentes, resultando em um fenótipo de HAND em expansão e um perfil neuropsicológico variado^{30,31,32}. Apesar desta heterogeneidade, os domínios cognitivos mais comprometidos na HAND ainda se enquadram no perfil subcortical, como por exemplo, lentidão mental, déficits de atenção/memória e função executiva prejudicada^{22,32}.

O quadro clínico da HAD na era pré-TARV, caracterizava-se pela evolução rápida, de semanas a meses, com anormalidades motoras, como lentificação dos movimentos, marcha anormal, incoordenação dos membros, hiperreflexia, hipertonia, além da alteração de comportamento, como apatia, depressão e isolamento social, compatível com demência subcortical^{8,33}. Na era pós-TARV, observa-se uma progressão lenta do declínio cognitivo, em associação com depressão e isolamento social^{34,35}. O exame neurológico pode revelar bradipsiquismo, alterações da motilidade ocular, diminuição da expressão facial, hipofonia, dano na coordenação e equilíbrio, tremor e sinais de liberação frontal, como presença de reflexos primitivos^{34,35,36}.

O diagnóstico atual da HAND tem se baseado em critérios clínicos (Quadro 1), na exclusão de outras causas de demência, além da realização de testes neuropsicológicos⁸. Nos indivíduos infectados pelo HIV em uso regular de TARV, estudos utilizando neuroimagem e testes neuropsicológicos sugerem um risco aumentado de declínio cognitivo com o envelhecimento^{5,37}. Idosos infectados pelo HIV parecem ter maior risco para disfunção neurocognitiva diante da vulnerabilidade do cérebro relacionada ao envelhecimento⁵. Permanece indeterminado se esta disfunção reflete processos neuropatológicos acelerados e associados mais especificamente à HAND ou se os efeitos da infecção pelo HIV e do envelhecimento com outras comorbidades sobre o cérebro atuam de forma independente^{5,37}.

Quadro 1- Critérios diagnósticos revisados para os transtornos neurocognitivos associado ao HIV

Categoria diagnóstica	Performance cognitiva	Performance funcional
Transtorno neurocognitivo assintomático	Transtorno adquirido no funcionamento cognitivo em pelo menos dois domínios (<1 DP abaixo da média)	Não interfere nas atividades de vida diária (AVDs)
Transtorno neurocognitivo leve	Transtorno adquirido no funcionamento cognitivo em pelo menos dois domínios (<1 DP abaixo da média)	Interfere nas AVDs em pelo menos um grau leve (p.ex. ineficiência no trabalho, acuidade mental reduzida)
Demência associada ao HIV	Déficit adquirido no funcionamento cognitivo em pelo menos dois domínios; tipicamente em múltiplos domínios (pelo menos 2 DP abaixo da média)	Marcada interferência nas AVDs (trabalho, atividades em casa e vida social)

Fonte: Modificado de Antinori A., et al. 2007⁷

Testes neuropsicológicos

Os testes neuropsicológicos recomendados devem avaliar velocidade de processamento da informação, atenção/memória, função executiva, memória, linguagem verbal, sensopercepção e habilidades motoras^{22,36,37}. Diferentemente da maioria das demências, na HAND, pode ocorrer flutuação temporal dos déficits cognitivos com padrão de remissão e reincidência¹⁰. O diagnóstico requer testes neuropsicológicos mais sensíveis e objetivos, que possam identificar alterações mais leves e definir os subtipos de HAND^{8,36}. Existem várias escalas utilizadas para a avaliação da cognição direcionadas para demências do tipo subcortical associada ao HIV^{22,36,38}.

Estudos com avaliação neuropsicológica têm sugerido que o déficit de atenção é um marcador precoce de declínio cognitivo na infecção pelo HIV^{35,38}. Embora qualquer capacidade cognitiva possa estar comprometida na HAND, alguns padrões são mais comuns. Distúrbios de memória, particularmente no aprendizado e a recuperação de novas informações, tendem a ser proeminentes. São bastante frequentes sintomas como a lentidão psicomotora, problemas de atenção e concentração, além de perturbação das funções executivas. Vale ressaltar que a lentificação do pensamento acompanhada de redução na velocidade do processamento da informação é uma característica importante dos efeitos cognitivos da infecção pelo HIV^{35,38}. Com relação à linguagem, estudos não apontam resultados significativos em testes neuropsicológicos nos estádios iniciais da infecção pelo HIV. Contudo, em estágios mais avançados, há uma tendência desse domínio cognitivo estar afetado mais na área de fluência verbal do que na de nomeação. De maneira

geral, como previsível, prejuízos mais significativos são mais observados na demência associada ao HIV (HAD) do que nas outras formas de demência^{8,35,38}.

Biomarcadores

Os biomarcadores têm despertado interesse em relação ao diagnóstico precoce de HAND, podendo trazer maior confiabilidade e acurácia para o monitoramento da progressão do déficit cognitivo⁴². Os biomarcadores disponíveis são os séricos e os presentes no líquido. Recentemente tem sido proposto que uma combinação destes, representando diferentes elementos da patogênese da HAD, poderiam ser mais informativos do que um único marcador isoladamente^{42,43}.

Os biomarcadores mais confiáveis e disponíveis no líquido podem ser classificados em virológicos ou imunológicos. As concentrações de RNA-HIV no líquido, inicialmente, demonstravam ter correlação com a gravidade da HAD, no entanto esta associação não tem sido observada nos estudos da era pós-TARV^{44,45}. Entre os marcadores imunológicos no líquido, os mais estudados são a β 2-microglobulina, neopterin, ácido quinolínico e CCL2^{46,47}. Contudo, nenhum deles mostrou ser suficientemente específico para a HAD, além de seus níveis serem geralmente baixos nos sujeitos tratados com TARV^{46,47}.

Em relação aos marcadores séricos, observa-se que os macrófagos derivados de monócitos trafegam rotineiramente dentro e fora do cérebro, sendo a ativação destes um indicador de infecção pelo HIV. Logo, os marcadores inflamatórios periféricos podem ser um indicador de comprometimento cerebral. Na era pré-TARV, os monócitos de indivíduos com HAD apresentavam um fenótipo com aumento significativo de CD69⁺, CD16⁺ e TNF- α ⁴⁸. Desde a inclusão da TARV, observou-se diminuição destes marcadores. A carga proviral de DNA de células mononucleadas, obtidas a partir do sangue periférico de sujeitos com HIV foi estudada como um possível marcador prognóstico para HAD. O DNA proviral do HIV mostrou-se elevado em pacientes com HAD o qual parece estar localizado no monócito CD16⁺⁴⁹.

Métodos de imagem

Outra importante ferramenta diagnóstica para a HAD diz respeito aos métodos de imagem, que têm contribuído para definição das manifestações neurológicas do HIV desde o início da pandemia da AIDS. Esses métodos apresentam a grande vantagem de associar avaliações anatômicas às funcionais, possibilitando diagnósticos mais precisos. Na era pré-TARV, numerosos estudos demonstraram

atrofia de estruturas subcorticais, como redução do volume do gânglio basal, que se correlacionou com pior desempenho nos testes neuropsicológicos, e também do núcleo caudado, que se associou com diminuição da velocidade motora^{34,50,43}. Na era pós-TARV há crescente evidência de atrofia cortical, com diminuição do corpo caloso, núcleo caudado e hipocampo, coincidindo com os padrões de disfunção cognitiva e aproximando cada vez mais a HAD da demência de Alzheimer^{24,51,52,53}. Contudo, apesar da TARV poder levar a manutenção no volume do cérebro, persistem, algumas lesões e atrofia neuronais mesmo após a introdução desses medicamentos^{6,54}.

A ressonância por imagem metabólica (MRS) em pacientes com HIV, mesmo durante a fase assintomática, pode mostrar redução dos níveis de N-acetilaspártato (NAA), um marcador de perda neuronal ou axonal, assim como aumento do mioinositol na substância branca frontal, a qual indica ativação glial⁵⁵. Essas alterações em conjunto têm sido correlacionadas com a gravidade do déficit cognitivo^{33,56}.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode auxiliar no delineamento da demência associada ao HIV, demonstrando hipermetabolismo regional nos gânglios da base em pacientes assintomáticos e infectados com HIV com posterior hipometabolismo nesta mesma região em sujeitos com prejuízo cognitivo bem estabelecido^{42,43}.

Novos métodos de imagens têm sido utilizados, além da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) estrutural, para o diagnóstico de HAND. A imagem por tensor de difusão (*Diffusion tensor imaging* - DTI) mede a difusão microestrutural de água no cérebro, uma medida sensível de lesão na substância branca. Anormalidades no DTI são observadas na AIDS, mas também são observadas em indivíduos infectados pelo HIV assintomáticos^{57,58}. Mais recentemente, técnicas de RNM funcionais têm sido empregadas para medir a dependência do nível de oxigênio do sangue como um marcador de ativação do cérebro. Na infecção pelo HIV, foi descrita uma correlação inversa entre as medições do fluxo sanguíneo cerebral de repouso e o grau de disfunção neurocognitiva com fluxo sanguíneo cerebral reduzido logo depois da soroconversão⁵⁹. Efeito semelhante tem sido descrito no envelhecimento. Estes métodos demonstram que anormalidades do SNC continuam a ocorrer apesar da TARV e sugerem que as abordagens mais promissoras envolvem a combinação multimodal de imagens⁶.

Potenciais elétricos relacionados a eventos

O P300, assim denominado por surgir em torno de 300 ms, é um potencial elétrico de longa latência não diretamente relacionado às características físicas do estímulo, como frequência e intensidade do som, porém à atenção e ao reconhecimento do estímulo, sendo considerado um potencial endógeno. Para que a formação desses potenciais aconteça, o indivíduo deve processar algum estímulo cognitivo não esperado, que pode ser visto como uma manifestação eletrofisiológica da estratégia utilizada pelo SNC para executar uma tarefa que exija atenção, sendo, por isso, conhecido como potencial cognitivo⁶⁰. Dessa forma, o P300 é um potencial elétrico cerebral relacionado a eventos (*Event Related Potential, ERP*) gerado pelo reconhecimento de estímulos auditivos, visuais ou sômato-sensitivos^{61,62,63}.

Potenciais relacionados a eventos (ERPs) têm sido utilizados em psiquiatria e na avaliação de distúrbios neurológicos como marcadores de várias funções cognitivas. Em particular, o potencial P300 tem sido utilizado no estudo do envelhecimento e das demências porque é de fácil observação e reflete o processo de atenção e memória⁶⁴.

O P300 tem mostrado validade como uma ferramenta objetiva para a demonstração das funções cognitivas no comprometimento cognitivo leve, na Demência de Alzheimer e Demência por Corpos de Lewy^{62,63,64}. Além disso, os ERPs P300 fornecem um marcador funcional sensível para detectar a progressão do comprometimento cognitivo na Demência de Alzheimer⁶².

Os exames eletrofisiológicos têm se mostrado importantes na avaliação cerebral funcional. No estudo de Arendt. et al (1993), os ERPs também mostraram sensibilidade na detecção de alterações cognitivas na infecção por HIV quando comparados aos testes neuropsicológicos em idosos. Os achados sugerem que ERPs, tais como P300, pode ser um marcador particularmente sensível dos efeitos do HIV e do envelhecimento sobre o sistema nervoso³⁸. Como um contraponto, os testes neuropsicológicos são os exames mais aceitos para a avaliação clínica de pacientes com comprometimento cognitivo⁶⁴. Entretanto, estes testes são subjetivos e, frequentemente, difíceis de interpretar. Os ERPs fornecem evidência de uma ligação direta entre eventos cognitivos e atividade elétrica em uma larga gama de paradigmas cognitivos. Portanto, a avaliação dos ERPs é complementar aos testes neuropsicológicos⁶⁴.

As anormalidades eletrofisiológicas no potencial cognitivo P300 podem ser encontradas precocemente no curso das alterações demenciais associadas ao

HIV^{65,66,67,68,69}, podendo serem observadas alterações na resposta evocada mesmo antes do aparecimento de sinais de comprometimento neurológico e déficits cognitivos, que fazem parte do complexo demencial da AIDS^{70,71}.

Diagnóstico diferencial

Em relação ao diagnóstico diferencial da HAND, o espectro é amplo. Estudos apontam para a necessidade da exclusão de sequelas de infecções que são comuns no paciente com AIDS, como a meningite criptocócica, a neurotoxoplasmose, a encefalite por citomegalovírus e a leucoencefalopatia multifocal progressiva. A combinação de neuroimagem e análise do líquido cefalorraquidiano auxiliam na diferenciação. A presença de demência lentamente progressiva com CD4⁺ baixo pode ser causada por lesões intracranianas, como o linfoma primário do SNC^{38,39}.

De forma geral, observa-se maior prevalência de demência do tipo Alzheimer, comprometimento cognitivo leve e demência vascular nos pacientes com infecção pelo HIV, que devem ser excluídas. A presença de *delirium* necessita ser avaliada em caso de deterioração aguda do estado mental^{6,40}. Um quadro de demência potencialmente reversível deve ser afastado por meio da dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, avaliação da função tireoidiana e investigação de neurosífilis^{40,41}. Também deve se excluir a possibilidade de abuso crônico de drogas ilícitas, trauma crânio-encefálico, infecção pelo vírus da hepatite C e desordens neuropsiquiátricas prévias^{40,41}.

TARV no idoso com HIV

Atualmente, o tratamento da HAD tem por princípio o uso regular de TARV de modo a manter a viremia indetectável no plasma¹⁰. É razoável supor que medicamentos utilizados para diminuir os sintomas da DA possam ter alguma eficácia em pacientes idosos infectados, quando houver uma combinação de etiologias em uma síndrome clínica neurodegenerativa. No entanto, há não há ensaios clínicos para fundamentar tais recomendações¹⁰. A TARV não tem se mostrado eficaz para reduzir a frequência de HAND⁶. Uma justificativa plausível para o fato de seus medicamentos não evitarem a progressão do déficit cognitivo seria o fato das medicações não apresentarem uma atuação tão efetiva no SNC quanto sistêmica^{6,72}. Tal fato ocorre principalmente devido a dificuldades de penetração na barreira hematoencefálica, com conseqüente manutenção da replicação viral e maior carga viral no líquor, apesar do uso regular de TARV⁷². Além disso, o dano neuronal é

induzido principalmente pela ação neuroinflamatória e citocinas aberrantes liberadas no SNC^{41,72}.

Os esquemas terapêuticos indicados para o idoso com HIV são os mesmos utilizados para as demais faixas etárias¹⁰. Há uma escassez de estudos abordando esquemas aplicados especificamente para indivíduos vivendo com HIV na faixa geriátrica¹⁰. Os inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo apresentam melhor penetração no SNC em relação às demais classes e a zidovudina, estavudina, lamivudina e abacavir ultrapassam a concentração inibitória mínima. Entre os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, o efavirenz e a nevirapina apresentam maior capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Em relação aos inibidores de protease, os estudos apresentam resultados conflitantes, todavia a penetração se torna melhor em associação com ritonavir como coadjuvante farmacológico^{73,74,75}. O uso combinado de três ou mais drogas com maior poder de ultrapassar a barreira hematoencefálica reduz de forma mais significativa a carga viral no líquido, sendo recomendado aos pacientes com HAND, apesar da ausência de consenso dos benefícios dessa conduta pela literatura^{75,76}.

Como os antirretrovirais apresentam apenas um efeito parcial no tratamento da HAND, agentes neuroprotetores e terapias regenerativas estão sendo investigados como adjuvantes. A selegilina transdérmica, um inibidor da monoamina-oxidase B (MAO-B), foi avaliada para o tratamento da HAD, em função da sua ação em reduzir os radicais livres do oxigênio gerados pela neuroinflamação, contudo não houve demonstração clara da eficácia dessa medicação⁷⁷. A memantina foi estudada devido à menor perda neuronal induzida por proteínas virais, como a *gp120* e a *tat*, e pelo fator ativador de plaquetas, porém, os resultados do seguimento de 140 pacientes por 16 semanas não evidenciaram benefícios⁷⁸. O ácido valpróico pode induzir a ativação do HIV latente em células CD4⁺, permitindo depleção nos pró-vírus remanescentes, além de possível efeito neuroprotetor, entretanto um estudo com esta medicação em 22 sujeitos detectou apenas discreta melhora no desempenho neuropsicológico⁷⁹. Por via ainda não determinada, os antidepressivos inibidores de recaptação de serotonina estão associados ao menor nível de RNA viral no líquido⁸⁰. O lítio parece prevenir a neurodegeneração induzida pela *gp120* com base em um pequeno estudo realizado com oito pacientes com infecção pelo HIV em que se demonstrou benefício no desempenho neuropsicológico⁸⁰.

Conclusão:

Na história natural da infecção pelo HIV, o envelhecimento provavelmente fará uma importante interação com os eventos clínicos associados com a doença. Para melhor efetividade da TARV é imperativo que o diagnóstico da infecção pelo HIV seja realizado precocemente e o tratamento iniciado em momento oportuno, antes das complicações ocorrerem. A TARV parece não impedir a progressão dos déficits cognitivos. A observação de que o HIV, idade avançada e doenças neurodegenerativas concomitantes podem interagir sinergicamente para a piora cognitiva aponta para questões relacionadas ao tratamento. A identificação das alterações precoces da função cerebral após a infecção pelo HIV pode fornecer mecanismos para definir as metas do tratamento. São necessárias melhores ferramentas clínicas, de imagem e biomarcadores para identificar e categorizar precocemente a HAND. Possivelmente, a idade será um fator determinante na escolha dos medicamentos a serem usados por cada paciente.

Referências:

1. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: Geneva UNAIDS. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf. <acessado em 31/08/2013>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Persons living with diagnosed HIV infection, by year and selected characteristics, 2008–2010—United States. Cited at http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2011_HIV_Surveillance_Report_vol_23.pdf#Page=54 (2011) <acessado em 31/08/2013>.
3. Papp, JR, Elliott KJ, and Simpson DM. HIV-Related Neurocognitive Impairment in the TARV Era. *Current HIV/AIDS Reports* 2009, 6:146–152.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* 1992; 41(RR-17):1–19.
5. Gannon P, Khan M Z, Kolson DL. Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24:275–283.

6. Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS* 2011; 8:54–61.
7. Guallar JP, Gallego-Escuredo JM, Domingo JC, Alegre M, Fontdevila J, Martinez E, Hammond EL, Domingo P, Giralt M, Villarroya F. Differential gene expression indicates that 'buffalo hump' is a distinct adipose tissue disturbance in HIV-1-associated lipodystrophy. *AIDS* 2008, 22:575–584.
8. Simone MJ, Appelbaum J. HIV in older adults. *Geriatrics*. 2008 Dec; 63(12):6-12.
9. Robertson, K. R., Smurzynski, M., Parsons, T. D., Wu, K., Bosch, R. J., Wu, J., et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the TARV era. *AIDS* 2007; 21:1915–1921.
10. Valcour, V.; Paul, R. HIV Infection and Dementia in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1449–54
11. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789–1799.
12. Foley JM, Wright MJ, Gooding AL, Ettenhofer M, Kim M, Choi M, et al. Operationalization of the updated diagnostic algorithm for classifying HIV-related cognitive impairment and dementia. *Intern Psychoger* 2011; 23:835–843
13. Kaul, M., Garden, G. A., & Lipton, S. A. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001, 410:988–994.
14. Petito, C. K., Roberts, B., Cantando, J. D., Rabinstein, A., & Duncan, R. Hippocampal injury and alterations in neuronal chemokine co-receptor expression in patients with AIDS. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2001, 60:377–385.
15. Brew BJ, Crowe SM, Landay A, et al. Neurodegeneration and Ageing in the TARV Era. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009 Jun;4(2):163-74.
16. MacMahon, E. M., Glass, J. D., Hayward, S. D., Mann, R. B., Charache, P., McArthur, J. C. et al. Association of Epstein-Barr virus with primary central nervous system lymphoma in AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992, 8:740–742.
17. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789–99.
18. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol* 2004, 56:416–423.
19. Gartner, S. HIV Infection and Dementia. *Science* 2000, 287:602–604.
20. Budka, H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathology* 1991, 1:163–175.

21. Anthony, I. C.; Ramage, S. N.; Carnie, F. W., et al. Influence of TARV on HIV-related CNS disease and neuroinflammation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005, 64(6): 529–536
22. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS* 2011; 25:561–575.
23. Brew BJ, Pemberton L, Blennow K, Wallin A, Hagberg L. CSF amyloid beta42 and tau levels correlate with AIDS dementia complex. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1490-2.
24. Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Teshome M, Shah AR, Kauwe JS. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1982-7.
25. Green DA, Masliah E, Vinters HV, Beizai P, Moore DJ, Achim CL. Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients. *AIDS* 2005, 19:407–411.
26. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes OA, et al. Age, apolipoprotein E4, and the risk of HIV dementia: the Hawaii Aging with HIV Cohort. *J Neuroimmunol* 2004; 157:197–202.
27. Singh KK, Ellis RJ, Marquie-Beck J, Letendre S, Heaton RK, Grant I, Spector SA. CCR2 polymorphisms affect neuropsychological impairment in HIV-1-infected adults. *J Neuroimmunol* 2004; 157:185–192.
28. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992, 256:184–185.
29. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002, 5580:353–356.
30. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre and posthighly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol* 2004; 10:350–357.
31. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. The neuropsychological profile of symptomatic AIDS and ADC patients in the pre-TARV era: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12:368–382.
32. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:152–168.
33. Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Sidtis JJ, Keilp JJ, Sadler AE, Gallardo H, McArthur JC, Schwartz MK, Price RW. Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in patients with AIDS dementia complex: an expanded series including response to zidovudine treatment. *Aids* 1992; 6: 461-5.

34. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19:517–24.
35. Christo, PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 242-7
36. Valcour V, Paul, R, Neuhaus J, Shikuma C. The effects of age and HIV on neuropsychological performance. *J Intern Neuropsych Soc* 2011; 17:190–195.
37. David J. Hardy & David E. Vance. The Neuropsychology of HIV/AIDS in Older Adults. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:263–272.
38. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009 Aug 4; 73(5):342-8.
39. Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988; 158:1079-1083.
40. Price RW, Yiannoutsos T, Clifford DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological survival and protection effect of antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:1677–85.
41. Brew BJ, Letendre SL. Biomarkers of HIV related central nervous system disease. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20:73–88.
42. Price RW, Epstein LG, Becker JT, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *NEUROLOGY* 2007; 69(18):1781-8.
43. Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG: Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *Journal of Infectious Diseases* 1997; 175: 963-6.
44. McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah AJ, St.Clair M, Lanier ER: Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Annals of Neurology* 1997; 42: 689-98.
45. Fuchs D, Chiodi F, Albert J, Asjo B, Hagberg L, Hausen A, Norkrans G, Reibnegger G, Werner ER, Wachter H. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum of individuals infected with HIV-1. *Aids* 1989; 3: 285-8.
46. Monteiro de Almeida S, Letendre S, Zimmerman J, Lazzaretto D, McCutchan A, Ellis R. Dynamics of monocyte chemoattractant protein type one (MCP-1) and HIV viral load in human cerebrospinal fluid and plasma. *J Neuroimmunol* 2005; 169: 144-52.
47. Pulliam L, Gascon R, Stubblebine M, McGuire D, McGrath MS. Unique monocyte subset in patients with AIDS dementia. *Lancet* 1997; 349: 692-5.

48. Shiramizu B, Gartner S, Williams A, Shikuma C, Ratto-Kim S, Watters M, Aguon J, Valcour V: Circulating proviral HIV DNA and HIV-associated dementia. *AIDS* 2005; 19: 45-52.
49. Heyes MP, Brew BJ, Martin A, Price RW, Salazar AM, Sidtis JJ, Yergey JA, Mouradian MM, Sadler AE, Keilp J, et al. Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Annals of Neurology* 1991; 29: 202-9.
50. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):385-93.
51. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Lopez OL, Aizenstein HJ, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4⁺ T lymphocyte decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(43):15647–52.
52. Wang Y, Zhang J, Gutman B, Chan TF, Becker JT, Aizenstein HJ, et al. Multivariate tensor-based morphometry on surfaces: application to mapping ventricular abnormalities in HIV/AIDS. *Neuroimage*. 2010;49(3):2141–57.
53. Dewey J, Hana G, Russell T, Price J, McCaffrey D, Harezlak J, et al. Reliability and validity of MRI-based automated volumetry software relative to auto-assisted manual measurement of subcortical structures in HIV-infected patients from a multisite study. *Neuroimage*. 2010;51(4):1334–44.
54. Cinque P, Nebuloni M, Santovito ML, Price RW, Gisslen M, Hagberg L, Bestetti A, Vago G, Lazzarin A, Blasi F, Sidenius N. The urokinase receptor is overexpressed in the AIDS dementia complex and other neurological manifestations. *Ann Neurol* 2004; 55: 687-94.
55. Berger JR, Kumar M, Kumar A, Fernandez JB, Levin B. Cerebrospinal fluid dopamine in HIV-1 infection. *AIDS* 1994; 8: 67-71.
56. Hagberg L, Fuchs D, Rosengren L, Gisslen M. Intrathecal immune activation is associated with cerebrospinal fluid markers of neuronal destruction in AIDS patients. *J Neuroimmunol* 2000; 102: 51-5.
57. Hoare J, Fouche JP, Spottiswoode B, Joska JA, Schoeman R, Stein DJ, et al. White matter correlates of apathy in HIV-positive subjects: a diffusion tensor imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22(3):313–20.
58. Gongvatana A, Schweinsburg BC, Taylor MJ, Theilmann RJ, Letendre SL, Alhassoon OM, et al. White matter tract injury and cognitive impairment in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Neurovirol*. 2009;15(2):187–95.
59. Ances BM, Sisti D, Vaida F, Liang CL, Leontiev O, Perthen JE, et al. Resting cerebral blood flow: a potential biomarker of the effects of HIV in the brain. *Neurology*. 2009;73(9):702–8.

60. Desmedt JE, Debecker J. Slow potential shifts and decision P350 interactions in tasks with random sequences of near-threshold clicks and finger stimuli delivered at regular intervals. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979, 47: 671-679.
61. Nunes, F. B. Da avaliação do P300 e do processamento auditivo em pacientes idosos com e sem queixa auditiva, Tese de mestrado, EPM, UNIFESP, 2002.
62. LAI, C.-L. et al. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2010 (121) 194–199.
63. Bonanni, L. et al. Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2010; 40, 255—265.
64. Katada, E., Sato K., Ojika K. E Ueda R. Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease, *Current Alzheimer Research* 2004; 1:63-69.
65. Birchall MA, Wight RG, French PD, Cockbain Z, Smith Sj. Auditory function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin. Otolaryngol* 1992;17(2):117-21.
66. Somma-Mauvais H, Farnarier G. Evoked potentials in HIV infection. *Neurophysiol Clin* 1992;22(5):369-84.
67. Bankaitis AE, Keith RW. Audiological changes in associated with HIV infection. *Ear Nose Throat J.* 1995;74(5):353-9.
68. Bankaitis AE, Christinensen LA, Murphy G, Morehouse Cr. HIV/AIDS and auditory evoked potentials. *Semin. Hear.* 1998;19(2):177-93.
69. Mata Castro N, Yebra BM, Tutor P, Villarreal GLM, Garcia LF. Hearing loss and human immunodeficiency virus infection. Study of 30 patients. *Rev Clin Esp* 2000;200(5):271-4.
70. Smith T, Jakobsen J, Gaub J, Helweg-Larsen S, Trojaborg W. Clinical and electrophysiological studies of human immunodeficiency virus - soropositive men without Aids. *Ann Neurol.* 1988;23:295-7.
71. Ollo, C., Johnson, R., Grafman, J. Signs of cognitive change in HIV disease: An event-related brain potential study. *Neurol.* 1991; 41:209-215
72. D'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004; 55:320–8.
73. Smit TK, Brew BJ, Tourtellotte W, et al. Independent evolution of human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance mutations in diverse areas of the brain in HIV-infected patients, with and without dementia, on antiretroviral treatment. *J Virol* 2004, 78:10133–10148.

74. Gisslen M, Hagberg L. Antiretroviral treatment of central nervous system HIV-1 infection: a review. *HIV Med* 2001, 2:97–104.
75. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, et al. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1787–1793.
76. Gisslen M, Norkrans G, Svennerholm B, Hagberg L. The effect on human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. *J Infect Dis* 1997, 175:434–437.
77. Schifitto G, Zhang J, Evans S. R. et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 2007; 69:1314-1321.
78. Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*. 2007 Sep 12; 21(14):1877-86.
79. Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: A first report. *Neurology*. 2006 Mar 28; 66(6):919-21
80. Ances BM, Letendre SL, Alexander T, Ellis RJ. Role of psychiatric medications as adjunct therapy in the treatment of HIV associated neurocognitive disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2008 Feb; 20(1):89-93.

3.2 As vias auditivas centrais

Em humanos, o córtex auditivo primário está situado no giro temporal transverso anterior (giro de Heschl) e corresponde às áreas 41 e 42 de Brodmann (GUIDA *et al.*, 2007). As áreas auditivas secundárias correspondem à área 22 de Brodmann situada no lobo temporal circundando a área auditiva primária, além da área de Wernicke, localizada na porção caudal do sulco lateral esquerdo, no giro temporal superior (GUIDA *et al.*, 2007). Sendo assim, a etapa de sensação (consciência das características sensoriais do som), ocorre na área sensitiva primária, enquanto que a etapa de interpretação (ou gnosia) depende das áreas de associação secundárias. Uma projeção importante da área de Wernicke faz conexão com a área motora da fala localizada no giro frontal inferior, no hemisfério dominante. Esta via de associação é denominada fascículo arqueado, o qual transita pela substância branca dos lobos temporal, parietal e frontal (GUIDA *et al.*, 2007).

No que diz respeito às áreas de associação terciárias que apresentam conexão aferente com a via auditiva, temos: a área pré-frontal (parte anterior não motora do lobo frontal), que por sua vez liga-se com o sistema límbico; e temos a área têmporo-parietal (giros supramarginal e angular), que integra informações recebidas das áreas: auditiva, visual e somestésica (GUIDA *et al.*, 2007). As áreas corticais de associação límbicas compreendem o giro do cíngulo, o giro para-hipocampal e o hipocampo. Estão relacionadas principalmente com a memória e o comportamento emocional (GUIDA *et al.*, 2007).

3.3 Potenciais evocados auditivos de longa latência

Uma resposta auditiva evocada corresponde a uma atividade elétrica dentro do sistema auditivo produzida por um estímulo sonoro. As respostas auditivas evocadas são classificadas segundo a latência, ou seja, o tempo de surgimento do pico de resposta – potencial – medido em milissegundos (HALL, 2007). Assim, as respostas auditivas evocadas são divididas em potenciais evocados auditivos de curta, média e longa latência.

McPHERSON (1996) classificou os potenciais evocados auditivos de longa latência em exógenos e endógenos. Os exógenos estariam relacionados às características do estímulo, sendo os seus componentes P60, N100 e P160. Os endógenos ocorreriam devido ao processo de cognição, percepção ou atenção, sendo os seus componentes N200 e P300.

Os chamados potenciais evocados auditivos de latência tardia, ondas P100, N100 e P200, situados em torno de 90 a 250 ms, são diretamente relacionados às características físicas do estímulo sonoro apresentado ao aparelho auditivo e são por isso considerados potenciais exógenos, possivelmente originários das áreas auditivas primárias e secundárias do córtex cerebral (MUNHOZ *et al.*, 2000).

O P300, assim denominado por surgir em torno de 300 ms, é um potencial de longa latência não diretamente relacionado às características físicas do estímulo, como frequência e intensidade do som, porém à atenção e ao reconhecimento do estímulo, sendo considerado um potencial endógeno. O P300, que é também conhecido como potencial elétrico cerebral relacionado a eventos (*Event Related Potential, ERP*) pode ser gerado ainda, pelo reconhecimento de estímulos visuais ou sômato-sensitivos (LAI *et al.*, 2010; BONANNI, 2010). Para que haja a formação desses potenciais, o indivíduo deve processar algum estímulo não esperado, ao nível cognitivo, que pode ser visto como uma manifestação eletrofisiológica da estratégia utilizada pelo Sistema Nervoso Central numa tarefa que exija atenção, sendo conhecido como potencial cognitivo (DESMEDT, DEBACKER, 1979).

3.3.1 Potenciais elétricos relacionados a eventos – P300

No chamado paradigma alvo comum, um estímulo frequente e previsível (sinal frequente) gera um tipo de resposta auditiva tardia, enquanto o estímulo infrequente (alvo) e imprevisível (apresentado aleatoriamente) e diferente do primeiro sinal produz uma onda positiva cerca de 300 ms após o estímulo. Os sinais auditivos frequente (padrão) e raro (alvo) são distinguidos através de diferentes frequências (por exemplo, 1.000 Hz e 2.000 Hz, respectivamente). O P300 pode ser registrado em indivíduos normais entre 250 e 400 ms (HALL, 2007, p. 28). A presença da resposta P300 depende da detecção de uma diferença entre sinais frequente e raro, ou seja, de um processo cognitivo que envolve a discriminação das características do som, o processamento auditivo temporal, atenção e memória (HALL, 2007, p. 28). As alterações nos limiares auditivos nas duas frequências, como podem ocorrer nos idosos, devem ser consideradas na interpretação.

Diversas regiões do cérebro contribuem para a geração do P300, incluindo estruturas subcorticais, como o hipocampo e outros centros dentro do sistema límbico e do tálamo, regiões auditivas do córtex e lobo frontal (HALL, 2007, p. 54).

Potenciais relacionados eventos têm sido utilizados em psiquiatria e na avaliação de desordens neurológicas como marcadores de várias funções cognitivas.

Em particular, o potencial P300 tem sido utilizado no estudo do envelhecimento e das demências porque o componente P300 é de fácil observação e reflete o processo de atenção e memória (FIG. 1).

Os ERP resultantes de uma média de apresentações de estímulos repetidos variam em forma e amplitude em diferentes *loci* de registro, que fornece a indicação topográfica da localização da atividade cerebral subjacente (KATADA et al., 2004). Os dados são de um paradigma auditivo alvo e mostram os ERPs originados do estímulo alvo (FIG. 1 A).

O eletrodo no qual as deflexões máximas são vistas para uma determinada parte da onda é selecionado para estudar a sequência temporal do processamento de eventos. As ondas são numeradas consecutivamente e prefixadas para N (negativo) ou P (positivo) (KATADA *et al.*, 2004). A linha de base é definida pelo nível de tensão de um eletrodo de referência que, de um modo geral, é colocado nos lóbulos das orelhas (FIG. 1 B).

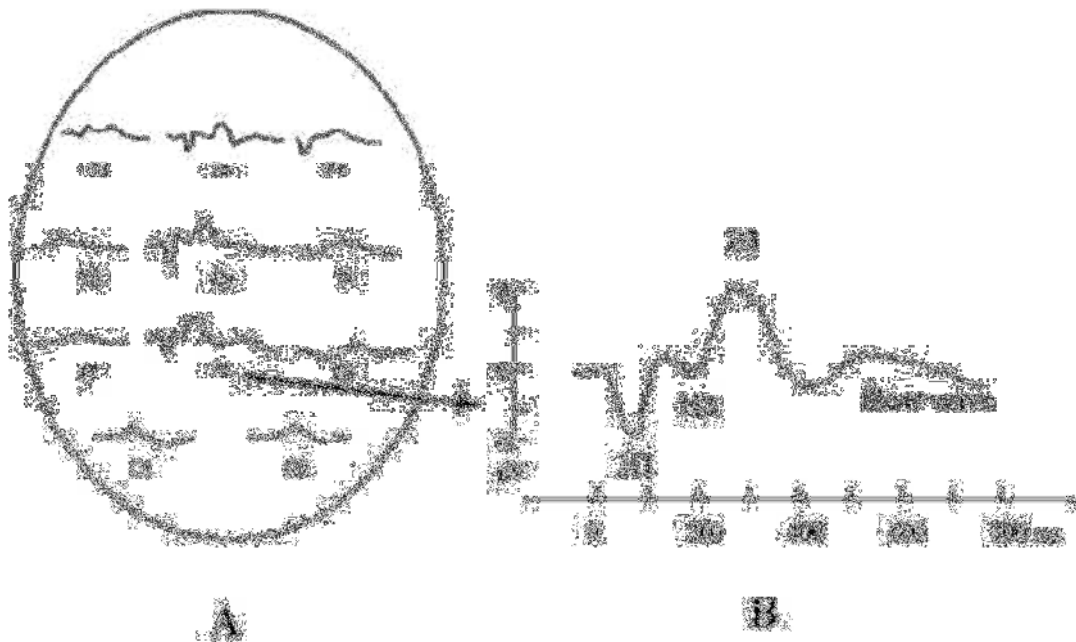


FIG. 1. Propriedades dos potenciais relacionados a evento (ERP)

Fonte: Katada et al., 2004

MUNHOZ *et al.* (2000) apontaram como fonte geradora de P1 a transição entre tálamo e córtex auditivo, N1 o córtex auditivo supratemporal e P2 o córtex auditivo supratemporal látero-frontal. N2 seria um potencial na faixa de transição, tendo características exógenas e endógenas, originário do córtex auditivo supratemporal.

3.3.2 P300 em idosos

A latência da resposta diminui e a amplitude aumenta durante a infância e ocorre de maneira reversa durante o envelhecimento (HALL, 2007, p. 28). A média normal da latência de P300 ao longo da faixa etária dos 10 aos 90 anos de idade aumenta firmemente de 300 ms a cerca de 450 ms (uma mudança de 1 a 2 ms/ano), enquanto a amplitude diminui a um ritmo de 0,2 μ volt por ano (HALL, 2007, p. 534).

POLICH (1996) constatou, através de meta-análise de estudos sobre os efeitos do envelhecimento sobre o P300, que características da amostra, tipo de estímulo e condições da tarefa contribuíram significativamente para as mudanças "normais" da latência que ocorrem com o envelhecimento. POLICH (1996) verificou que embora o envelhecimento tenha afetado nitidamente a latência e a amplitude do P300, houve considerável variabilidade entre os estudos quanto aos achados específicos para os diferentes grupos etários. Esta variabilidade nos achados resultou, segundo POLICH, de diferenças na metodologia que incluíam os indivíduos (número, gênero, faixa etária, nível intelectual, status auditivo, saúde geral) e as tarefas (por exemplo, contar mentalmente os estímulos ou pressionar um botão de resposta). POLICH concluiu que a latência do P300 pode fornecer informações úteis sobre envelhecimento cognitivo, mas que variáveis específicas devem ser consideradas para obter resultados mais precisos.

Há uma interação entre envelhecimento e topografia da resposta do P300, com uma mudança relacionada à idade no sentido pósterio-anterior na região de máxima ativação (POLICH, 1993; POLICH, 1996; ANDERER, SEMLITCH, SALETU, 1996; FJELL, WALHOVD, 2001). A relação mais forte entre idade e variações dos valores de latência e amplitude do P300 é encontrada nas localizações central/parietal (Cz e Pz) dos eletrodos; a relação é relativamente fraca em localizações dos eletrodos na linha mediana (Fz) e em regiões laterais. Isto é, menos alterações na latência e amplitude do P300 com a mudança da idade (de 20 a 90 anos) foram observadas com eletrodos na localização Fz do que nas localizações Cz e Pz (FJELL, WALHOVD, 2001). Entretanto, as explicações do ponto de vista neuroanatômico, neurofisiológico e cognitivo para estes achados não são claras.

A interpretação usual da latência P300 é que trata-se de uma medida da velocidade de classificação do estímulo está geralmente relacionada com processos de seleção de resposta e, portanto, independente do tempo de resposta comportamental. Na verdade, são exatamente essas propriedades que fazem do P300 uma ferramenta valiosa para avaliação do envelhecimento cognitivo. Como a

latência do P300 reflete o tempo de processamento antes que a resposta ocorra, é uma medida temporal sensível da atividade neural subjacente à alocação da atenção e da memória imediata (POLICH, 1996).

Neste contexto, é importante notar que latência P300 está negativamente correlacionada com a função mental em indivíduos normais, uma vez que latências menores estão relacionadas com a velocidade de processamento mais rápida o que reflete melhor desempenho cognitivo (POLICH, 1996). Os testes neuropsicológicos que produzem a correlação mais forte entre a latência do P300 e desempenho cognitivo são aqueles que avaliam o quão rapidamente os indivíduos podem alocar e manter a concentração, o que é consistente com a observação de que a latência do P300 aumenta à medida que diminui a capacidade cognitiva em doenças demenciais (POLICH, 1996).

POLICH (1996) considera que a amplitude do P300 sinaliza a alocação de recursos da atenção quando a atualização da memória está envolvida; a latência P300 é o tempo necessário para alocar recursos e engajar atualização da memória. Estes pontos de vista teóricos do significado neuropsicológico do P300 servem como base para compreender como este componente ERP mede as alterações cognitivas que ocorrem no envelhecimento normal (POLICH, 1996).

FEIN, TURETSKY (1989) demonstraram que quanto mais difícil o teste aplicado para pesquisar o potencial evocado relacionado a eventos em idosos, maior era a variação da latência entre indivíduos normais. Os autores não observaram alterações entre os sexos.

De acordo com VELEGER et al. (1991) o aumento na latência do P300 em idosos seria por atraso no nível de processamento da informação, principalmente na caracterização do estímulo e no processamento na memória.

O P300 é registrado com menor confiabilidade com o avançar da idade. STENKLEV e LAUKLI (2004) registraram uma resposta confiável do P300 em somente 52% dos 232 indivíduos com mais de 60 anos. A latência do P300 aumentou, em média, de 318 ms no grupo controle de jovens (de 19 a 26 anos) para 366 ms em um grupo com 90 anos de idade. Em contraste com estas variações da latência com a idade, os autores não encontraram diferenças significativas na amplitude do P300 com a idade. STENKLEV e LAUKLI (2004) propuseram que as alterações da audição com o envelhecimento poderiam ser um fator na diminuição da ocorrência da resposta P300 com o avançar da idade e que este aspecto deve ser controlado em todas as investigações de respostas auditivas evocadas realizadas com indivíduos idosos.

Assim, o P300 pode ser considerado como uma manifestação de atividade do sistema nervoso central envolvida com o processamento de novas informações, quando a atenção está envolvida para atualizar representações na memória (POLICH, 1996)

3.3.3 P300 no comprometimento cognitivo

A resposta P300 tem sido utilizada na avaliação das alterações do status cognitivo (declínio e melhora) relacionadas à diminuição gradual do processamento da informação, memória de curto prazo e alocação da atenção em diversas doenças e condições tais como esquizofrenia, demência, doença de Huntington, doença de Parkinson, esclerose múltipla, depressão e alcoolismo crônico (HALL, 2007, p. 540). Entretanto, a sensibilidade do P300 para detectar o declínio cognitivo associado com várias doenças neurológicas e psiquiátricas é acompanhada por uma falta geral de especificidade. O P300 é útil na diferenciação de um grupo de pacientes com esquizofrenia, por exemplo, de indivíduos normais, mas não de um grupo com outra desordem, como por exemplo a demência (HALL, 2007, p. 540).

Em disfunções cognitivas, como nas demências, ocorre aumento da latência do P300 e, segundo o estudo de POLICH et al. (1987), a alteração da latência não está relacionada à idade em pacientes dementes, mas ao nível cognitivo e, também, não é observada relação com o tipo de doença neurológica.

Em um estudo de indivíduos com demência, a latência do P300 era maior nesses indivíduos do que em pacientes deprimidos e em idosos saudáveis, não havendo alteração significativa do P300 nesses dois últimos grupos. (PATTERSON *et al.*, 1988)

El HASSAN (2001) observou que as respostas auditivas de longa latência encontravam-se alteradas nos indivíduos com doença de Alzheimer, porém não observou diferenças nos indivíduos com perda de memória associada à idade e idosos sem queixa de perda de memória.

O P300 mostrou ter validade como uma ferramenta objetiva para a avaliação das funções cognitivas no comprometimento cognitivo leve, na Doença de Alzheimer e Demência por Corpos de Lewy (KATADA *et al.*, 2004; LAI *et al.*, 2010; BONANNI *et al.*, 2010).

A latência prolongada do P300 no comprometimento cognitivo leve e na Doença de Alzheimer reflete atrasos no processamento mental nestes pacientes. Além disso, os ERPs P300 fornecem um marcador funcional sensível para detectar a progressão do comprometimento cognitivo na Doença de Alzheimer (LAI *et al.*, 2010).

O acompanhamento e a avaliação do tratamento de doenças demenciais, como a Doença de Alzheimer, baseiam-se principalmente em testes neuropsicológicos padronizados, incluindo o *Mini-Mental State Examination (MMSE)*, *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)* e o *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)*. Em sua revisão sobre aplicações clínicas dos ERPs na Doença de Alzheimer, KATADA *et al.* (2004) citou estudos que sugeriam que a latência do P300 pode fornecer informações úteis sobre a progressão da doença, especialmente durante o acompanhamento longitudinal de pacientes recebendo tratamento com medicamentos inibidores da colinesterase.

3.3.4 P300 em pessoas vivendo com HIV/AIDS

Como resultado do comprometimento do SNC, pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) podem apresentar déficit cognitivo envolvendo atenção e memória (POLICH *et al.*, 2000). Embora tais achados impliquem que os mecanismos cognitivos do cérebro estejam afetados pelo HIV, estudos não encontraram alterações significativas em testes neuropsicológicos em PVHA assintomáticas comparados com soronegativos. (GOETHE *et al.*, 1989; MILLER *et al.*, 1990; SELNES *et al.*, 1990). Assim, o grau no qual PVHA manifestam declínio cognitivo parece ser relacionado com a progressão da doença (POLICH *et al.*, 2000).

Vários estudos com ERP também avaliaram o declínio cognitivo associado ao HIV e o componente P300 foi utilizado porque reflete operações que requerem processos de atenção e memória imediata (OLLO *et al.*, 1991; SCHROEDER *et al.*, 1994; FEIN *et al.*, 1995; POLICH, 1998; POLICH *et al.*, 2000).

As anormalidades eletrofisiológicas no potencial cognitivo P300 podem ser encontradas precocemente (BIRCHALL *et al.*, 1992; SOMMA-MAUVAIS, FARNARIER, 1992; BANKAITIS, KEITH, 1995; BANKAITIS *et al.*, 1998; MATA CASTRO *et al.*, 2000), antes do aparecimento clínico de sintomas como comprometimento neurológico e déficits cognitivos, que fazem parte do complexo demencial da AIDS (SMITH *et al.*, 1988; OLLO, JOHNSON, GRAFMAN, 1991).

Existem indícios de que há alterações em potenciais cognitivos em pacientes com carga viral sérica negativa em uso de TARV (CHAO *et al.*, 2004). Uma interpretação desses resultados é que, mesmo na ausência de níveis detectáveis de HIV no sangue periférico, a replicação viral persiste no SNC e continua a causar lesão em PVHA em uso de TARV. Uma explicação alternativa é que alterações nas

estruturas do SNC de pacientes com supressão viral por TARV ocorreram após o impacto inicial do contato com o vírus (CHAO *et al.*, 2004).

A detecção precoce de alterações neurofisiológicas em PVHA pode auxiliar no resultado de um tratamento que visa reduzir, minimizar ou reverter os déficits cognitivos associados à infecção (TARTAR *et al.*, 2004). Nesse sentido, os potenciais evocados auditivos são uma ferramenta de grande importância para a avaliação do sistema nervoso auditivo central de PVHA (SILVA, PINTO, MATAS, 2007).

Estudos longitudinais poderão ser capazes de melhor esclarecer se as diferenças de ERP observadas entre PVHA e controles soronegativos refletem fatores na história clínica dos pacientes antes da infecção pelo HIV e/ou efeitos adversos da TARV (CHAO *et al.*, 2004).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

- Avaliar o potencial evocado relacionado a evento P300 em idosos vivendo com HIV.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever os resultados do P300 em idosos vivendo com HIV.
- Comparar os resultados do P300 em idosos vivendo com HIV com os resultados dos idosos sem esta infecção.
- Correlacionar as alterações do P300 em idosos vivendo com HIV com o tempo de exposição ao vírus.
- Comparar os resultados do P300 com o desempenho nas avaliações neuropsicológicas nos grupos avaliados.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional comparativo de corte transversal. A resposta auditiva de longa latência P300 foi avaliada em participantes idosos com a infecção pelo HIV, assintomáticos, em uso de TARV e com carga viral indetectável e comparados com um grupo de participantes idosos sem a infecção.

5.2 Aspectos éticos

A pesquisa foi conduzida de acordo com as determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde – RESOLUÇÃO Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG (COEP), números 0733/12 (ANEXO A). Todos os participantes leram a carta de esclarecimento e preencheram um formulário de consentimento voluntário por escrito, em que declarou estar ciente dos procedimentos e da sua liberdade de participar da pesquisa (Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE) (APÊNDICE A). Durante a realização da pesquisa todos os indivíduos identificados com alterações foram orientados e quando aplicável, submetidos a tratamentos específicos.

5.3 Tamanho amostral

Utilizou-se o software G * Power 3.1.9.2 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Alemanha, 2007). Para cálculo do tamanho da amostra foram considerados resultados das latências do P300 obtidos por estudo piloto realizado com os grupos HIV e controle com intervalo de confiança de 95%. Com um tamanho amostral de pelo menos 98 indivíduos distribuídos em dois grupos, obter-se-ia 80% de poder estatístico para detectar diferenças de pelo menos 18 ms entre as médias de latência P300 nos grupos HIV e Controle. Considerou-se um desvio padrão de 31,26 ms (obtidos de estudo piloto) e nível de significância de 0,05. O teste usado foi *t-Student* para comparação de 2 amostras independentes com distribuição normal.

5.4 Participantes do estudo

- Idosos vivendo com HIV/AIDS, acompanhados no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP/UFMG-PBH) e em uso regular de TARV. Nessa população, por causa da maior senilidade associada à infecção pelo HIV, são definidos como idosos as pessoas vivendo com HIV com idade igual ou superior a 50 anos (CDC, 2011). O prontuário

dos indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos em uso de TARV com consulta previamente marcada foi consultado pelo pesquisador, que realizou a avaliação clínica e seleção do participante no Centro de Referência. Os exames específicos da pesquisa, marcados em data e horário adequados para o participante, foram realizados em consultório médico de unidade anexa do Hospital das Clínicas da UFMG.

- Indivíduos do grupo controle com idade igual ou superior a 60 anos e mesmo nível sociocultural selecionados no Centro de Referência do Idoso HC/UFMG entre pacientes com consulta previamente marcada dentro de um programa de avaliação multidimensional de idosos. O prontuário dos idosos foi consultado pelo pesquisador, que realizou a avaliação clínica e seleção do participante no Centro de Referência. Os exames específicos da pesquisa, marcados em data e horário adequados para o participante, foram realizados em consultório médico de unidade anexa do Hospital das Clínicas da UFMG.
- A coleta de dados foi realizada entre março de 2013 e março de 2014.

5.5 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos de 50 a 73 anos de idade, de ambos os gêneros que assinaram o TCLE e compareceram nos dias das avaliações. Os grupos estudados foram:

Grupo sem a infecção pelo HIV (controle): Composto por idosos com idade igual ou superior a 60 anos e sorologia negativa para o HIV pelo teste ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*).

Grupo com a infecção pelo HIV: Composto por indivíduos infectados pelo HIV em acompanhamento no (CTR-DIP/UFMG-PBH) em uso regular de TARV e com carga viral indetectável.

Foram excluídos da pesquisa os indivíduos com:

- Perda auditiva superior a 40 dBNA nas frequências de 1.000Hz ou 4.000Hz.
- Depressão: escore maior que cinco na Escala de Depressão Geriátrica (GDS).
- Demência: escore maior que 19 no mini exame do estado mental
- Doenças neurológicas centrais e periféricas, doença mental, toxicodependência ou seu tratamento com drogas psicoativas, sequelas de infecções oportunistas no sistema nervoso central.

5.6 Etapas do estudo

5.6.1 Avaliação inicial

A avaliação inicial foi realizada com a finalidade de selecionar os participantes de cada grupo do estudo, obter dados de identificação, da saúde geral, dos aspectos neurológicos e da audição dos participantes do estudo (APÊNDICE B).

Identificação

Os dados de identificação obtidos na pesquisa foram: sexo, idade, escolaridade (anos de estudo).

Entrevista clínica

A entrevista clínica foi realizada pelo pesquisador e consistiu na avaliação identificação de horas de sono na noite anterior à entrevista e dados de saúde geral, como medicamentos em uso, presença de tontura, dificuldade auditiva, sintomas nos olhos, sintomas no sistema digestivo, sintomas no sistema respiratório, sintomas neurológicos, tabagismo e etilismo. Além disso, nessa etapa do estudo foi aplicada a Escala de Depressão Geriátrica.

Exame neurológico

O exame neurológico foi realizado pelo pesquisador e consistiu na avaliação da fala, nervos cranianos, sensibilidade, reflexo cutâneo abdominal, reflexo tendíneo patelar, reflexo tendíneo aquileu, força muscular, atrofia, marcha, coordenação e movimentos anormais.

Avaliação audiológica

A avaliação audiológica foi realizada por fonoaudióloga colaboradora do estudo ou aluna de iniciação científica previamente treinada com o objetivo de avaliar o limiar de audibilidade nas frequências de 1000Hz e 4000Hz e a integridade da via auditiva até tronco encefálico. A avaliação consistiu na realização da inspeção do meato acústico externo, realização da audiometria tonal limiar por via aérea e por via óssea (REDONDO & LOPES, 1996) utilizando o equipamento AVS-500 (Vibrasom Ltda., São Bernardo do Campo, Brasil) e realização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) à 90dBNA utilizando o equipamento MASBE / ACTPlus (Contronic Ltda., Pelotas, Brasil).

5.6.2 Avaliação da resposta auditiva evocada de longa latência

A realização da avaliação da resposta auditiva evocada de longa latência constituiu na avaliação do potencial cognitivo P300 e do complexo de ondas N100, P200 e N200. O teste foi realizado pelo próprio pesquisador e uma colaboradora em consultório médico no Hospital das Clínicas da UFMG.

O equipamento para geração do estímulo auditivo e captação da resposta eletrofisiológica foi o modelo MASBE / ACTPlus (Contronic Ltda., Pelotas, Brasil). O paciente foi acomodado em uma poltrona reclinável e realizou-se a limpeza da pele com pasta abrasiva. Utilizou-se uma pasta eletrolítica entre a pele e o eletrodo para melhor condutividade da corrente elétrica. O posicionamento dos eletrodos seguiu o padrão do *International Electrode System* (IES) 10-20 (JASPER, 1958) sendo fixado o eletrodo ativo na frente (Fz), os eletrodos negativos nos lóbulos das orelhas esquerda (A1) e direita (A2) e o terra na frente (Fp1). Os eletrodos foram ligados ao pré-amplificador e verificada a impedância, sendo que a impedância máxima aceita foi de 3k Ω e a diferença entre eletrodos não deveria passar de 1k Ω .

O estímulo utilizado foi o *tone burst* com apresentação binaural, utilizando as frequências de 1000 Hz como estímulo frequente e de 2000 Hz como estímulo raro. A intensidade apresentada foi de 90 dBNA. Para cada exame foram apresentados 300 estímulos, sendo 80% de frequentes e 20% de raros. O ritmo de apresentação foi de 0,8 estímulos por segundo, e os indivíduos foram orientados a identificar e contar em silêncio os estímulos raros. Antes de iniciar o exame, os estímulos foram apresentados para que os participantes se familiarizassem com o teste.

A amplitude de traçado inicial foi de 5 μ V, utilizou-se o filtro passa alta de 1Hz, passa baixa de 20Hz e filtro de 60Hz. A janela temporal foi de 1000ms e o eletroencefalograma foi ampliado em 50.000 vezes. O procedimento foi repetido uma vez para garantir a replicação.

Foram mensuradas a latência das ondas N100, P200 e N200 e P300 e a amplitude do complexo N200-P300. Os componentes N100 e P200 foram definidos como o maior pico negativo e o maior pico positivo nos intervalos de 75-150ms e 150 – 270ms respectivamente, surgidos após o estímulo (CHAO et al., 2004). A onda N200 foi definida como o pico negativo mais proeminente dentro da janela de tempo de 150 a 350ms após o estímulo (STENKLEV & LAUKLI, 2004). O componente P300 foi considerado como o maior pico positivo entre 250 e 450ms após a apresentação do estímulo (FIG. 2) (STENKLEV & LAUKLI, 2004). As amplitudes foram medidas usando a subtração das amplitudes medidas nos picos das ondas P300 e N200. A análise das

medidas das latências e amplitudes foram realizadas por dois pesquisadores separadamente e de forma cega. Para o processamento dos dados foi escolhida a análise de um dos examinadores.

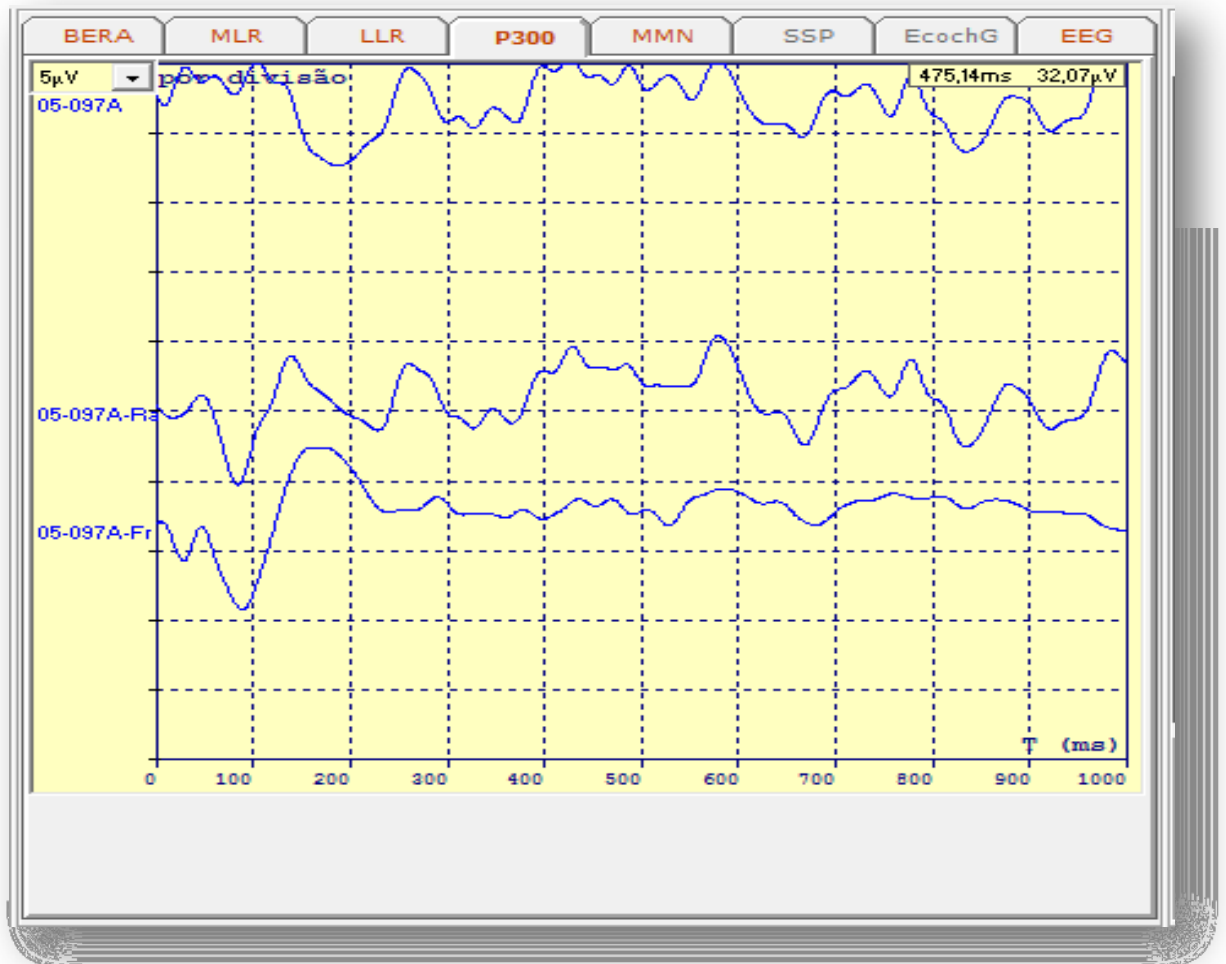


FIGURA 2 - Exemplo do registro do P300

Legenda: Ra= traçado referente ao estímulo raro; Fr=traçado referente ao estímulo frequente.

Fonte: Produção do autor.

5.6.3 Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica foi realizada por um neuropsicólogo ou estudante do curso de psicologia previamente treinado. A avaliação incluiu a aplicação de oito testes que avaliam diferentes habilidades cognitivas, conforme a QUADRO 2.

QUADRO 2. Descrição dos testes neuropsicológicos utilizados no estudo com a respectiva habilidade avaliada

Nomenclatura	Teste neuropsicológico	Habilidades avaliadas
RAVEN	Matrizes progressivas coloridas de RAVEN	Inteligência geral
RAVLT e RAVLT-REC	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>	Memória verbal e aprendizagem
CINCO DÍGITOS	<i>Test de lós Cinco Dígitos</i>	Velocidade de processamento
NINE HOLE	<i>Nine Hole-Peg Test Rolyan®</i> <i>9-Hole Peg Test Kit – 9-PnB</i>	Capacidade motora, rapidez, atenção
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>	Formação de conceitos, abstração, flexibilidade mental, programação motora, controle inibitório e autonomia.
TN-LIN	Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações	Nomeação, linguagem.
IHDS	<i>International HIV Dementia Scale</i>	Capacidade cognitiva global.
MATTIS	Escala de avaliação de demência	Atenção, memória, conceituação, iniciação, preservação.

RAVLT - *Rey Auditory Verbal Learning Test*

O RAVLT avalia a capacidade de aprendizagem e a amplitude da memória. Para avaliação foi lida uma lista de 15 palavras (lista A), pausadamente, por cinco vezes. O sujeito foi orientado a repetir as palavras em qualquer ordem após cada apresentação. Em seguida, apresentou-se outra lista (lista B), que também foi repetida imediatamente pelo sujeito, tendo como objetivo servir de interferência no processo de aprendizado da lista A. Solicitou novamente a evocação da lista A após esta interferência e após 30 minutos (RAVLT-REC). O resultado obtido constitui-se no número de palavras da lista A recordadas pelo paciente em cada apresentação (SPREEN & STRAUSS, 1998).

NINE HOLE - *Nine Hole-Peg Test Rolyan® 9-Hole Peg Test Kit – 9-PnB*

O NINE HOLE avalia a capacidade motora e atenção. Para realização do teste utilizou-se o equipamento adequado (*Nine Hole-Peg Test Rolyan® 9-Hole Peg Test Kit – 9-PnB*), apoiado sobre uma mesa, com o sujeito confortavelmente sentado. A plataforma de testes é composta por nove orifícios, um compartimento para os pinos, com um total de 15 pinos. O equipamento foi disposto horizontalmente em frente ao sujeito, de forma que o compartimento que contém os pinos ficasse voltado para a mão testada. O teste foi realizado duas vezes em cada mão, sendo duas tentativas consecutivas com a mão dominante, seguidas imediatamente por duas tentativas consecutivas com a mão não dominante. Um cronômetro foi utilizado para a medição do tempo, expresso em décimos de segundos. O paciente foi orientado a colocar e retirar os pinos na maior velocidade possível. O resultado final obtido constitui-se no tempo de realização do teste para cada mão (MATHIOWETZ, 1985).

MATTIS - Escala de avaliação de demência

A MATTIS é utilizada na avaliação do estado cognitivo geral nas áreas de atenção, iniciação, construção, conceituação e memória. Constitui-se em 36 tarefas agrupadas em cinco sub-escalas das diferentes áreas cognitivas. O resultado obtido é a pontuação em cada área avaliada e o total geral (PORTO, 2003).

FAB - *Frontal Assessment Battery*

A FAB é um instrumento de avaliação das funções dependentes do lobo frontal, composto por seis itens. Auxilia na identificação de prejuízos nas funções executivas por meio da avaliação da formação conceitual, fluência verbal, flexibilidade mental, programação motora, tendência à distração, controle inibitório e autonomia. O resultado obtido é a pontuação geral para o teste (DUBOIS, 2000).

RAVEN - Matrizes Progressivas Coloridas de Raven

O teste RAVEN caracteriza-se por um teste de inteligência não verbal. Constitui por três séries (A, Ab e B) de doze itens. Estas são dispostas em ordem crescente de dificuldade. No início de cada série são sempre empregados problemas mais simples, a fim de introduzir o indivíduo a um novo tipo de raciocínio, que será exigido nos itens que seguem. Os itens consistem em um desenho ou matriz, com uma parte faltando, abaixo deste, são dispostas seis alternativas, onde apenas uma delas completa o

desenho corretamente, assim o examinando deve identificá-la (ANGELINI et al., 1999).

IHDS - *International HIV Dementia Scale*

A IHDS é uma ferramenta desenvolvida para triagem cognitiva de indivíduos com a infecção pelo HIV. Trata-se de um instrumento que não sofre a influência da escolaridade e mostrou-se com boa sensibilidade (~80%) para a triagem de transtorno cognitivo associado à infecção pelo HIV. O teste é composto por três subtestes que avaliam a rapidez motora, rapidez psicomotora e memória (SACKTOR, 2005).

TN-LIN - Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações

Neuropsicológicas

O TN-LIN destina-se ao exame da nomeação e da memória semântica. Possui 65 figuras subdivididas em três categorias de nomeação - objetos, ação e profissão - com estímulos de alta ou média frequência no português (BERTOLA et al., 2013).

Test de lós Cinco Dígitos – Cinco Dígitos

O *Test de lós Cinco Dígitos* é um teste útil para avaliar a velocidade de processamento cognitivo, a capacidade de se concentrar e focalizar a atenção e a capacidade de lidar com a interferência. Utiliza dígitos como estímulo e possui quatro subtestes: números, contagem, inibição e flexibilidade (SEDÓ, 2007).

5.6.4 Análise estatística dos dados

As informações coletadas foram digitadas em banco de dados desenvolvido no Epidata[®]. Todas as análises foram conduzidas no software livre R, versão 3.0.3. O nível de significância adotado foi de 5%. O poder do estudo foi estimado em 80%.

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio de medidas de tendência central e variabilidade (média, mediana, percentis e desvio padrão). Foram utilizados gráficos de dispersão para avaliar associação entre as variáveis contínuas, *boxplot* para visualização da distribuição das respostas entre os grupos de comparação, e gráfico de barras para comparação do P300 entre os subgrupos de idade.

O teste de Shapiro-Wilks foi aplicado para avaliar a distribuição das variáveis contínuas. Como não foram observados grandes desvios da normalidade o teste *t* foi utilizado para comparação entre os grupos. Utilizou-se ANOVA (análise de variância)

nas comparações que envolviam mais de dois grupos. Para avaliar associação entre variáveis contínuas foi adotada a correlação de Pearson.

6 RESULTADOS

Foram atendidas 120 pessoas vivendo com HIV/AIDS com 50 anos ou mais no período de estudo, das quais 86 enquadraram-se nos critérios de exclusão ou se recusaram a participar. Foram incluídas 34 pessoas vivendo com HIV/AIDS, em uso regular de TARV constituindo o grupo HIV. No grupo de pessoas sem o HIV, 90 foram convidadas a participar e 80 aceitaram o convite, constituindo o grupo controle. Dentre o grupo HIV 20 (60%) eram homens e dentre o grupo controle, 25 (31%) eram homens. Os grupos foram semelhantes em relação às horas de sono antes do exame e conforme controlado no estudo, a idade média dos indivíduos do grupo HIV foi menor que a do grupo controle (TAB. 1). A escolaridade do grupo HIV foi maior quando comparado ao grupo controle ($p=0,044$).

TABELA 1 – Descrição dos grupos com HIV (n=34) e sem HIV (n=80) em relação à idade, escolaridade e horas de sono na noite anterior ao exame

Variável ^a	HIV	CONTROLE	Valor de p^*
Idade (anos)	60,7±7,1	66,8±3,8	<0,001
Escolaridade (anos de estudo)	7 [4/11]	4 [4/8]	0,044
Horas de sono	7 [6/8]	6 [5/8]	0,172

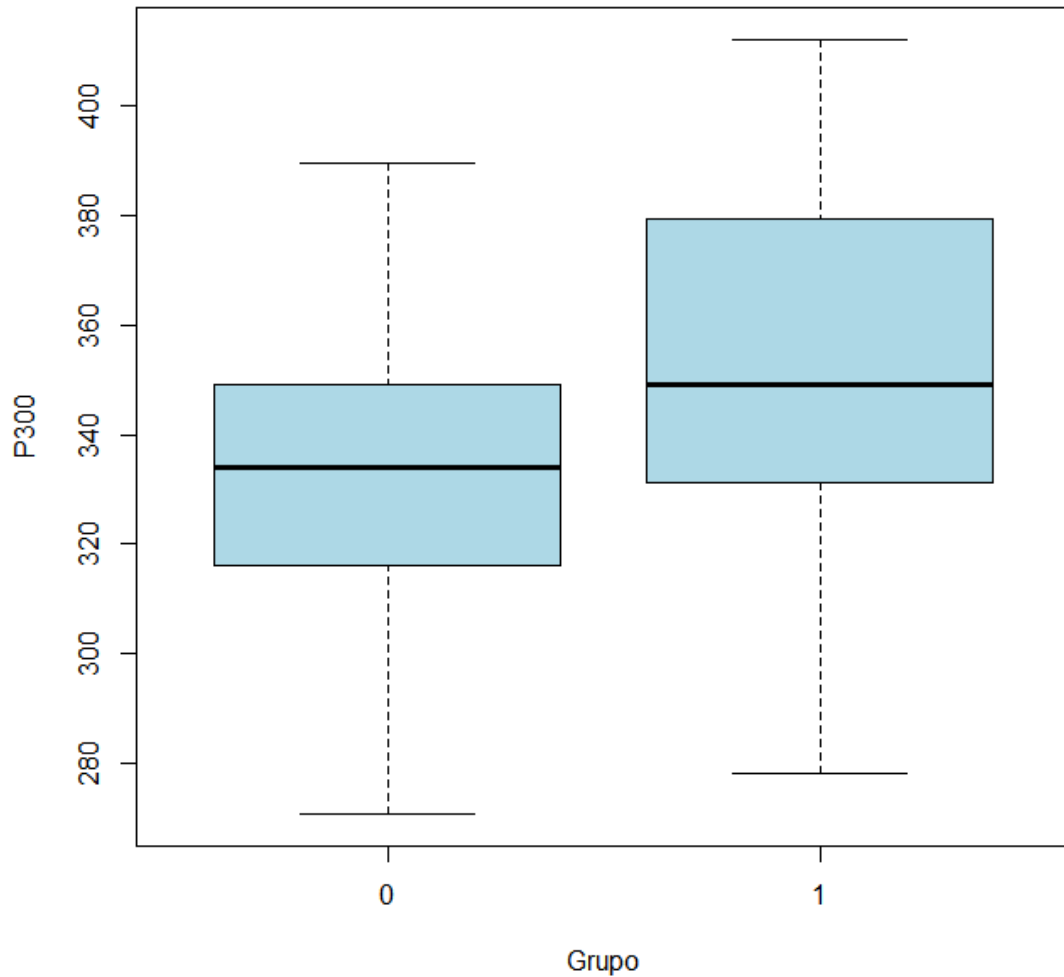
^aDados expressos em média com desvio padrão; mediana [limites]

* Teste *t-Student*

No grupo HIV, o tempo médio de diagnóstico foi 13 anos [9/24], a média de CD4⁺ foi 628±238 e a média do nadir de CD4⁺ foi 282±156. Correlação não foi observada entre a latência do P300 e os valores de CD4⁺ ($p=0,575$), nadir de CD4⁺ ($p=0,327$) e tempo de diagnóstico ($p=0,538$).

6.1 Potenciais evocados relacionados a eventos

A latência média de P300 foi maior no grupo HIV do que no grupo controle ($p=0,006$) (FIG. 3).



Grupo 0 = Controle. Grupo 1 = HIV

FIGURA 3 – Comparação das latências de P300 entre os grupos HIV (n = 34) e controle (n = 80). As médias e as medianas das latências são maiores no grupo HIV ($p=0,006$).

A latência do P300 foi semelhante entre os gêneros nos dois grupos (TAB. 2).

TABELA 2. Comparação da latência do P300 em relação ao gênero e condição HIV (N = 114)

Gênero	Latência de P300 (ms) ^a		Valor de p*
	Homens	Mulheres	
HIV-positivo	355,74±21,84 (n=20)	342,53±35,55 (n=14)	0,338
HIV-negativo	332,23±23,43 (n=25)	330,91±15,01(n=55)	0,873

^aDados expressos em média com desvio padrão; (número absoluto)

* Teste *t-Student*; ms - milisegundos

Em relação ao complexo de ondas eletrofisiológicas associadas ao P300, as latências médias dos componentes N100, P200 e N200 foram semelhantes entre os grupos, assim como a amplitude média do complexo N200-P300 (TAB. 3).

TABELA 3. Comparação das latências de P300, N200, P200 e N100 e amplitude de N200-P300 entre os grupos HIV-positivo e HIV-negativo (N = 114)

	HIV-positivo ^a (n=34)	HIV-negativo ^a (N=80)	Valor de p*
P300 latência (ms)	353,64±35,15	331,33±29,53	0,006
N200 latência (ms)	260,99±31,19	257,38±30,65	0,753
P200 latência (ms)	197,16±28,12	202,12±26,22	0,419
N100 latência (ms)	134,47±34,01	140,78±27,59	0,262
N200-P300 amplitude (µv)	8,31±3,93	8,07±5,21	0,784

^aDados expressos em média com desvio padrão. * Teste *t-Student*; ms - milisegundos; µv - microvolts

Em face disso, as latências do P300 entre os grupos foram comparadas por análise de variância (TAB. 4).

TABELA 4 – Comparação da latência do P300 por faixa etária G1 (50-59 anos), G2 (60-69 anos) e G3 (≥ 70 anos) entre grupos HIV-positivo (n=34) e HIV-negativo (n=80)

Grupos de comparação	Latência do P300 (ms) ^a					valor de p^* (IC)
	HIV-positivo			HIV-negativo		
	G1 (n=17)	G2 (n=10)	G3 (n=7)	G2 (n=56)	G3 (n=24)	
HIV-positivo	339,43±26,95	355,19±13,71	382,97±17,66	-	-	0,001
HIV-negativo	-	-	-	332,06±29,93	340,32±18,57	0,252
G1-pos X G2-neg	339,43±26,95	-	-	332,06±29,93	-	0,356
G2-pos X G3-neg	-	355,19±13,71	-	-	340,32±18,57	0,033
G2-pos X G2-neg	-	355,19±13,71	-	332,06±29,93	-	0,020
G3-pos X G3-neg	-	-	382,97±17,66	-	340,32±18,57	<0,001

^aDados expressos em média com desvio padrão. * Teste *t-Student*; ms - milissegundos

A análise do grupo HIV mostrou que a latência do P300 aumentou com o aumento da idade ($p=0,001$) e permaneceu semelhante com o aumento da idade no grupo sem HIV (TAB. 4).

Na análise entre os grupos, a latência do P300 foi maior no subgrupo 60-69 anos HIV-positivo comparada com o subgrupo ≥ 70 anos HIV-negativo ($p=0,033$), assim como foi maior no subgrupo ≥ 70 anos HIV-positivo comparada com o subgrupo ≥ 70 anos HIV-negativo ($p=0,001$) (TAB. 4).

6.2 Testes neuropsicológicos e P300

Entre os participantes do estudo, 14 do grupo HIV-negativo e um do grupo HIV-positivo não completaram a bateria de testes neuropsicológicos e foram excluídos desta análise. Os resultados são apresentados na TABELA 5.

TABELA 5 - Análise comparativa dos resultados dos testes neuropsicológicos entre o grupo controle e HIV

Teste neuropsicológico	Grupo	Média (Desvio Padrão)	<i>p</i> *
Matrizes Coloridas de Raven	Controle	21,51 (6,22)	0,329
	HIV	22,88 (7,21)	
Escala MATTIS	Controle	130,65 (12,45)	0,286
	HIV	133,56 (12,89)	
RAVLT	Controle	40,18 (8,41)	0,385
	HIV	38,42 (11,35)	
Cinco dígitos	Controle	89,37 (37,17)	0,677
	HIV	84,95 (52,64)	
<i>Nine-Hole</i> (Mão dominante)	Controle	21,22 (2,75)	0,007
	HIV	23,42 (5,01)	
<i>Nine-Hole</i> (Mão não dominante)	Controle	22,09 (3,17)	0,029
	HIV	23,86 (4,41)	
FAB	Controle	15,15 (2,18)	0,554
	HIV	15,47 (2,82)	
TN-LIN	Controle	56,53 (4,06)	0,914
	HIV	56,41 (5,90)	
IHDS	Controle	10,41 (2,62)	0,067
	HIV	9,39 (2,42)	
AVD	Controle	25,72 (0,71)	0,388
	HIV	25,84 (0,36)	

Legenda: RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; FAB: *Frontal Assessment Battery*; TN-LIN: Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações; IHDS: *International HIV Dementia Scale*; AVD: Atividade de vida diária.

* t-Student

Os indivíduos do grupo HIV-positivo apresentaram pior desempenho no teste *Nine-Hole* do que os indivíduos do grupo controle tanto com a mão dominante ($p=0,007$) quanto com a mão não dominante (0,029). Como este teste avalia a habilidade motora, de rapidez e atenção, foi feita a análise da correlação entre as latências do P300 e os escores do *Nine-Hole* com mão dominante (A) e com mão não dominante (B) no grupo HIV (FIG. 4)

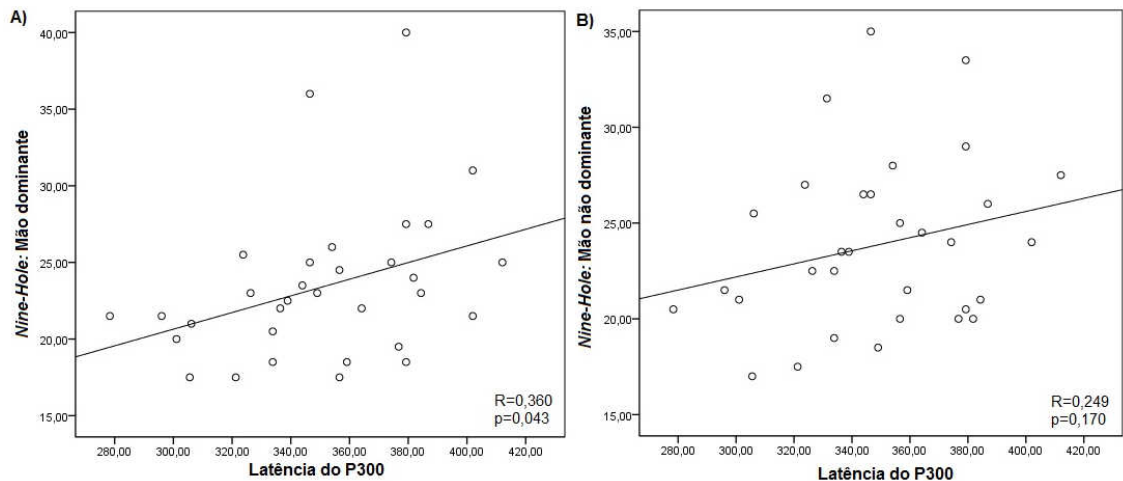


FIGURA 4 - Correlação entre as latências do P300 (ms) e escores do teste *Nine-Hole* (min) realizado com a mão dominante (A) e com a mão não dominante (B) nos grupos HIV-positivo (n=33)

Observou-se correlação entre *Nine-Hole* mão dominante e a latência do P300 ($r=0,36$; $p=0,043$) (FIG. 4 – A). Esse resultado indica que à medida que a latência do P300 aumentou ocorreu uma tendência de aumento no tempo gasto para realizar a tarefa do *Nine-Hole* com a mão dominante.

7 DISCUSSÃO

O teste eletrofisiológico de pessoas idosas vivendo com HIV mostrou alterações se comparado com idosos sem esta infecção. A maior latência da onda P300 verificada no grupo HIV também foi relatada em outros estudos (POLICH et al., 2000; CHAO, 2004; SILVA, PINTO, MATAS, 2007). Entretanto, os estudos prévios trabalharam com população com menos de 50 anos de idade. Nós testamos o P300 em indivíduos com mais de 50 anos de idade e comparamos a latência do P300 entre os grupos, considerando o envelhecimento precoce dos indivíduos do grupo HIV-positivo de modo que a análise das faixas etárias foi realizada com os indivíduos não infectados pelo menos 10 anos mais velhos. Os grupos foram diferentes em relação ao gênero, porque no centro de referência de doenças infecciosas, a maioria dos indivíduos infectados com HIV acompanhados é masculina, enquanto no centro de referência da geriatria a maioria dos indivíduos é feminina. A nossa análise mostra que as latências do P300 foram semelhantes entre os gêneros de ambos os grupos. A literatura não descreve que latência do P300 varia de acordo com o gênero (GOODIN et al., 1978; PFEFFERBAUM et al., 1979; BROWN, MARSH, LA RUE, 1983). Então, foi realizada toda a análise entre os grupos estando os gêneros em diferentes proporções.

A análise por faixa etária permitiu avaliar melhor os efeitos do envelhecimento na infecção HIV. Este aspecto é importante, uma vez que a farmacologia dos medicamentos usados para tratar a infecção de HIV não se alterou substancialmente na última década e a penetração das drogas no sistema nervoso central (SNC) continua limitada. Aceita-se que, mesmo na ausência de níveis detectáveis de HIV no sangue periférico, a replicação viral pode persistir no SNC (CHAO et al., 2004).

A correlação da alteração da latência do P300 com o declínio cognitivo foi demonstrada (POLICH et al., 1986). O dano cerebral causado pelo HIV ocorre frequentemente na junção têmporo-parietal, incluindo o hipocampo posterior, anterior e medial lóbulo temporal posterior plano temporal, sulco temporal superior e uma lesão nestas áreas altera P300 (VERLEGER et al., 1994). Desse modo, o declínio cognitivo causado pelo envelhecimento ou HIV pode interferir no P300.

A latência do P300 aumenta com o envelhecimento normal (POLICH, 2007). O valor médio de latência do P300 em indivíduos de 45 a 79 anos de idade pode variar entre 331,71 ms e 407,50 ms, tendo sido observado um aumento de 1,8 ms a 2,85 ms por ano de idade (GOODIN et al., 1978; PFEFFERBAUM et al., 1979; BROWN, MARSH, LA RUE, 1983; STENKLEV, LAUKLI, 2004; CÓSER et al., 2010). Neste

estudo, o valor da latência média do P300 em ambos os grupos se situou dentro dos valores encontrados na maioria dos estudos (STENKLEV, LAUKLI, 2004; POLICH, 2007 CÓSER et al. 2010). Ressalta-se, contudo, que apesar da menor idade média do grupo HIV em relação ao grupo controle, a latência média do P300 foi maior no primeiro grupo (TAB. 3). Na comparação entre os grupos, na faixa etária igual ou maior que 70 anos, os indivíduos do grupo HIV apresentaram latências médias de P300 maiores do que os indivíduos do grupo controle. Indivíduos mais velhos com HIV parecem apresentar pior desempenho cognitivo.

As latências dos componentes N100, P200 e N200 foram semelhantes entre os grupos (TAB. 3). CHAO et al (2004) analisaram 15 indivíduos infectados pelo HIV, média de idade de 44 anos e concluiu que na onda P300 ocorre a principal alteração. Estudo longitudinal comparativo entre pacientes com Doença de Alzheimer também não comprovou diferenças nas latências dos componentes N100, P200 e N200 entre os grupos, indicando que os doentes mantinham intactos o processamento sensorial precoce (LAI, 2010).

Os anos de estudo interferem no P300. Quanto maior o nível de educação, mais hábil é a pessoa na execução da tarefa do teste P300 (MCPHERSON, 1996; POLICH, HERBST, 2000; KATADA et al., 2004; GIRONELL et al., 2005). Em uma coorte de pessoas idosas vivendo com HIV, VALCOUR et al. (2011) encontraram que, considerando o envelhecimento como variável isolada, não haveria comprometimento do desempenho em testes neuropsicológicos de pessoas vivendo com HIV em comparação com indivíduos controle com nível educacional semelhante (VALCOUR et al., 2011). Esse grupo de pesquisadores já havia discutido o fato de que as comorbidades poderiam modular a frequência de distúrbios cognitivos em idosos com HIV, população em que a coexistência de doenças é mais prevalente (VALCOUR et al., 2004). No estudo atual, embora o grupo de HIV tivesse mais anos de educação e fosse mais jovem em relação ao grupo controle (TAB. 1), a latência P300 foi maior neste grupo (TAB. 3). Os dados do presente estudo dão suporte à hipótese do comprometimento progressivo do SNC relacionada com o envelhecimento da pessoa vivendo com HIV mesmo sob uso regular de TARV e adequado controle viral (CHAO et al., 2004)

Poucos estudos avaliaram a influência do tempo de exposição ao HIV sobre o P300 (CHAO et al., 2004). Neste estudo, o tempo de exposição ao HIV foi avaliado, sendo a exposição média em torno de 13 anos. Correlação entre o tempo de

exposição ao HIV e a latência do P300 não foi encontrada. Estudos longitudinais poderão ser mais precisos nesta avaliação.

Os déficits de atenção, memória de trabalho, abstração e função executiva são os domínios cognitivos mais diretamente relacionados às dificuldades do funcionamento das atividades de vida diária instrumentais nos indivíduos infectados pelo HIV (CHRISTO, 2010). Testes rápidos de avaliação cognitiva, como o mini exame do estado mental, não se mostraram úteis nas demências subcorticais como a associada ao HIV (SAKTOR et al., 2005). Testes neuropsicológicos que incluem vários domínios são sensíveis para detectar transtornos cognitivos na infecção pelo HIV. Entretanto, sozinhos não são capazes de determinar a presença do complexo demência associado ao HIV ou transtorno cognitivo motor menor, uma das entidades definidas pela *American Academy of Neurology* (AAN, 1991) (CHRISTO, 2010). Neste estudo, houve diferença entre os grupos no resultado de um dos testes de avaliação da função manual (*Nine-Hole test*). Nas demências subcorticais, alterações na motricidade na fase inicial da doença. Possivelmente, alterações no teste *Nine-Hole* dos indivíduos vivendo com HIV, corroborado pela associação com a maior latência do P300, poderiam ser uma indicação de futuro comprometimento cognitivo.

A correlação entre o aumento da latência do P300 e o aumento no tempo gasto para realizar a tarefa do *Nine-Hole* com a mão dominante no grupo HIV não pôde ser explicada pelo envelhecimento, uma vez que os indivíduos do grupo controle mais idosos realizaram a tarefa em menos tempo. WALHOVD e FJELL (2002) encontraram correlações entre o desempenho em testes neuropsicológicos e a latência do P300 com a idade, entretanto mostraram que as alterações não foram sempre lineares. Os autores verificaram que apesar da correlação entre o P300 e testes neuropsicológicos, eles não se modificam da mesma forma com o envelhecimento. Segundo a interpretação de WALHOVD e FJELL (2002), os testes neuropsicológicos utilizados poderiam empenhar estruturas ou funções diferentes do P300, reforçando o conceito de uma variante multiplicativa de recursos ao modelo aditivo da cognição. No caso do presente estudo, a condição de infectado pelo HIV, e não a idade, pode ter interferido nas habilidades cognitiva e motora. Sendo assim, o envelhecimento e a condição de infectado pelo HIV podem ser fatores somatórios na expressão do declínio cognitivo na HAND (WALHOVD, FJELL, 2002).

Finalmente, mostramos um P300 alterou-se, mais especificamente, em pessoas infectadas pelo HIV com 70 anos ou mais em comparação com infectados com menos de 70 anos e com o grupo não infectado. A análise entre os grupos de

idade com e sem infecção pelo HIV sugeriu que idosos infectados com HIV com mais de 70 anos têm um declínio cognitivo mais acelerado quando comparado ao grupo de não infectados e ao grupo de infectados com menos de 70 anos. A exposição prolongada à TARV, entre outros fatores, predispõe a lipodistrofia, dislipidemia, *diabetes mellitus* e doença arterial coronariana, que são fatores de risco para a demência. (GANNON, KHAN, KOLSON, 2011; GUALLAR et al., 2008; SIMONE, APPELBAUUM, 2008). Com isso, um envelhecimento neuronal precoce pode ocorrer, aumentando-se a proporção de demenciados infectados pelo HIV com o avançar da idade (ROBERTSON et al., 2007; VALCOUR, PAUL, 2006). Estudos moleculares podem esclarecer se o aparente maior declínio cognitivo dos idosos com mais de 70 anos é devido à replicação viral no SNC e à neurotoxicidade ou ao simples envelhecimento e maior comorbidades que ocorrem nas pessoas vivendo com HIV/AIDS.

8 CONCLUSÃO

O potencial cognitivo P300 contribuiu para identificar alteração no processamento auditivo central de indivíduos infectados pelo HIV.

Não foi comprovada aumento da latência do P300 com o maior tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV.

Houve aumento no tempo de execução do teste *Nine-Hole* entre os indivíduos infectados pelo HIV e associação entre o pior tempo para a execução do teste e a latência do P300.

O envelhecimento com HIV pode estar associado com alterações cognitivas maiores que o observado no idoso sem o HIV e as anormalidades se mostraram mais frequentes naqueles infectados com mais de 70 anos. Com base no presente estudo, as alterações no P300 não puderam ser explicadas exclusivamente pelo efeito do envelhecimento ou do nível educacional.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elaboração e defesa da tese não pode ser a finalização do trabalho. Como proposta de estudos futuros e com a finalidade de dar seguimento à pesquisa sugerimos a utilização dos achados apresentados como o tempo zero de estudos com delineamento prospectivo, ou seja, acompanhar os pacientes com a finalidade de definir o real valor prognóstico do P300 em idosos vivendo com HIV como marcadores da evolução para HAND.

Uma de nossas proposições é o estabelecimento de um escore geral para a avaliação dos testes neuropsicológicos com o objetivo de avaliar melhor o acometimento cognitivo relacionado à infecção pelo HIV e talvez definir a acurácia do P300 considerando a avaliação neuropsicológica como referência.

Outra proposição é correlacionar os achados do P300 com os resultados da dosagem de carga proviral, citocinas, quimiocinas, exames de ressonância magnética e características específicas do exame neurológico. A correlação desses achados poderá auxiliar no entendimento do mecanismo da infecção.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA OP, ALMEIDA AS. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) versão reduzida. *Arquiv de Neuro-Psiqui* 1999, 57 (2) B: 421-6
- ANCES BM, LETENDRE SL, ALEXANDER T, ELLIS RJ. Role of psychiatric medications as adjunct therapy in the treatment of HIV associated neurocognitive disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2008 Feb; 20(1):89-93
- ANTINORI A, ARENDT G, BECKER JT, et al. Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789–1799
- BANKAITIS AE, CHRISTINENSEN LA, MURPHY G, MOREHOUSE CR. HIV/AIDS and auditory evoked potentials. *Semin. Hear.* 1998;19(2):177-93.
- BANKAITIS AE, KEITH RW. Audiological changes in associated with HIV infection. *Ear Nose Throat J.* 1995;74(5):353-9.
- BECKER, J.T., LOPEZ, O.L., DEW, M.A., & AIZENSTEIN, H.J. (2004). Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *Aids*, 18(Suppl. 1), S11–S18.
- BERGER JR, BREW B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS*. 2005;19:2165-6
- BIRCHALL MA, WIGHT RG, FRENCH PD, COCKBAIN Z, SMITH SJ. Auditory function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin. Otolaryngol* 1992;17(2):117-21.
- BONANNI, L. et al. Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* (2010) 40, 255—265.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Aids e DST Ano II - nº 1 - até semana epidemiológica 26^a - dezembro de 2013.
- BREW BJ, LETENDRE SL. Biomarkers of HIV related central nervous system disease. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20:73–88.
- BREW BJ, PEMBERTON L, BLENNOW K, WALLIN A, HAGBERG L. CSF amyloid beta42 and tau levels correlate with AIDS dementia complex. *Neurology*. 2005 Nov 8;65(9):1490-2.
- BREW BJ, PEMBERTON L, CUNNINGHAM P, LAW MG: Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *Journal of Infectious Diseases* 1997; 175: 963-6.
- BROWN W, MARSH J, LA RUE A. Exponential electrophysiological aging: P300 latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983; 55:277-85.

BUDKA, H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathology* 1991, 1:163–175.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Persons living with diagnosed HIV infection, by year and selected characteristics, 2008–2010—United States. Cited at http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2011_HIV_Surveillance_Report_vol_23.pdf#Page=54 (2011) <accessed 09/22/2014.

CHAO, L. L., LINDGREN, J. A., FLENNIKEN, D. L., WEINER, M. W. ERP evidence of impaired central nervous system function in virally suppressed HIV patients on antiretroviral therapy. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1583–1591

CHERNER, M., ELLIS, R.J., LAZZARETTO, D., YOUNG, C., MINDT, M.R., ATKINSON, J.H., Y HEATON, R.K. (2004). Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: Preliminary findings. *Aids*, 18(Suppl 1), S27–S34.

CHIESI, A., VELLA, S., DALLY, L.G., PEDERSEN, C., DANNER, S., JOHNSON, A.M., ANTUNES, F. (1996). Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 11(1), 39–44.

CINQUE P, NEBULONI M, SANTOVITO ML, PRICE RW, GISSLEN M, HAGBERG L, BESTETTI A, VAGO G, LAZZARIN A, BLASI F, SIDENIUS N. The urokinase receptor is overexpressed in the AIDS dementia complex and other neurological manifestations. *Ann Neurol* 2004; 55: 687-94.

CLIFFORD DB, FAGAN AM, HOLTZMAN DM, MORRIS JC, TESHOME M, SHAH AR, KAUWE JS. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. *Neurology*. 2009 Dec 8;73(23):1982-7.

CHRISTO, P. P. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 242-7

CÓSER, M J S et al., P300 auditory evoked potential latency in elderly Braz J Otorhinolaryngol. 2010; 76(3):287-93.

CYSIQUE LA, VAIDA F, LETENDRE S, GIBSON S, CHERNER M, WOODS SP, MCCUTCHAN JA, HEATON RK, ELLIS RJ. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating. *Neurology*. 2009 Aug 4; 73(5):342-8. antiretroviral therapy.

DANOS, P., KASPER, S., SCHOLL, H.P., KAISER, J., RUHRMANN, S., HOFLICH, G., MOLLER, M.J. (1994). Clinical response to sleep deprivation and auditory-evoked potentials – preliminary results. *Pharmacopsychiatry*, 27, 70-71.

DESMEDT JE, DEBECKER J. Slow potential shifts and decision P350 interactions in tasks with random sequences of near-threshold clicks and finger stimuli delivered at regular intervals. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979, 47: 671-679.

EL HASSAN, S. Das respostas auditivas de longa latência exógenas e endógenas em indivíduos com doença de Alzheimer e perda de memória associada à idade [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo ; 2001.

EVERALL, I. P., HEATON, R. K., MARCOTTE, T. D., ELLIS, R. J., MCCUTCHAN, J. A., ATKINSON, J. H. et al. Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Brain Pathology* 1999, 9:209–217.

EVERALL, I. P., LUTHERT, P. J., & LANTOS, P. L. Neuronal number and volume alterations in the neocortex of HIV infected individuals. *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993, 56:481–486.

FEIN G, TURETSKY B. P300 latency variability in normal elderly: effects of paradigm and measurement technique. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989, 72: 384-394.

FEIN, G., BIGGINES, C.A., MACKAY, S., 1995. Alcohol abuse and HIV infection have additive effects on frontal cortex function as measured by auditory evoked potential P3a latency. *Biol. Psychiat.* 37, 183-195.

FUCHS D, CHIODI F, ALBERT J, ASJO B, HAGBERG L, HAUSEN A, NORKRANS G, REIBNEGGER G, WERNER ER, WACHTER H. Neopterin concentrations in cerebrospinal fluid and serum of individuals infected with HIV-1. *Aids* 1989; 3: 285-8.

GANNON P, KHAN M Z, KOLSON DL. Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24:275–283.

GARTNER, S. HIV Infection and Dementia. *Science* 2000, 287:602–604.

GOETHE, K., MITCHELL, J., MARSHALL, D. et al., 1989. Neuropsychological and neurological function of human immunodeficiency virus seropositive asymptomatic individuals. *Arch. Neurol.* 46, 129-133.

GOODIN DS, SQUIRES KC, HENDERSON BH, STARR A. Age-related variation in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978;44:447-58.

GRAY F, CHRETIEN F, Vallat-Decouvelaere AV, Scaravilli F. The changing pattern of HIV neuropathology in the TARV era. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003, 62:429–440.

GUALLAR JP, GALLEGU-ESCUREDO JM, DOMINGO JC, ALEGRE M, FONTDEVILA J, MARTINEZ E, HAMMOND EL, DOMINGO P, GIRALT M, VILLARROYA F. Differential gene expression indicates that 'buffalo hump' is a distinct adipose tissue disturbance in HIV-1-associated lipodystrophy. *AIDS* 2008, 22:575–584.

GUIDA, HL; FENIMA, MR; ZANCHETT, S; FERRARI, C; GIACHET, CM; ZORZETTO, NL. Anatomical and physiological review of the auditory processing *ACTA ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia - Vol. 25 (3: 177-181, 2007)*

- HALL, J. *New Handbook of Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson Education, Inc., 2007
- HAGBERG L, FUCHS D, ROSENGREN L, GISSLEN M. Intrathecal immune activation is associated with cerebrospinal fluid markers of neuronal destruction in AIDS patients. *J Neuroimmunol* 2000; 102: 51-5.
- HARDY, D, VANCE, DE. The Neuropsychology of HIV/AIDS in Older Adults. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:263–272.
- HARDY, J., HINKIN, C., SATZ, P., STENQUIST, P., VAN GORP, W., & MOORE, L. (1999). Age differences and neurocognitive performance in HIV-infected adults. *New Zealand Journal of Psychology*, 28(2), 94–101.
- JELLINGER, K. A., & PAULUS, W. Primary central nervous system lymphomas—new pathological developments. *Journal of Neurooncology* 1995, 24:33–36.
- KATADA, E., SATO K., OJIKI K. E UEDA R. Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease, *Current Alzheimer Research* (2004) 1:63-69.
- KATAYAMA, J.; POLICH, J. (1998). Stimulus context determines P3a e P3b. *Psychophysiology*, 35, 23-33
- KAUL, M., GARDEN, G. A., & LIPTON, S. A. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001, 410:988–994.
- KISSEL, E.C., PUKAY-MARTIN, N.D., & BORNSTEIN, R.A. (2005). The relationship between age and cognitive function in HIV-infected men. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(2), 180–184.
- LAI, C.-L. et al. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 121 (2010) 194–199.
- LETENDRE SL, MCCUTCHAN JA, CHILDERS ME, et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol* 2004, 56:416–423.
- MACMAHON, E. M., GLASS, J. D., HAYWARD, S. D., MANN, R. B., CHARACHE, P., MCARTHUR, J. C. et al. Association of Epstein-Barr virus with primary central nervous system lymphoma in AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992, 8:740–742.
- MATA CASTRO N, YEBRA BM, TUTOR P, VILLARREAL GLM, GARCIA LF. Hearing loss and human immunodeficiency virus infection. Study of 30 patients. *Rev Clin Esp* 2000;200(5):271-4.
- MATTSSON N, ZETTERBERG H, HANSSON O. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):385-93.

MCARTHUR JC, MCCLERNON DR, CRONIN MF, NANCE-SPROSON TE, SAAH AJ, ST.CLAIR M, LANIER ER: Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Annals of Neurology* 1997; 42: 689-98.

MCARTHUR, J.C., HOOVER, D.R., BACELLAR, H., MILLER, E.N., COHEN, B.A., BECKER, J.T., JACOBSON, L.P. (1993). Dementia in AIDS patients: Incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology*, 43(11), 2245–2252.

MCPHERSON DL. Late potentials of the auditory system. San Diego: ed. Singular Publishing Group; 1996. 158p.

MILLER, E., SELNES, O., MCARTHUR, J. et al., 1990. Neuropsychological performance in HIV-1-infected homosexual men: The multicenter AIDS cohort study _MACS.. *Neurol.* 40,197-203.

MONTEIRO DE ALMEIDA S, LETENDRE S, ZIMMERMAN J, LAZZARETTO D, MCCUTCHAN A, ELLIS R. Dynamics of monocyte chemoattractant protein type one (MCP-1) and HIV viral load in human cerebrospinal fluid and plasma. *J Neuroimmunol* 2005; 169: 144-52.

MORAES, E. N., DAKER, M. V. in *Princípios básicos de geriatria e gerontologia*/ Edgar Nunes de Moraes. Belo Horizonte: Coopmed, 2008, 275.

MUNHOZ MSL, SILVA MLG, GANANÇA MM, CAOVILO HH, FRAZZA MM. Respostas auditivas de longa latência. In: Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG, Ganança MM. *Audiologia clínica série otoneurologia*. São Paulo: Atheneu; 2000. p.284.

NAVIA BA, JORDAN BD, PRICE RW. The AIDS dementia complex: Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19:517–24.

OLLO, C., JOHNSON, R., GRAFMAN, J., 1991. Signs of cognitive change in HIV disease: An event-related brain potential study. *Neurol.* 41, 209-215

PAPP, JR, ELLIOTT KJ, SIMPSON DM. HIV-Related Neurocognitive Impairment in the TARV Era. *Current HIV/AIDS Reports* 2009, 6:146–152.

PATTERSON JV, MICHALEWSKI, STARR A. Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia, and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988, 71: 450-460.

PETERSEN, R C; DOODY, R; KURZ, A et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 2001; 58:1985-1992.

PETITO, C. K., ROBERTS, B., CANTANDO, J. D., RABINSTEIN, A., & DUNCAN, R. Hippocampal injury and alterations in neuronal chemokine co-receptor expression in patients with AIDS. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2001, 60:377–385.

- PFEFFERBAUM A, FORD JM, ROTH WT, HOPKINS WF 3RD, KOPELL BS. Event-related potential changes in healthy aged females. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1979; 46:81-6.
- POLICH, J, ILAN A., POCETA, J. S. et al. Neuroelectric assessment of HIV: EEG, ERP, and viral load. *International Journal of Psychophysiology* 2000 38:97 – 108
- POLICH J, EHLERS CL, OTIS S, MANDELL AJ, BLOOM FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986, 63: 138-144.
- POLICH J, HOWARD L, STARR A. Aging effects on the P300 component of the event-related potential from auditory stimuli: Peak definition, variation and measurement. *Journal of Gerontology* 1985a, 40 : 721-726.
- POLICH J. Task difficulty, probability and interstimulus interval as determinant of P300 from auditory stimuli. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987,68: 311-320.
- POLICH J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology* 118 (2007) 2128–2148
- POLICH, J. (1996), Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology*, 33: 334–353
- POLICH, J., 1998. P300 clinical utility and control of variability. *J. Clin. Neurophysiol.* 15, 14-33.
- POLICH, J, HERBST, K.L. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology*. 2000; 38:3-19
- PRICE RW, BREW BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988; 158:1079-1083.
- PRICE RW, EPSTEIN LG, BECKER JT, et al. Biomarkers of HIV-1 CNS infection and injury. *Neurology* 2007; 69(18):1781-8.
- PRICE RW, YIANNOUTOS T, CLIFFORD DB, et al. Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological survival and protection effect of antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:1677–85.
- ROBERTSON, K. R., SMURZYNSKI, M., PARSONS, T. D., WU, K., BOSCH, R. J., WU, J., ET AL. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the TARV era. *AIDS* 2007; 21:1915–1921.
- RODRIGUES, R.A., OLIVEIRA, R.L., GRINSZTEJN, B., MARCUS TULIUS T. SILVA, M.T. Validity of the International HIV Dementia Scale in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(6):376-379
- SACKTOR NC, WONG M, NAKASUJJA N, SKOLASKY RL, SELNES OA, MUSISI S, et al. The International HIV Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367-74

SCHIFITTO G, PETERSON DR, ZHONG J, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: A first report. *Neurology*. 2006 Mar 28; 66(6):919-21

SCHIFITTO G, ZHANG J, EVANS SR et al. A multicenter trial of selegiline transdermal system for HIV-associated cognitive impairment. *Neurology* 2007; 69:1314-1321

SCHIFITTO G, NAVIA BA, YIANNOUTSOS CT, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*. 2007 Sep 12; 21(14):1877-86

SCHROEDER, M.M., HANDELSMAN, L., TORRES, L. et al., 1994. Early and late cognitive event-related potentials mark stages of HIV-1 infection in the drug-user risk group. *Biol Psychiat* 35, 54-69

SELNES, E., MILLER, E., MCARTHUR, J. et al., 1990. HIV-1 infection: no evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages. *Neurol*. 40, 204-208.

SILVA AC, PINTO FR, MATAS CG. Potenciais evocados auditivos de longa latência em adultos com HIV/Aids. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*. 2007 out-dez;19(4)352-6.

SIMONE MJ, APPELBAUM J. HIV in older adults. *Geriatrics*, 2008 Dec; 63(12):6-12.

SMITH T, JAKOBSEN J, GAUB J, HELWEG-LARSEN S, TROJABORG W. Clinical and electrophysiological studies of human immunodeficiency virus - soropositive men without Aids. *Ann Neurol*. 1988;23:295-7.

SOMMA-MAUVAIS H, FARNARIER G. Evoked potentials in HIV infection. *Neurophysiol Clin* 1992;22(5):369-84.

STENKLEV, N.C., LAUKLI, E. (2004). Cortical Cognitive Potentials in Elderly Persons *J Am Acad Audiol* 15:401–413.

TARTAR JL; SHEEHAN, C.M; NASH, AJ; STARRATT, C; PUGA, A; WIDMAYER, S. ERPs differ from neurometric tests in assessing HIV-associated cognitive deficit. *Neuroreport*. 2004;15(10):1675-8

UNAIDS/WHO. The GAP Report: Geneva UNAIDS.

http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/name,97466,en.asp_UNAIDS_Global_Report_2014_with_annexes_en.pdf. <acessado em 22/09/2014>

VALCOUR V, PAUL, R, NEUHAUS J, SHIKUMA C. The effects of age and HIV on neuropsychological performance. *J Intern Neuropsych Soc* 2011; 17:190–195.

VALCOUR V, SITHINAMSUWAN P, LETENDRE S, ANCES B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS* 2011; 8:54–61.

VALCOUR, V.; PAUL, R. HIV Infection and Dementia in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1449–54

VALCOUR, V., SHIKUMA, C., SHIRAMIZU, B., WATTERS, M., POFF, P., SELNES, O., SACKTOR, N. (2004). Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*, 63(5), 822–827.

VELEGER R, NEUKATER W, KOMPFF D, VIEREGGE P. On the reasons for the delay of P3 latency in healthy elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991, 79: 488-502.

WALHOVD, K.B, FJELL, A.M. The relationship between P3 and neuropsychological function in an adult life span sample. *Biological Psychology*. 2002, 62 65-87

YAMAGUCHI S, KNIGHT R T. Anterior and posterior association cortex contributions to the somatosensory P300. *The Journal of Neuroscience* 1991, 11(7): 2039-2054.

APÊNDICE A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**AVALIAÇÃO DO PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL – P300 EM
INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV**

Carta de Informação

Prezado (a) paciente,

De acordo com pesquisas internacionais e nacionais, o HIV pode causar problemas no cérebro. Porém, poucos estudos no Brasil têm demonstrado, com mais certeza, a frequência, a causa e o tipo de alteração que ocorrem em pessoas idosas infectadas pelo HIV. Não se sabe também se os remédios usados para destruir o vírus (coquetel) protegem completamente o indivíduo destes danos da doença e, portanto, pesquisas que avaliam essas questões são sempre muito importantes.

Por isso, realizaremos uma pesquisa que tem o objetivo de verificar se alterações relacionadas com a memória e a atenção medidas através de um teste auditivo ocorrem em idosos com a infecção pelo HIV.

Todos os idosos que concordarem serão submetidos gratuitamente às avaliações do processamento auditivo no Centro de Referência do Idoso do HC/UFMG em dia e horário agendados.

Essas avaliações não oferecem nenhum risco físico nem ao seu tratamento, uma vez que são exames simples realizados comumente. Caso seja detectada alguma alteração nessas avaliações, o(a) Sr(a). receberá o acompanhamento adequado.

A participação é voluntária, e o(a) Sr(a). poderá desistir de participar a qualquer momento da pesquisa sem a perda de nenhum de seus benefícios. Durante toda a realização da pesquisa, o(a) Sr(a). tem o direito de sanar suas dúvidas sobre os procedimentos a que estará sendo submetido(a).

Os dados dessa pesquisa serão analisados e os resultados serão divulgados em revista científica da área de interesse, mas o seu nome sempre estará guardado em sigilo, não aparecendo em nenhum local.

Sendo assim, sua colaboração é fundamental, e desde já, contamos com sua participação.

Atenciosamente,

João Luiz Cioglia Pereira Diniz
Médico Otorrinolaringologista

Denise Utsch Gonçalves
Médica Otorrinolaringologista

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, (nome do responsável), concordo em participar da pesquisa “AVALIAÇÃO DO PROCESSAMENTO AUDITIVO CENTRAL – P300 EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV” sabendo que meus dados serão guardados em total sigilo, que serão publicados em revista científica e que poderei deixar de participar do estudo em qualquer momento sem a perda de nenhum de meus benefícios.

Belo Horizonte, _____, de _____ .20__.

Nome completo e assinatura do participante

Telefones para contato:

João Luiz Cioglia Pereira Diniz: (31) 8878-8541

Denise Utsch Gonçalves: (31) 3248-9767

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - Campus da Pampulha
Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º andar, sala 2005.

Fone: (31) 3499-4592.

APÊNDICE B
QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO
DADOS GERAIS E IDENTIFICAÇÃO

Nº DE IDENTIFICAÇÃO DA PESQUISA: ____ ____ ____

Nº DO SAME OU MAIS VIDA: ____ ____ ____ ____

DATA DE REALIZAÇÃO DO EXAME: ____ / ____ / ____

IDADE: ____ ____

DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____

HORAS DE SONO NA NOITE ANTERIOR: ____ ____

GÊNERO: ____ 1 – FEMININO

2 – MASCULINO

ESCOLARIDADE: ____ (anos de estudo)

GRUPO: ____ 0 – CONTROLE

1 – HIV

GRUPO DE ESTUDO

CD4: ____ ____ ____ ____

NADIR CD4: ____ ____ ____ ____

RESULTADO CD4: ____ 0 – NORMAL

1 – ELEVADO

2 – INDETECTÁVEL

8 – NÃO REALIZADO OU NÃO ENCONTRADO

9 – NÃO SE APLICA: paciente não apresenta critérios p/

avaliar CD4

CARGA VIRAL: ____ ____ ____ ____

RESULTADO CARGA VIRAL: ____ 2 – INDETECTÁVEL

8 – NÃO REALIZADO OU NÃO ENCONTRADO

9 – NÃO SE APLICA: paciente não apresenta

critérios p/ avaliar carga viral

ANO DE DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV: _____

USO DE ITRN (inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo/nucleotídeo*): ____

NÃO = 0

NÃO SE APLICA= 1

AZT (zidovudina) = 2

ddl (didanosina) = 4

d4T (estavudina) = 8

3TC (lamivudina) = 16

ABC (abacavir) = 32

TDF* (tenofovir) = 64

SOMA DOS CÓDIGOS = ____ ____ ____

USO DE ITRNN (inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo): ____

NÃO = 0

NÃO SE APLICA= 1

NVP (nevirapina) = 2

EFZ (efavirenz) = 4

Soma dos códigos = ____
 USO DE IP (inibidor da protease): ____ ____

NÃO = 0
 NÃO SE APLICA = 1
 APV = (amprenavir) = 2
 ATV = (atazanavir) = 4
 NFV = (nelfinavir) = 8
 RTV = (ritonavir) = 16
 IDV (indinavir) = 32
 LPV/r (Lopinavir+ ritonavir) = 64
 SQV (saquinavir) = 128

Soma dos códigos = ____ ____ ____
 USO DE IF = inibidor de fusão: ____ ____

NÃO = 0
 NÃO SE APLICA = 1
 T-20 (enfuvirtida) = 2

Soma dos códigos = ____
 Outros: ____ ____ ____

NÃO = 0
 NÃO SE APLICA = 1
 SIM = 777

ESPECIFICAR: _____

DADOS DE SAÚDE GERAL

USO DE OUTROS MEDICAMENTOS: 0 - NÃO
 1 - SIM

MEDICAMENTO 1: _____
 MEDICAMENTO 2: _____
 MEDICAMENTO 3: _____
 MEDICAMENTO 4: _____
 MEDICAMENTO 5: _____
 MEDICAMENTO 6: _____
 MEDICAMENTO 7: _____
 MEDICAMENTO 8: _____

TABAGISTA: ____ 0 – NÃO
 1 – SIM
 2 – EX-FUMANTE

NÚMERO DE CIGARROS POR DIA: ____ ____
 DURAÇÃO/ANOS: _____

TEMPO QUE PAROU DE FUMAR: ____ ____ (em anos)
 ETILISTA: ____ 0 – NÃO
 1 – SIM
 2 – EX-ETILISTA

DOSE DIÁRIA: ____ ____

TIPO DE BEBIDA: _____

DURAÇÃO/ANOS: _____

TEMPO QUE PAROU DE BEBER: ____ ____ (em anos)

USO DE DROGAS ILÍCITAS: ____

0 – NÃO
1 – SIM
2 – EX-USUÁRIO

DOENÇA DO SISTEMA MÚCULO ESQUELÉTICO (SME): ____ 0 – NÃO
1 – SIM

QUAL: ____ 1- OSTEOARTRITE
2- OSTEOPOROSE
9- OUTRA

ESPECIFICAR OUTRA DOENÇA DO SME:

DOENÇA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO (SR): ____ 0 – NÃO
1 – SIM

QUAL: ____ 1- DPOC
2- ASMA
3- TUBERCULOSE
4- PNEUMONIA
5- NEOPLASIA
9- OUTRA

ESPECIFICAR OUTRA DOENÇA DO SR:

DOENÇA HEMATOLÓGICA (DH): ____ 0 – NÃO
1 – SIM

QUAL: ____ 1- ANEMIA
2- LINFOMA/LEUCEMIA/MIELOMA
3- DISCRASIA SANGUINEA
9- OUTRA

ESPECIFICAR OUTRA DH: _____

DOENÇA METABÓLICA (DM): ____ 0 – NÃO
1 – SIM

QUAL: ____ 1- DIABETES
2- DISLIPIDEMIA
3- HIPOTIREOIDISMO
9- OUTRA

ESPECIFICAR OUTRA DM:

DOENÇA DIGESTIVA (DG): ____ 0 – NÃO
1 – SIM

QUAL: ____ 1- DRGE
2- ÚLCERA PÉPTICA
9- OUTRA

ESPECIFICAR OUTRA DG:

DOENÇA CARDIOVASCULAR (DC): ____

0 – NÃO
1 – SIM

QUAL: ____

- 1- HIPERTENSÃO ARTERIAL
- 2- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
- 3- INSUFICIÊNCIA CORONARIANA
- 4- ARRITMIA CARDÍACA
- 5- DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA
- 6- OUTRAS

ESPECIFICAR OUTRA DC: _____

DOENÇA OFTALMOLÓGICA: ____

0 – NÃO
1 – SIM

QUAL: ____

- 1- CATARATA
- 2- GLAUCOMA
- 3- DEGENERAÇÃO MACULAR
- 6- OUTRAS

ESPECIFICAR OUTRA DOF:

CIRURGIAS PRÉVIAS: ____

0 – NÃO
1 – SIM

ESPECIFICAR CIRURGIA PRÉVIA:

EXAME NEUROLÓGICO: _____

0 – NORMAL
1 – ALTERADO
88 – NÃO REALIZADO

ESPECIFICAR ALTERAÇÕES:

CEFALEIA: ____

0 – NÃO
1 – SIM

DOR RADICULAR: ____

0 – NÃO
1 – SIM

NEUROPATIA PERIFÉRICA: ____

0 – NÃO
1 – SIM

NEURALGIA DO TRIGÊMIO: ____

0 – NÃO
1 – SIM

DOR PÓS-HERPÉTICA: ____

0 – NÃO
1 – SIM

CONVULSÃO: ____

0 – NÃO

TONTURA: _____

1 – SIM
0 – NÃO
1 – SIM

AUDIOMETRIA TONAL

REALIZOU AUDIOMETRIA: _____ 0 – NÃO
1 – SIM

OD LIMIAR EM 1000 HZ: _____ dBNA LIMIAR EM 2000 HZ: _____ dBNA
OE LIMIAR EM 1000 HZ: _____ dBNA LIMIAR EM 2000 HZ: _____ dBNA

PEATE

INTENSIDADE DO PEATE: _____ dBNA

OD Latência onda I: _____ , _____ ms
OD Latência onda III: _____ , _____ ms
OD Latência onda V: _____ , _____ ms
OD interpico I-III: _____ , _____ ms
OD interpico III-V: _____ , _____ ms
OD interpico I-V : _____ , _____ ms

OE Latência onda I: _____ , _____ ms
OE Latência onda III: _____ , _____ ms
OE Latência onda V: _____ , _____ ms
OE interpico I-III: _____ , _____ ms
OE interpico III-V: _____ , _____ ms
OE interpico I-V: _____ , _____ ms

RESULTADO : ___ 0 - normalidade das latências absolutas das ondas I, III e V
1- normalidade das latências interpicos I-III, III-V e I-V
2- aumento das latências absolutas das ondas I, III e V
3- aumento das latências interpicos I-III, III-V e I-V
6- Outro

ESPECIFICAR OUTRO RESULTADO:

P300

INTENSIDADE DO P300 _____ dBNA

Latência N1: _____ , _____ ms
Latência P2: _____ , _____ ms
Latência N2: _____ , _____ ms
Latência P3b (P300): _____ , _____ ms
Amplitude N2-P300: _____

RESULTADO P300: _____

0 - normalidade das latências.
2- aumento das latências.
6- Outro

ESPECIFICAR OUTRO RESULTADO:

APÊNDICE C – ARTIGO 2**TITLE PAGE**

Title: The cognitive impairment of elderly living with HIV: the role of viral neurotoxicity

Running title: Cognitive impairment and ageing with HIV

Keywords: HIV evolution, **antiretroviral therapy, escape from immune responses, persistent infection**

Author names and affiliations:

João Luiz Cioglia Pereira Diniz¹

Unaí Tupinambás¹

Ludimila Labanca¹

Sheila Melo¹

Barbara Oliveira Souza¹

Denise Utsch-Gonçalves^{1*}

¹Tropical Medicine Post Graduate Program, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais. Av. Prof. Alfredo Balena, n° 190, sala 190, 30100130. Belo Horizonte. Minas Gerais, Brazil.

*** Corresponding author:**

Address correspondence and reprint requests to Denise Utsch Gonçalves, Tropical Medicine Post Graduation Program, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, n° 190, sala 190, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30100130, Brazil.

Telephone and fax number: + 55 31 34099767

E-mail: deniseg@medicina.ufmg.br

ABSTRACT

The ageing of people living with HIV has been associated with higher frequency of neurocognitive disorders. The auditory evoked potentials P300 evaluate cognitive function. We analyzed auditory cognition of elderly with HIV through P300. We compared 34 HIV-infected elderly undergoing regular treatment to 76 HIV-negative elderly healthy controls in relation to P300 latency and the scores of neuropsychological tests. The groups were stratified into the age subgroups: $50 \geq 59$, $60 \geq 69$ and ≥ 70 years. Each age subgroup infected by HIV was compared to the age subgroup of controls that was one level of age older. The HIV group consisted of 20(61%) men, mean age 61 ± 7 years and the controls of 24(32%) men, mean age 67 ± 4 years. Years of schooling were seven (interquartile range [IR] 4/8) in HIV group against four (IR 4/11) in controls ($p=0.044$). P300 latency was similar between genders in the groups. P300 latency was 353 ± 35 ms in HIV group and 331 ± 29 ms in controls ($p=0.006$). In within-analysis, P300 latency augmented with increasing age in HIV group ($p=0.001$) and remained stable in controls ($p=0.252$). In between-analysis, P300 latency was delayed in HIV subgroup $60 \geq 69$ as compared to controls ≥ 70 years ($p=0.033$) and delayed in HIV subgroup ≥ 70 years as compared to controls ≥ 70 years ($p<0.001$). In neuropsychological tests, HIV group presented poor performance in Nine Hole test ($p=0.029$) and correlation was found for the dominant hand with P300 delay ($p=0.043$). We concluded that even under regular treatment, HIV infection may accelerate the cognitive impairment related to ageing.

INTRODUCTION

The overall prevalence of HIV infection is stable in this decade, although the statistics have shown an increase in the absolute number of HIV-infected individuals due to the reduction in mortality allied to the improvement of the survival rate.¹ Consequently, the demographic curve of age has changed over the past ten years. The proportion of individuals living with HIV over the age of 50 increased from 13.3% in 2001 to 16% in 2010.² The largest relative increase in this population occurred among those aged 65.² The determinant factor for this demographic behavior was the introduction in 1996 of the combined antiretroviral therapy (cART).²⁻³

In Brazil, a significant increase in AIDS cases occurred in both sexes in individuals aged 60 and over.⁴ Despite the advance in treatment and control of the infection among those undergoing regular treatment, life expectancy continuously reduced about ten years less compared to uninfected people.²⁻⁵

The consequences for the brain of the long-term infection and extensive exposure to cART are still unknown. In general, after the advent of cART, the incidence of HIV-associated dementia has been reduced from 30% to 10%.⁶ Conversely, longevity predisposes to higher frequency of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND).^{2,5-6} In the USA, about 50% of individuals with HIV demonstrate performance in neuropsychological tests that is below expectations in terms of age, education and ethnicity when compared to the pattern of uninfected individuals of the same age group.⁶⁻⁸

The HIV infection seems to accelerate the cognitive alterations associated with ageing and to predispose to HAND even under regular cART.⁷⁻¹² HAND causes cognitive, motor, behavioral abnormalities and the degree in which ageing can change performance in neuropsychological tests is not uniform.⁶ In addition, the coexisting morbidities are common in this population and can independently cause impact to the neuropsychological performance.⁷ The current diagnosis of HAND has been based on clinical criteria, exclusion of other causes of dementia and neuropsychological tests.¹³⁻¹⁴

The electrophysiological tests have been studied for the diagnosis of HAND and auditory evoked potential P300 is accurate, noninvasive, safe, easy to perform, not expensive and clinically reliable for early diagnosis of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.¹⁵⁻²⁰

P300 is an electrophysiological potential generated by the recognition of auditory stimuli.¹⁸⁻²⁰ It represents the cortical activity involving skills of discrimination, integration and attention, being an indicator of the cortical processing speed.²⁰ Therefore, P300 is an endogenous potential that reflects the cognitive skills.¹⁸ There are the components N100, P200 and N200 preceding the P300 wave.¹⁹ The early components N100 and P200 reflect the sensorial processing and are of low value for diagnosing or monitoring cognitive impairment; N200 and P300

reflect cognitive processing, but P300 is more useful than N200 for diagnosing and monitoring cognitive deficit.²⁰ P300 starts in several areas of the cortex, mainly in the temporoparietal area.¹⁸⁻²⁰

People living with HIV have a decline of mental skills that may be related to ageing, comorbidities, viral neurotoxicity and cART.²²⁻²⁴ The change in P300 has been shown to be the earliest sign in the process of cognitive loss.²⁵⁻²⁸ The present study aimed at analyzing P300 in the elderly with HIV comparing the results to the neuropsychological tests.

MATERIAL AND METHODS

The group of elderly people infected with HIV consisted of patients aged 50 years or more followed at the referral center for infectious and parasitic diseases of Minas Gerais state (Southeast Brazil). The geriatric age for this population starts ten years earlier when compared to that of uninfected people (60 years) due to the senility effect caused by HIV infection.^{2,5,7} The group of individuals not infected with HIV (controls) consisted of healthy people followed at the referral center for geriatrics of Minas Gerais state that takes part in a multidimensional evaluation program for elderly people. The individuals from both groups received the invitation to participate in this study during the period of March to November 2013 when they attended the scheduled medical consultation in each referral center. The inclusion of participants in each group followed the schedule of programmed consultation in each service so that the gender in each group was not controlled.²⁹⁻³¹ The exclusion criteria were severe or profound hearing loss, use of psychoactive drugs, psychiatric and/or neurological diseases. Depression was excluded using the geriatric depression scale of 30 items considering the cut-off of 10/11.³² In HIV group, the regular use of medication with adherence to follow-up was the inclusion criterion. Moreover, the variables CD4⁺ cells and years of infection were considered to guarantee the control of HIV infection. In the control group, the negative test for HIV was the inclusion criterion. The participants received the orientation to sleep at least six hours in the night before the tests since sleep deprivation is associated with alteration in P300 latency and amplitude.³³ No-one received monetary compensation for their participation. The selected participants underwent clinical and neurological exams and were submitted to neuropsychological tests to evaluate specific skills: Raven Colored Matrices (general intelligence), Rey Auditory Verbal Learning Test (verbal memory and learning), Five Digits Test (processing speed), Nine Hole Test (motor ability, speed and attention), Frontal Assessment Battery (concept formation, abstraction, mental flexibility, motor programming, inhibitory control and autonomy).

The auditory evoked potential - P300

The exam was conducted in an electrical and acoustic isolated environment with the individual in seated position. The position of the electrodes was the frontal, vertex and parietal midline in relation to the bi-auricular reference using the auditory oddball paradigm.^{18-19,34} The stimulus was the tone burst, using the frequencies of 1000 Hz as the frequent stimulus and 2000 Hz as the rare stimulus (MASBE model Contronic®, Brazil). The auditory intensity was 90 dB hearing level. The protocol was 300 stimuli delivered every 1 second, being 20% at 2000 Hz (stimuli rarely identified by the subject) and 80% at 1000 Hz. The individual identified and counted silently the rare stimuli. The sign of the electroencephalogram was augmented 50.000 times. The examiners measured the latency of waves N100, P200, N200 and P300 and the amplitude of the complex N200-P300. Two independent examiners performed the measurements of the latencies and amplitudes.

After the rare stimulus, N100 was the highest negative peak between 75-150 ms, P200 followed as the highest positive peak between 150-270 ms and N200 followed as the highest negative peak between 150-350 ms; P300 occurred as the highest positive peak between 250-500 ms preceded by N100, P200 and N200.^{18-19,34} The amplitudes were calculated using the subtraction of the measure of the peaks of the waves N200 and P300.

Parameters

Delayed P300 latency defined the auditory processing disorder (dependent variable). Independent variable was the presence of HIV infection. The latency of P300 was compared within-groups, between-groups and also with the scores of the neuropsychological test, that was measured by the time spent to finish the task. The comparative analysis considered the stratification of age groups in 50-59 years (G1), 60-69 years (G2) and 70 years or above (G3).

Statistical analysis

The database was built in Epidata®. We conducted the analysis in the free software R version 3.0.3. The descriptive analysis classified the variables of central tendency and defined variability. We used the Shapiro-Wilks test to assess the distribution of the continuous variables. Normally distributed variables were reported as mean \pm standart deviation (SD) and compared with analysis of variance (ANOVA). Data that were not normally distributed were reported as median with interquartile range (IR) and compared with Mann Whitney test.

Categorical variables were reported as number and percentage and compared with chi-square test. The significance level was 5% and 95% confidence intervals (CI) were built.

Ethical aspects

Approval was obtained by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais, number 0733.0.203.000-12. All participants gave voluntary written consent and declared they were aware of the

procedures and their freedom to participate. All the procedures have been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

RESULTS

During the study, 120 elderly people infected with HIV received the invitation to participate, of whom 86 were excluded because of either refusing to participate or fulfilling the exclusion criteria. Therefore, 34 elderly people in regular use of HAART were the selected population of the HIV group. For the group of elderly people without HIV (controls), 90 received the invitation to participate, of whom 80 accepted and they were tested HIV negative.

Table 1 shows the demographic variables considered in the study. In the HIV group, mean time of diagnosis was 13 ± 6 years, mean CD4⁺ cells was 628 ± 238 , mean CD4⁺ nadir was 282 ± 156 . Correlation was not observed between P300 latency and time of diagnosis ($p=0.538$), CD4⁺ cells ($p=0.575$) and CD4⁺ nadir ($p=0.327$). Viral load was undetectable for all the participants.

The evoked potentials related to events

P300 was similar between genders; it was delayed in HIV group ($p=0.006$). Analysis of variance compared the P300 latency according to age groups (table 2).

The latencies of N100 ($p=0.262$), P200 ($p=0.419$) and N200 ($p=0.753$), N200 and amplitude N200-P300 ($p=0.784$) were similar between-groups.

Neuropsychological tests and P300

Among the participants, 10 from the control group and two from the HIV group did not finish the battery of neuropsychological tests and so they were not considered in the forward analysis. Table 3 shows the results.

Among the neuropsychological tests, Nine Hole was the test altered in the HIV group and its scores were then correlated to P300 latency (Figure 1).

DISCUSSION

The P300 alteration in the HIV-infected people was found here and had already been previously reported.³⁵⁻³⁸ In our study, older controls were compared to the group of people living with HIV younger, properly treated, and with undetectable viral load. The compared groups were different in the proportion of gender, since they represented the demographic characteristic of the elderly in each population. Among those living with HIV, men predominate and among the healthy elderly, women predominate. In this study and according to literature, P300 was similar between genders (Table 2).²⁹⁻³¹

The P300 latency increases with ageing.^{29,31} The value of P300 latency in individuals between 45 and 79 years of age can vary between 331.71ms and 407.50 ms and it has been observed an increase of 1.8 ms to 2.85 ms per year of age.^{29,31} In this study, the average P300 latency in both groups was within the normal range, however, it should be noted that despite the relative younger age of HIV group compared to controls, the mean latency of P300 in the infected group was delayed in the age group of $60 \geq 69$ years and ≥ 70 years (Table 2). The analysis by age subgroup showed the effect of ageing in case of HIV infection (Table 2). P300 latency reflects the degree of cognitive decline during the process of dementia.³⁹

The latencies of N100, P200 and N200 were similar between groups. Chao et al. (2004) analyzed 15 HIV-infected individuals, mean age 44 years, and agreed that the P300 wave is the main target of alteration in this population.³⁵ Longitudinal comparative study of patients with Alzheimer's disease did not show alteration in the latencies of N100, P200 and N200, which indicates that the patients are able to keep intact the start of the sensory processing.¹⁶

The years of schooling can interfere in P300.⁷ The higher the level of education, the abler is the person to perform the task that generates P300 wave.¹⁸⁻²⁰ Valcour et al. evaluated the number of years of schooling in a cohort of people ageing with HIV and pointed out to the fact that maybe the ageing did not influence the performance in neuropsychological tests when the analysis considers seronegative controls consisting in individuals from similar socioeconomic backgrounds.⁴¹ Besides, the comorbid illnesses can also modulate frequency of cognitive disorders in the elderly living with HIV.^{7,12,40} Prolonged exposure to cART augments the comorbidities such as dyslipidemia, coronary artery disease, diabetes mellitus, all known risk factors for dementia.¹³⁻¹⁴ In the current study, although the participants of HIV group had more years of schooling and were younger comparatively to controls (Table 1), P300 latency was worse in HIV group (Table 2). This data gives support to the theory of progressive neurotoxicity in central nervous system (CNS) related to HIV ageing even under regular cART and adequate viral control.^{35,41} A chronic form of CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome (CNS-IRIS) may occur.^{41,42} The occurrence of CNS-IRIS in the absence of opportunistic infections could be due to an exaggerated immune response to HIV, autoantigens, poor CNS antiretroviral drug distribution or even a drug-induced neurotoxicity.⁴³⁻⁴⁶

Antiretroviral regimens with good CNS penetration are presumably more effective in controlling viral replication than regimens with poorer penetration.⁴⁵ Even under undetectable viral load in the peripheral blood, the viral replication may persist in the CNS.³⁵ Interestingly, it was already shown that cART with good CNS penetration may be associated with poorer neurocognitive performance in neuropsychological tests.⁴³

The cognitive effects of HIV on the CNS involves alteration in attention, working memory, speed of information processing, learning efficiency, executive function, abstraction, whose pattern of alterations is consistent with involvement of subcortical or frontostriatal brain systems.^{10,47} The neuropsychological tests that include multiple domains are sensitive to detect cognitive impairment related to HIV infection.¹² However, they are not able to determine HAND or light motor cognitive disorder.¹⁰ In this study, comparing to controls, the elderly living with HIV took longer to execute Nine Hole test, which is dependent on motor skills, and P300 delay correlated with longer time for executing the task (Table 3). Possibly, this finding may be an indication of early cognitive impairment. The subcortical dementia associated with HIV causes changes in motor skills at an early stage of the disease.^{5,6} The brain damage caused by HIV occurs frequently at the temporoparietal junction, including posterior hippocampus, posterior temporal plane, superior temporal sulcus, anterior and medial temporal lobe and injuries in these areas alters P300.⁴⁸

The poor correlation of P300 to Nine Hole test in HIV group cannot be explained only by the ageing effect, since this population was younger than the controls (Table 1). Interestingly, the association of the performance in neuropsychological tests, P300 and ageing is not straightforward.⁴⁹⁻⁵¹ Neuropsychological tests engage different structures or functions comparing to P300, reinforcing the concept of a multiplicative variant of resources to the additive model of cognition. In fact, ageing and HIV neurotoxicity might have additive factors in the expression of cognitive decline.

CONCLUSION

Ageing with HIV was shown to be associated to progressive and worse decline in cognition when compared to the healthy elderly, which cannot be explained exclusively by the ageing effect or educational status.

ACKNOWLEDGMENTS

This work received Grant for the students of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and of the Foundation to support the research of the state of Minas Gerais (FAPEMIG).

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- 1- Lo S, Horton R: AIDS and global health: the path to sustainable development. *Lancet* 2015; 386:106-108.

- 2- Centers for Disease Control and Prevention: HIV Surveillance Report, 2011; vol 23. <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/>. Published February 2013. Accessed April 10, 2015.
- 3- Erlandson KM, Schrack JA, Jankowski CM: Functional impairment, disability, and frailty in adults ageing with HIV-infection. *Curr HIV/AIDS* 2014;11(3):279-290.
- 4- Brazil. Ministry of Health - Health Surveillance Secretariat - STD, AIDS and Viral Hepatitis Department: AIDS Epidemiological Bulletin 2010 - Year VII - July to December 2009/January to June 2010. <http://www.aids.gov.br/en/pagina/epidemiological-bulletin>. Accessed March 20, 2015.
- 5- Gannon P, Khan MZ, Kolson DL: Current understanding of HIV-associated neurocognitive disorders pathogenesis. *Curr Opin Neurol* 2011; 24:275-283.
- 6- Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, Ances B: Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011;8:54-61.
- 7- Tedaldi E, Minniti N, Fischer T: HIV-Associated neurocognitive disorders: the relationship of HIV infection with physical and social comorbidities. *Biomed Res Int* 2015;2015:641913.
- 8- Becker JT, Lopez OL, Dew MA, Aizenstein HJ: Prevalence of cognitive disorders differs as a function of age in HIV virus infection. *AIDS*. 2004;18 Suppl 1:11-18.
- 9- Kaul M: HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol* 2004;22:315-320.
- 10- Heaton RK, Grant I, Butters N et al: The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc* 1995; 1(3):231-251.
- 11- McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H et al: Dementia in AIDS patients: Incidence and risk factors. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1993; 43(11):2245-2252.
- 12- Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B et al: Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii ageing with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004; 63(5):822-827.
- 13- Antinori A, Arendt G, Becker JT et al: Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789-1799.
- 14- Clifford DB, Ances BM: HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND). *Lancet Infect Dis* 2013;13(11): 976-986.
- 15- Bonanni L, Franciotti R, Onofrij V et al: Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD). *Neurophysiol Clin* 2010; 40:255-265.

- 16- Lai CL, Lin RT, Liou LM, Liu CK: The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophys* 2010; 121:194-199.
- 17- Katada E, Sato K, Ojika K, Ueda R: Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease, *Curr Alzheimer Res* 2004; 1:63-69.
- 18- Amin HU, Malik AS, Kamel N, Chooi WT, Hussain M: P300 correlates with learning & memory abilities and fluid intelligence. *J Neuroeng Rehabil* 2015; 12:87.
- 19- Polich J, Herbst, KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Intern J Psychophys* 2000;38:3-19.
- 20- Gironell A, García-Sánchez C, Estévez-González A, Boltes A, Kulisevsky J: Usefulness of P300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22:279-284.
- 21- Katayama J, Polich J: Stimulus context determines P3a e P3b. *Psychophysiology* 1998, 35(1):23-33.
- 22- Ollo C, Johnson R, Grafman J: Signs of cognitive change in HIV disease: an event-related brain potential study. *Neurology* 1991; 41:209-215.
- 23- Schroeder MM, Handelsman L, Torres L et al: Early and late cognitive event-related potentials mark stages of HIV-1 infection in the drug-user risk group. *Biol Psychiat* 1994;35:54-69.
- 24- Cysique L, Vaida F, Letendre S et al: Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating. [Neurology](#) 2009; 73:342-348.
- 25- Birchall M, Wight R, French P, Cockbain Z, Smith S: Auditory function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1992;17(2):117-121.
- 26- Nielsen-Bohlman L, Fein G, Boyle D, Ezekiel F: N400 event-related potential reduction indexes: early central nervous system impairment in HIV. *J NeuroAIDS* 2002;2(3):51-65.
- 27- Bankaitis AE, Keith RW: Audiological changes in associated with HIV infection. *Ear Nose Throat J* 1995;74(5):353-359.
- 28- Farnarier G, Somma-Mauvais H: Multimodal evoked potentials in HIV infected patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1990;41:355-369.
- 29- Goodin D, Squires K, Henderson B, Starr A: Age-related variation in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44:447-458.
- 30- Pfefferbaum A, Ford J, Roth W, Hopkins W, Kopell B: Event-related potential changes in healthy aged females. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;46:81-86.
- 31- Brown W, Marsh J, La Rue A: Exponential electrophysiological ageing: P300 latency. *Eletroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:277-285.

- 32- Castelo MS, Coelho-Filho JM, Carvalho AF et al: Validity of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) among primary care patients. *Int Psychogeriatr* 2010;22(1):109-113.
- 33- Danos P, Kasper S, Scholl HP et al: Clinical response to sleep deprivation and auditory-evoked potentials – preliminary results. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:70-71
- 34- Stenklev NC, Laukli E: Cortical Cognitive Potentials in Elderly Persons. *J Am Acad Audiol* 2004;15:401-413.
- 35- Chao LL, Lindgren JA, Flenniken DL, Weiner MW: ERP evidence of impaired central nervous system function in virally suppressed HIV patients on antiretroviral therapy. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1583-1591.
- 36- Polich J, Ilan A, Poceta JS, Mitler MM, Darko DF: Neuroelectric assessment of HIV: EEG, ERP, and viral load. *Int J Psychophysiol* 2000;38:97-108.
- 37- Ollo C, Johnson R Jr, Grafman J: Signs of cognitive change in HIV disease: an event-related brain potential study. *Neurology* 1991;41(2):209-215.
- 38- Schroeder MM, L Handelsman, L Torres et al: Early and late cognitive event-related potentials mark stages of HIV-1 infection in the drug-user risk group. *Biol Psychiatry* 1994;35:54-69.
- 39- Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE: P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;63(2):138-144.
- 40- Valcour V, Paul, R, Neuhaus J, Shikuma C: The effects of age and HIV on neuropsychological performance. *J Intern Neuropsych Soc* 2011;17:190-195.
- 41- Johnson TP, Nath A: New Insights into immune reconstitution inflammatory syndrome of the central nervous system. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9(6): 572-578.
- 42- Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A: Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol* 2012;10(2): 150–156.
- 43- Marra CM, Zhao Y, Clifford DB et al: Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009;23:1359-1366.
- 44- Nightingale S, Winsto A, Letendre S et al: Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol* 2014;13(11): 1139-1151.
- 45- Etherton MR1, Lyons JL, Ard KL: HIV-associated neurocognitive disorders and antiretroviral therapy: current concepts and controversies. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17(6):485.
- 46- Deeks SG: Immune dysfunction, inflammation, and accelerated ageing in patients on antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2009;17:118-123.
- 47- Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N et al: The International HIV Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367-1374.

- 48- Verleger R, Heide W, Butt C, Kompf D: Reduction of P3b potentials in patients with temporo-parietal lesions. *Brain Res Cogn Brain Res*1994;2(2):103-116.
- 49- Walhovd KB, Fjell AM: The relationship between P3 and neuropsychological function in an adult life span sample. *Biol Psychol* 62(1):65-87.
- 50- Fein G, Turetsky B: P300 latency variability in normal elderly: effects of paradigm and measurement technique. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72:384-394.
- Ciccarelli N, Fabbiani M, Baldonero et al: Effect of ageing and human immunodeficiency virus infection on cognitive abilities. *J Am Geriatr Soc* 201;60

Table 1 - Demographic data of 34 elderly people with HIV and 76 elderly people without HIV (controls).

Variable a	HIV group (n=34)		Controls (n=76)		p-value
Gender, Male	20 (61)		24 (32)		0.005
Education, years	7 [4/11]		4 [4/8]		0.044
Hours of sleep	7 [6/8]		6 [5/8]		0.172
Age, years	60.7±7.1		66.8±3.8		<0.001
HIV Subgroups (n) b					
Age, years	G1-pos (17)	G2-pos (10)	G3-pos (7)	G2-neg (52)	G3-neg (n=24)
	55.0±2.9	62.6±2.3	71.9±1.6	65.0±2.4	71.8±1.7

a Data are expressed as mean value ± SD; median [interquartile range], or absolute numbers (percentage)
 b G1=50≥59 years; G2=60≥69 years; G3 ≥70 years; pos=positive; neg=negative

Table 2 - Comparison of P300 latency in the group with HIV (n=34) and without HIV (n=76) according to gender and age subgroups.

P300 Latency (ms)^a						
Comparisons	Gender (n)					p-value
	Male (44)		Female (66)			
Mean ± SD ^b						
HIV	355.74±21.84 (20)		342.53±35.55 (14)			0.338
Controls	332.23±23.43 (24)		330.91±15.01(52)			0.873
HIV status (n)						
	Positive (34)			Negative (76)		
	353.64±35.15		331.33±29.53			0.006
Subgroups^c						
	G1-pos	G2-pos	G3-pos	G2-neg	G3-neg	
Within-groups Analysis^d						
HIV	339.43±26.95	355.19±13,71	382.97±17.66	-	-	0.001
Controls	-	-	-	332.06±29.93	340.32±18,57	0.252
Between-groups Analysis^e						
G1-pos X	339.43±26.95	-	-	332.06±29.93	-	0.356
G2-neg						
G2-pos X	-	355.19±13,71	-	-	340.32±18,57	0.033
G3-neg						
G2-pos X	-	355.19±13,71	-	332.06±29.93	-	0.020
G2-neg						
G3-pos X	-	-	382.97±17.66	-	340.32±18,57	<0.001
G3-neg						

Millisecond

^b Standard deviation

^c G1=50≥59 years, G2=60≥69 years and G3≥70 years.

^d P300 latency augmented with the increasing of age in HIV group (p=0.001) and remained stable in the controls.

^e P300 latency was delayed in HIV group = 60≥69 years compared to controls ≥ 70 years and also delayed in HIV group ≥70 years compared to controls ≥70 years.

Table 3 - Comparative analysis of the neuropsychological tests of the group with HIV (n=32) and without HIV (n=66).

Neuropsychological testing	HIV status	Mean (SD)	<i>p-value*</i>
Raven Colored Matrices	Negative	21.51 (6.22)	0.329
	Positive	22.88 (7.21)	
Rey Auditory Verbal Learning	Negative	40.18 (8.41)	0.385
	Positive	38.42 (11.35)	
Five digits	Negative	89.37 (37.17)	0.677
	Positive	84.95 (52.64)	
Nine Hole (dominant hand)	Negative	21.22 (2.75)	0.007
	Positive	23.42 (5.01)	
Nine Hole (non-dominant hand)	Negative	22.09 (3.17)	0.029
	Positive	23.86 (4.41)	
Frontal Assessment Battery	Negative	15.15 (2.18)	0.554
	Positive	15.47 (2.82)	

The

Nine Hole test evaluates attention and HIV group executed this test worse than control group using either the dominant hand or the non-dominant hand.

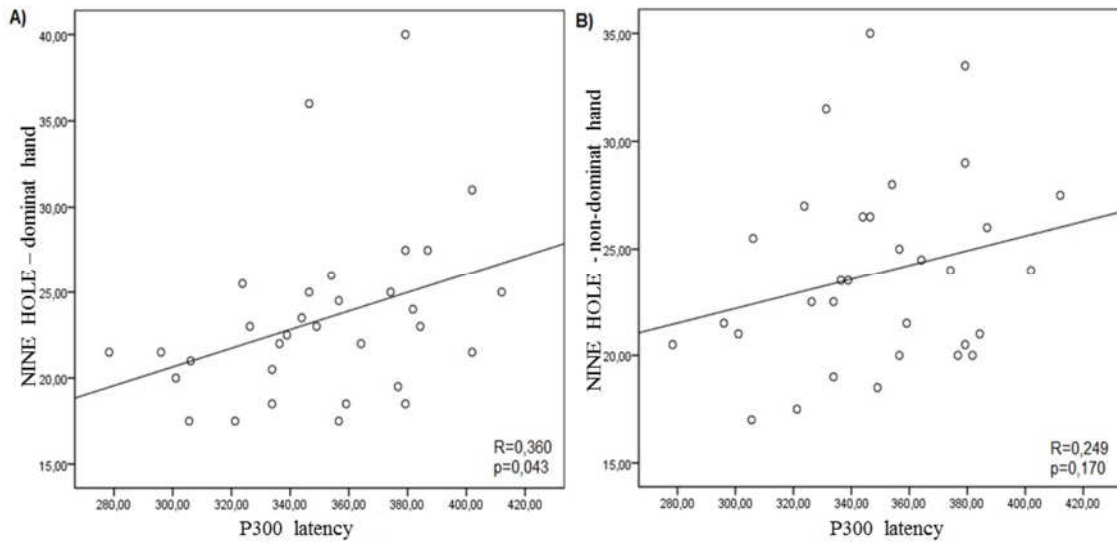


Figure 1 - Correlation of P300 latency (ms) and the scores (minutes) of Nine Hole test conducted with dominant hand (A) and non-dominant hand (B) in 32 elderly people living with HIV. 47x24mm (600 x 600 DPI)

ANEXO A
APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0733.0.203.000-12

Interessado(a): Profa. Denise Utsch Gonçalves
Departamento de Oftalmologia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 23 de abril de 2012, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação do processamento auditivo central – P300 em idosos infectados pelo HIV" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO JOÃO LUIZ CIOGLIA PEREIRA DINIZ

Realizou-se, no dia 18 de fevereiro de 2016, às 09:00 horas, Sala 150 - 1º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 138ª defesa de tese, intitulada "*Potencial Evocado Auditivo P300 na avaliação cognitiva de idosos vivendo com HIV/AIDS*", apresentada por JOÃO LUIZ CIOGLIA PEREIRA DINIZ, número de registro 2012656905, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Denise Utsch Gonçalves - Orientador (UFMG), Prof. Unai Tupinambas (UFMG), Profa. Liliane Desgualdo Pereira (UNIFESP), Prof. Alexandre Sampaio Moura (UNIFENAS), Profa. Marise Oliveira Fonseca (UFMG), Prof. Paulo Caramelli (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 18 de fevereiro de 2016.


Profa. Denise Utsch Gonçalves


Prof. Unai Tupinambas


Profa. Liliane Desgualdo Pereira


Prof. Alexandre Sampaio Moura


Profa. Marise Oliveira Fonseca


Prof. Paulo Caramelli