

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ANDRÊZA BATISTA CHELONI VIEIRA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE LONGA
LATÊNCIA (P300) NA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

BELO HORIZONTE

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ANDRÊZA BATISTA CHELONI VIEIRA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE LONGA
LATÊNCIA (P300) NA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Orientadora: Professora Doutora Denise Utsch Gonçalves

Co-orientadores: Professor Jorge Andrade Pinto e Professora Sirley Alves da Silva Carvalho

BELO HORIZONTE

2012

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA
E MEDICINA TROPICAL**

Reitor: **Prof. Clélio Campolina Diniz**

Vice-Reitora: **Profa. Rocksane de Carvalho Norton**

Pró-Reitor de Pós-Graduação: **Prof. Ricardo Santiago Gomez**

Pró-Reitor de Pesquisa: **Prof. Renato de Lima dos Santos**

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Francisco José Penna**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha**

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: **Profa. Teresa Cristina de Abreu
Ferrari**

Chefe do Departamento de Clínica Médica: **Profa. Anelise Impelziere Nogueira**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e
Medicina Tropical: **Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.**

Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical: **Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e
Medicina Tropical:

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Jr

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Antônio Vaz de Macedo – Representante Discente

À minha mãe, por me ensinar a trabalhar e a ter fé.

AGRADECIMENTOS

À professora e querida mestre, Denise Utsch Gonçalves, pela confiança, pelo investimento, carinho, respeito, pela paciência ao longo do meu lento e contínuo processo de formação em pesquisa (desde a graduação!) e pela referência de ser humano e profissional da ciência, meu mais verdadeiro agradecimento!

Aos meus queridos Co-orientadores, Dra. Sirley Alves da Silva Carvalho e Dr. Jorge Andrade Pinto, pela disponibilidade e apoio fundamentais.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, nas pessoas dos seus funcionários e professores, especialmente ao Professor Manoel Otávio da Costa Rocha, pela oportunidade de me tornar uma pessoa e um profissional melhor, mais humano.

As alunas de iniciação científica e hoje minhas colegas de profissão: Simone Lourenço, Ana Paula Rocha, Cibele Henrique Martins e Vanessa Pontes, pela dedicação, interesse e motivação.

À querida colega Vanessa Mariz, pelo companheirismo e ao Renato, pelas análises estatísticas tão prontamente realizadas.

À eterna professora, Luciana Macedo de Resende, pelo carinho e fundamental importância na elaboração do projeto e no decorrer da tese.

Aos funcionários da Secretaria do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina, pela atenção.

Aos diretores e supervisores do Instituto de Educação do Estado de Minas Gerais, por ajudar na formação do grupo controle com tanta dedicação e prontidão.

Aos funcionários do Ambulatório de Otorrinolaringologia e aos seus seguranças, pela cordialidade com que me receberam e respeitaram.

A minha família, ao Pedro e aos amigos, pelo incentivo incondicional e pela certeza do afeto.

RESUMO

Introdução: O HIV pode causar, na população pediátrica, aumento do risco de doenças do sistema nervoso central relacionadas à alteração da cognição. No adulto, tais alterações podem acontecer independentemente do tratamento com antirretrovirais; na criança infectada, essa questão não foi ainda estudada. **Objetivo:** Avaliar o processamento cognitivo das informações auditivas de crianças infectadas pelo HIV e tratadas com HAART. **Métodos:** Estudo caso-controle com 92 crianças de 8 a 13 anos, sendo 40 com infecção vertical pelo HIV (grupo estudo) e 52 não infectados (grupo controle), pareados por sexo e idade. No grupo de estudo, incluíram-se pacientes acompanhados no Centro de Tratamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG e, no grupo controle, crianças não infectadas pelo HIV, saudáveis, com bom rendimento escolar, regulares em escola pública (Instituto de Educação de Belo Horizonte). Todos os participantes foram submetidos à entrevista clínica sistematizada, audiometria tonal limiar, imitanciometria e potencial evocado auditivo de longa latência (P300). O prontuário médico foi revisto quanto ao esquema anti-retroviral utilizado, contagem de linfócito CD4+ e carga viral. Considerou-se: 1) carga viral: menor que 50, entre 50 e 10.000 e maior que 10.000 cópias; 2) CD4 + entre 200-500 células e maior que 500 células. **Resultados:** Todos os participantes incluídos apresentaram audiometria tonal e imitanciometria normais. A onda P300 foi observada em todas as crianças testadas e o aumento da latência se associou com carga viral acima de 10.000 cópias ($P=0,00$). Na análise estratificada por faixa etária, a associação com maior latência do P300 foi observada no grupo de crianças maiores de 10 anos de idade com carga viral acima de 10 mil cópias ($P= 0,06$), com contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 500 células ($P=0,02$) e classificação B do CDC (1994) ($P=0,03$). Nenhuma classe e/ou esquema antirretroviral se associou à alteração do P300. **Conclusões:** As crianças infectadas pelo HIV com aumento da carga viral, com contagem de CD4+ menor que 500 células ou classificação B do CDC (1994) merecem investigação de suas habilidades cognitivas relacionadas à audição. O controle imunológico inadequado da infecção pelo HIV em pediatria parece ter consequências deletérias para a cognição, independentemente do tratamento regular com os antirretrovirais. Propõe-se que crianças infectadas pelo HIV com rendimento escolar insatisfatório sejam triadas quando ao processamento auditivo central. Os resultados se alterados embasam terapias de estimulação, com resposta clínica satisfatória, principalmente quando realizadas ainda na infância. O impacto na educação pública poderia ser obtido a um baixo custo com a capacitação de profissionais fonoaudiólogos da rede pública com atuação interdisciplinar. No caso do adulto infectado pelo HIV, a avaliação objetiva da cognição através do P300 pode, juntamente aos critérios laboratoriais, ter valor na decisão sobre o início de tratamento.

Palavras-chave: doenças auditivas centrais, infecções por HIV, potencial evocado P300, terapia antirretroviral de alta atividade

ABSTRACT

Introduction: The HIV may cause, in pediatric population, an increase in the risk of Central Nervous System conditions related to alteration in cognition. In adults, such alterations may happen regardless the treatment with antiretroviral drugs; in infected children, this matter hasn't yet been assessed. **Objective:** Evaluate the cognitive processing of auditory information in children infected by the HIV and treated with HAART. **Methods:** A case-control study with 92 children from 8 through 9 years of age, 40 of whom being vertically infected by the HIV (study group) and 52 not infected, paired by gender and age. In the study group, patients assisted by Centro de Tratamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG (Center of Treatment and Reference in Infectious and Parasitary Diseases of the Hospital das Clínicas of UFMG), in the control group, healthy children, not infected by the HIV, with good school performance, attending public education (Instituto de Educação de Belo Horizonte). All participants were subjected to thorough clinical interviews, tonal threshold audiometric, imitanciometrics and long latency auditory evoking potential (P300). Medical records were reviewed regarding the antiretroviral scheme used, lymphocyte count CD4+ and viral load. The following were considered: 1) viral load: lower than 50, between 50 and 10,000 and higher than 10,000. copies; 2) CD4 + between 200-500 cells and higher than 500 cells. **Results:** All the participants included present normal tonal audiometric and imitanciometric evaluations. The P300 wave was observed in all tested children and the increase in latency was associated with a viral load superior to 10,000 copies ($P=0.00$). In the analysis divided in age groups, the association with a higher latency in P300 was observed in the group of children older than 10 with viral load higher than 10,000 copies ($P= 0.06$), the lymphocyte count CD4+ lower than 500 cells ($P=0.02$) and B classification of CDC (1994) ($P=0.03$). No class and/or retroviral scheme was associated to the alteration in the P300. **Conclusions:** The HIV infected children with an increase of viral load, CD4+ count lower than 500 cells or B classification of the CDC (1994) are entitled to having their cognitive abilities related to hearing being assessed. The inappropriate immunological control of HIV infection in pediatrics seems to have negative consequences for cognition, regardless of the regular treatment with antiretroviral drugs. A proper screening of the central auditory processing is indicated for HIV infected children with poor school performance. The results, if altered, encourage stimulation therapies, with satisfactory clinical response, especially when done still in childhood. The impact in public education could be obtained at low cost with the training of professional speech therapists of the public system with interdisciplinary intervention. In case of adults infected with the HIV, the objective evaluation of cognition through the P300 along with laboratory criteria may have relevant weight in the decision about the beginning of treatment.

KEYWORDS: Auditory Diseases Central, HIV Infections, Event-Related Potentials P300, Antiretroviral Therapy Highly Active

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

3TC – Lamivudina

AAN – *American Academy of Neurology*

ABC – Abacavir

AIDS – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida

ALT – Alanina aminotransferase

APV – Amprenavir

ASHA – *Speech-Language Association*

AST – Aspartato aminotransferase

ATV – Atazanavir

AZT – Zidovudina

CDC – *Centers for Diseases Control and Prevention*

COEP-UFMG – Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

CTR-DIP/UFMG-PBH - Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infeciosas e Parasitárias/ Universidade Federal de Minas Gerais e Prefeitura Municipal de Belo Horizonte

d4T – Estavudina

DAH – Demência associada ao HIV

dBNA– Decibel/ decibéis nível de audição

ddl – Didanosina

DNA - ácido desoxirribonucleico, em inglês *deoxyribonucleic acid*

EFZ – Efavirenz

HAART - Terapia antirretroviral altamente ativa (em inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy*)

HAND - desordens neurocognitivas associadas ao HIV (em inglês *HIV associated neurocognitive disorder*)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana (em inglês, *Human immunodeficiency vírus*)

Hz – Hertz

IAPAC – *International Association of Physicians in AIDS Care*

IC – Intervalo de confiança

IDV – Indinavir

IF – Inibidor de fusão

IP – Inibidores da protease

ITRN – Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos

ITRNN – Inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo

LILACS – Literatura Latino Americana de Ciências da Saúde

LPV/r – Lopinavir + ritonavir

MEDLINE – *Medical Literature, Analysis and Retrieval System on line*

mmH₂O - Milímetros de água

ms – Milissegundos

N – Componentes negativos

N100/N1 – Potencial evocado auditivo de longa latência exógeno N100 ou N1

N200/N2 – Potencial evocado auditivo de longa latência endógeno N200 ou N2

NA – Nível de audição

NFV – Nelfinavir

NVP – Nevirapina

OR – *odds ratio*

P – Componentes positivos

P - Probabilidade de significância

P200/P2 – Potencial evocado auditivo de longa latência exógeno P200 ou P2

P300 – Potencial evocado auditivo de longa latência endógeno P300

RAL – Raltegravir

RTV – Ritonavir

SNC – Sistema Nervoso Central

SQV – Saquinavir

T-20 – Enfuvirtida

TVF – Tenofovir

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

μV – Microvolts

Ω – Ohms

K Ω – quilohms

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
FIGURA 1 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo condutivo.....	16
FIGURA 2 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo neurossensorial.....	17
FIGURA 3 – Audiograma demonstrando perda auditiva do tipo misto	17
FIGURA 4 – Desenho esquemático dos possíveis tipos de timpanogramas.....	19
FIGURA 5 – Derivação de eletrodos para potencial evocado auditivo.....	22
FIGURA 6 – Potencial evocado auditivo de curta latência e sítios geradores.	23
FIGURA 7 – Exemplo da marcação correta da onda P300.....	27
FIGURA 8 – Fluxograma do estudo.....	37
FIGURA 9 – Exemplo do critério de marcação da onda P300 utilizada neste estudo. Exame normal.....	42

LISTA DE TABELAS

		Página
TABELA 1 –	Distribuição comparativa do gênero em relação a faixa etária de 40 crianças com infecção pelo HIV e 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	
TABELA 2 –	Distribuição frequencial dos 22 esquemas antirretrovirais utilizados por 40 crianças infectadas pelo HIV atendidas no CRT-DIP/UFMG. Belo Horizonte, 2008-2011.	45
TABELA 3 –	Distribuição por frequência da classificação clínica da infecção pelo HIV (CDC,1994) de 40 crianças infectadas atendidas no CRT-DIP/UFMG. Belo Horizonte, 2008-2011.....	46
TABELA 4 –	Descrição da frequência de uso dos inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo/nucleotídeo por 33 crianças infectadas pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.....	46
TABELA 5 –	Distribuição da contagem de linfócitos T CD4+ das 40 crianças infectadas pelo HIV tratadas com antirretrovirais. Belo Horizonte, CRT-DIP, 2008-2011.....	47
TABELA 6 –	Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por carga viral em relação ao P300 de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	49
TABELA 7 –	Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por carga viral em relação a 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	51
TABELA 8 –	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 33 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por carga viral menor que 50 cópias (27) e acima de 10.000 cópias (6) em relação á 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	53

TABELA 9–	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 33 crianças infectadas pelo HIV estratificadas por faixa etária e por carga viral menor de 50 (27 crianças) e maior que 10.000 cópias (6 crianças) em relação ao P300 de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	54
TABELA 10 –	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 40 crianças com infecção pelo HIV em relação á carga viral abaixo de 50 cópias, entre 50 e 10.000 e acima de 10 mil cópias. Belo Horizonte, 2008-2011.....	55
TABELA 11 –	Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) do grupo de 40 crianças com infecção pelo HIV estratificado por contagem de T CD4+ e do grupo de 52 crianças sem essa infecção. Belo Horizonte, 2008-2011.....	56
TABELA 12 –	Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por contagem de linfócitos T CD4+ em relação ao P300 de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011...	58
TABELA 13 –	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por contagem de linfócitos T CD4+ em relação ao P300 de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	60
TABELA 14 –	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por faixa etária e por contagem de linfócitos T CD4+ em relação á 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	61
TABELA 15 –	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) considerando-se um e dois desvios-padrão na normalidade do P300 de sete crianças com infecção pelo HIV com 11 anos de idade quanto à contagem de linfócitos T CD4+. Belo Horizonte, 2008-2011.....	62
TABELA 16 –	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 13 crianças com infecção pelo HIV quanto aos três esquemas antirretrovirais mais usados. Belo Horizonte, 2008-2011.....	

TABELA 17 –	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 20 crianças com infecção pelo HIV quanto aos esquemas antirretrovirais por classes. Belo Horizonte, 2008-2011.....	63
TABELA 18 –	Comparação do resultado do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) estratificada por classes de antirretrovirais de 40 crianças com infecção pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.....	64
TABELA 19 –	Comparação das latências médias do potencial evocado auditivo de longa latência (P300) entre 40 crianças com infecção pelo HIV estratificado por classificação clínica da doença e 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	65

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
GRÁFICO 1 - Distribuição por faixa etária de 40 crianças com infecção pelo HIV e de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2011.....	43
GRÁFICO 2 - Distribuição quanto ao gênero de 40 crianças com infecção pelo HIV e de 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2011.....	44
GRÁFICO 3 – Distribuição por frequência da contagem da carga viral das 40 crianças infectadas pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.....	47
GRÁFICO 4 – Distribuição por frequência da contagem de linfócitos T CD4+ das 40 crianças infectadas pelo HIV. Belo Horizonte, 2008-2011.....	48
GRÁFICO 5 – Distribuição comparativa entre o potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 40 crianças com infecção pelo HIV estratificadas por carga viral menor que 50 cópias (27), entre 50 e 10.000 cópias (7) e maior que 10.000 cópias (6) em relação á 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	50
GRÁFICO 6 – Distribuição comparativa entre o potencial evocado auditivo de longa latência (P300) de 40 crianças com infecção pelo HIV com contagem de linfócitos T CD4+ maior (35) e menor (5) que 500 células em relação a 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	57
GRÁFICO 7 – Distribuição comparativa entre o potencial evocado auditivo de longa latência (P300) das 40 crianças com infecção pelo HIV em relação a classificação clínica da doença pelo CDC - 1994 e das 52 crianças não infectadas. Belo Horizonte, 2008-2011.....	65

LISTA DE QUADROS

	Página
QUADRO 1 – Classificação clínica da infecção pediátrica pelo HIV.....	6
QUADRO 2 – Classificação imunológica da infecção pediátrica pelo HIV.	7
QUADRO 3 – Principais efeitos adversos das classes de antirretrovirais..	11

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1 Infecção pelo HIV.....	3
2.1.1 Epidemiologia	3
2.1.2 Vias de transmissão - enfoque na população pediátrica.....	4
2.1.3 História natural da doença.....	5
2.1.4 Classificação da infecção pelo HIV em crianças.....	5
2.1.5 Tratamento antirretroviral na infecção pediátrica pelo HIV	7
2.1.6 Medicamentos disponíveis e esquemas terapêuticos.....	9
2.2 Processamento auditivo	12
2.2.1 Desordens do processamento auditivo: causas, classificação, sinais e sintomas	13
2.2.2 Avaliação do processamento auditivo.....	15
2.2.2.1 Avaliação audiológica básica.....	15
2.2.2.1.1 Audiometria tonal.....	15
2.2.2.1.2 Audiometria vocal ou logaudiometria.....	18
2.2.2.1.3 Imitanciometria.....	18
2.2.2.2 Avaliação eletrofisiológica.....	20
2.2.2.2.1 Potenciais evocados auditivos	20
2.2.2.2.2 Registro dos sinais.....	20
2.2.2.2.3 Classificação dos potenciais evocados auditivos.....	22
2.2.2.2.4 Potenciais evocados auditivos de curta latência	22
2.2.2.2.5 Potenciais evocados auditivos de média latência	24
2.2.2.2.6 Potenciais evocados auditivos de longa latência	24
2.3 Acometimento audiológico na infecção pelo HIV.....	28
2.4 Acometimento neurocognitivo na infecção pelo HIV no adulto.....	30
2.4.1 Avaliações eletrofisiológicas em adultos HIV infectados.....	31
2.4 Acometimento neurocognitivo na infecção pelo HIV na infância.....	31
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivo geral.....	34
3.2 Objetivos específicos.....	34

4 MATERIAL E MÉTODOS	35
4.1 Desenho do estudo, tamanho amostral e população estudada	35
4.2 Critérios de inclusão	38
4.3 Critérios de exclusão	38
4.4 Comitê de Ética em Pesquisa e termo de consentimento livre e esclarecido.....	38
4.5 Procedimentos, local da pesquisa e equipamentos.....	39
4.6 Parâmetros avaliados.....	40
4.6.1 Avaliação audiológica básica.....	40
4.6.2 Avaliação eletrofisiológica do processamento auditivo.....	41
4.7 Registro dos dados e análise estatística.....	42
5 RESULTADOS.....	43
5.1 Sujeitos	43
5.2 Estratificação das crianças infectadas pelo HIV por classificação CDC 1994, esquemas antirretrovirais, carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ ..	44
5.3 Latências do P300.....	48
5.3.1 Correlação com carga viral.....	48
5.3.2 Correlação com contagem de linfócitos T CD4.....	55
5.3.3 Correlação com classes de antirretrovirais.....	62
5.3.4 Correlação com classificação clínica (CDC, 1994).....	65
6 DISCUSSÃO.....	66
6.1 População estudada, tamanho amostral e avaliação do instrumento de teste.....	66
6.2 Perda auditiva.....	67
6.3 Latências do P300: comparação entre grupos e suas correlações com contagem de linfócitos T CD4+, carga viral, classificação clínica (CDC, 1994)....	67
6.4 Latências do P300 entre grupos e suas correlações com esquemas antirretrovirais	70
6.5 Implicações do estudo para tratamento de adultos infectados pelo HIV.....	70
6.6 Limitações do estudo.....	71
7 CONCLUSÃO.....	73
8 PROPOSIÇÕES.....	74

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
ANEXO A.....	
APÊNDICES.....	