

AUGUSTO CÉSAR PENALVA DE OLIVEIRA

***AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DA EVOLUÇÃO
NEUROLÓGICA E NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES
COM INFECÇÃO PELO HIV – PADRÃO DA EVOLUÇÃO,
FATORES DETERMINANTES E IMPACTO DE DIFERENTES
ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS.***

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área Neurologia do aluno **Augusto César Penalva de Oliveira.**

Campinas, 21 de fevereiro de 2002.

CAMPINAS

Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior
Orientador

2002

AUGUSTO CÉSAR PENALVA DE OLIVEIRA

***AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DA EVOLUÇÃO
NEUROLÓGICA E NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES
COM INFECÇÃO PELO HIV – PADRÃO DA EVOLUÇÃO,
FATORES DETERMINANTES E IMPACTO DE DIFERENTES
ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS.***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de
Doutor em Ciências Médicas, área de Neurologia.*

ORIENTADOR: PROF. DR. JAYME ANTUNES MACIEL JÚNIOR

CAMPINAS

2002

UNIDADE Re
Nº CHAMADA UNICAMP
OL 4a
V _____ EX _____
TOMBO BCI 50004
PROC 16-83710 2
C _____ DX _____
PREÇO R\$ 11,00
DATA _____
Nº CPD _____

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM00170709-2

BIB ID 248382

OL 4a

Oliveira, Augusto César Penalva de

Avaliação prospectiva da evolução neurológica e neuropsicológica de pacientes com infecção pelo HIV-padrão da evolução, fatores determinantes e impacto de diferentes esquemas antirretrovirais / Augusto César Penalva de Oliveira. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Jayme Antunes Maciel júnior

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. HIV (Vírus). 2. Tratamento. 3. Determinantes (Matemáticas).
4. Manifestações neurológicas. I. Jayme Antunes Maciel Júnior. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior

Membros:

1. Profa. Dra. Carmen Lúcia Penteado Lancelotti

2. Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb

3. Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki

4. Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

5. Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 21/02/2002

200232076

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho às pessoas mais
importantes, não só neste projeto,
Aristeu, Thereza e Rita.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à todos os que participaram direta ou indiretamente do desenvolvimento deste projeto. Em especial, ao corpo constituínte da UPC e da disciplina de Moléstias Infecciosas, sem os quais, certamente não teríamos conseguido atravessar as interpéries que habitam longos estudos clínicos. Agradeço aos pacientes, início, meio e fim da medicina, pela paciência e interesse em colaborar, a despeito de alguns sacrifícios.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Júnior, companheiro e conselheiro, em todos os momentos, principalmente os difíceis, o que não é usual. E pela paciência com o meu estilo.

Ao Prof. Dr. Wilson Luiz Sanvito, por ter me aberto os olhos para a beleza e a abrangência da neurologia.

Ao Dr. Marcelo Annes, pelo contágio de sua desenfreada paixão pela medicina e neurologia, a influência determinante da minha trajetória.

Ao Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki, o fator definidor da minha opção pelo estudo da neurovirologia.

Aos Professores Michael J.G. Harrison, Roberto J. Guillof e George Schulte, que consolidaram este meu interesse.

Ao Prof. Dr. Paulo Dalgalarro, companheiro de um dos momentos mais difíceis no desenvolvimento de um projeto como este, o desafio do princípio.

À Dra Maria do Carmo Oliveira, pela inestimável e incansável colaboração em todo o tempo deste trabalho.

Ao Helymar Machado, nosso anjo da guarda da estatística.

Ao Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro, pelas portas abertas que muito facilitaram a viabilização deste estudo.

À Merck Sharp & Domme, pela liberalidade, colaboração e interesse em subsidiar este projeto.

Ao Prof. Dr. Silas Pereira Barbosa Júnior, pelo insubstituível auxílio na formatação final deste trabalho.

Ao Professor, poeta e escritor Jorge Antonio, pela gentilíssima revisão gramatical e literária do texto final.

	PÁG.
RESUMO.....	<i>xxix</i>
1. INTRODUÇÃO.....	33
1.1. Apresentações clínicas.....	36
1.1.1. Afecções do Sistema Nervoso Periférico.....	37
1.1.1.1. Miopatias.....	37
1.1.1.1.1. Miopatias relacionadas ao HIV-1.....	37
1.1.1.1.2. Miopatia pelo AZT.....	38
1.1.1.1.3. Síndrome consumptiva da aids.....	39
1.1.1.1.4. Infiltrações tumorais e infecciosas.....	40
1.1.1.2. Síndromes miastênicas.....	40
1.1.1.3. Neuropatias periféricas.....	40
1.1.1.3.1. Polineuropatias inflamatórias desmielinizantes...	40
1.1.1.3.2. Polineuropatia sensitivo-motora distal simétrica.	41
1.1.1.3.3. Neuropatias tóxicas.....	41
1.1.1.3.4. Mononeurites e mononeurites múltiplas.....	42
1.1.1.3.5. Polirradiculopatias progressivas.....	42
1.1.1.3.6. Ganglioneurites e neuropatias autonômicas.....	43
1.1.2. Alterações de Sistema Nervoso Central - Períodos iniciais da infecção.....	43
1.1.3. Alterações de Sistema Nervoso Central - Período tardio da infecção.....	45

1.1.3.1. Complicações secundárias.....	45
1.1.3.1.1. Neurotoxoplasmose.....	46
1.1.3.1.2. Leucoencefalopatia multifocal progressiva.....	47
1.1.3.1.3. Linfoma primário do sistema nervoso central...	48
1.1.3.1.4. Neurocriptococose.....	50
1.1.3.1.5. Neurotuberculose.....	51
1.1.3.1.6. Doença de Chagas.....	52
1.1.3.1.7. Neurocisticercose.....	53
1.1.3.1.8. Outras complicações.....	54
1.1.3.2. Complicações diretamente relacionadas ao HIV-1.....	55
2. OBJETIVOS.....	69
3. METODOLOGIA.....	73
3.1. Casuística.....	76
3.2. Avaliações.....	80
3.3. Aspectos éticos.....	84
3.4. Análises dos dados e metodologia estatística.....	85
3.5. Estratégia utilizada na análise dos dados.....	86
4. RESULTADOS.....	93
4.1. Da Amostra.....	95
4.1.1. Quanto à faixa etária.....	95
4.1.2. Quanto ao gênero.....	96
4.1.3. Atividade laborativa.....	96
4.1.4. Escolaridade.....	97

4.1.5. Antecedentes neuropsiquiátricos.....	97
4.1.6. Consumo de álcool.....	98
4.1.7. Uso de drogas recreacionais.....	98
4.1.8. Crises epiléticas.....	99
4.1.9. Modo de contaminação.....	99
4.1.10. Tempo de evolução da infecção.....	100
4.1.11. Classificação clínica.....	101
4.2. Avaliações.....	102
4.2.1. Avaliações clínicas.....	102
4.2.2. Exames laboratoriais.....	103
4.2.3. Avaliações psicopatológicas e teste para o abuso do álcool.....	104
4.2.3.1. HAD.....	104
4.2.3.2. CAGE.....	104
4.2.4. Avaliações neuropsicológicas.....	105
4.2.4.1. Teste de fluência verbal.....	105
4.2.4.2. Teste do Dígito-símbolo.....	105
4.2.4.3. Mini-exame do estado mental.....	106
4.2.4.4. Teste de Memória Numérica do Wechsler.....	106
4.2.4.4.1. Repetição de Dígitos Ordem Direta.....	106
4.2.4.4.2. Repetição de Dígitos Ordem Inversa.....	106
4.2.4.5. Teste de Memória Lógica do Wechsler.....	107
4.2.4.6. Teste de trilhas A e B.....	108
4.2.4.7. Desempenho na bateria de avaliação neuropsicológica.....	109

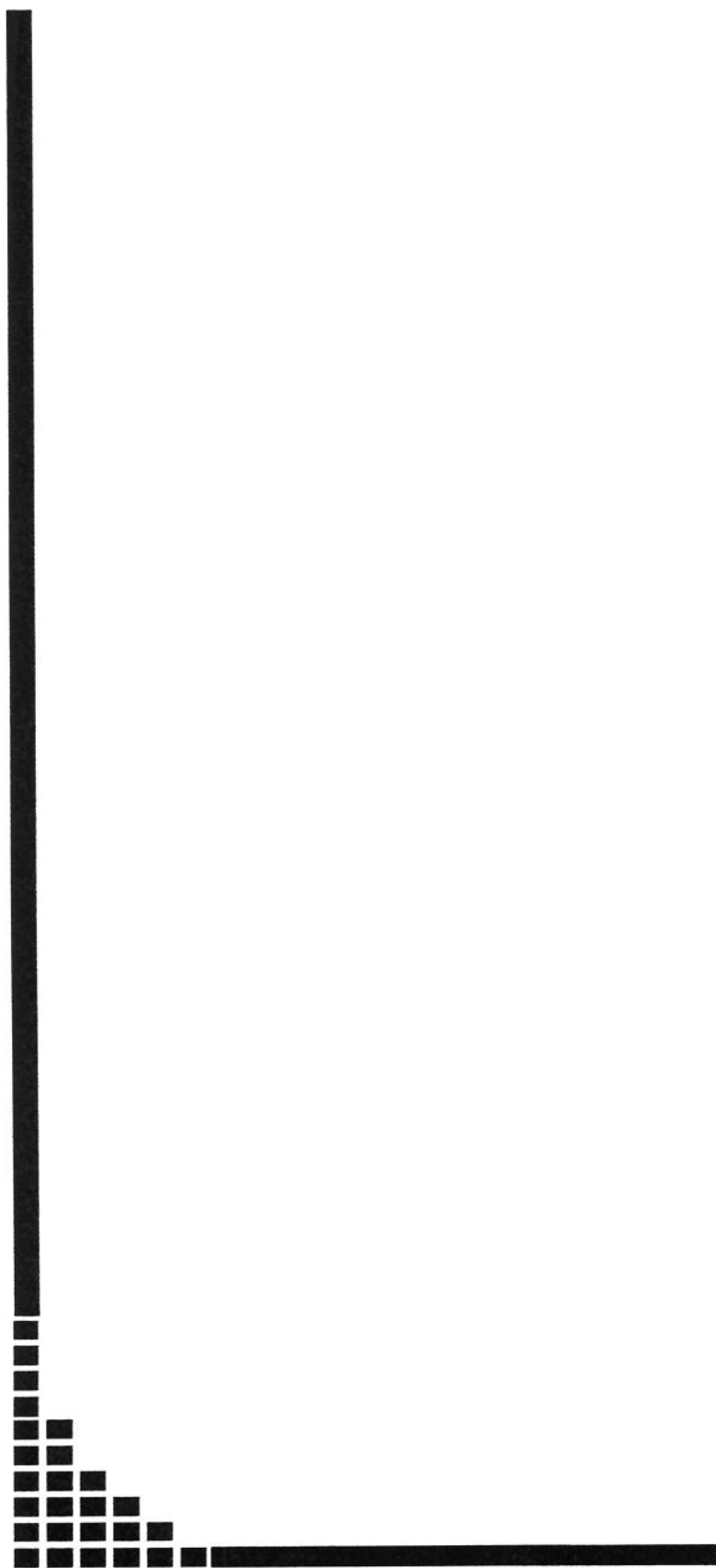
4.2.5. Exame neurológico.....	109
4.2.5.1. Sintomas.....	109
4.2.5.2. Sinais clínicos.....	111
4.3. Análises de correlação de T0.....	112
4.3.1. Avaliação da amostra.....	112
4.3.2. Avaliação dos instrumentos.....	113
4.3.3. Análise de correlação entre avaliações cognitivas e anormalidades neurológicas.....	118
4.3.4. Fatores de influência sobre a evolução neurológica e neuropsicológica.....	120
4.3.4.1. Gênero e idade.....	120
4.3.4.2. Antecedentes neuropsiquiátricos e uso de drogas e do álcool.....	120
4.3.4.3. Modo e tempo de contaminação.....	122
4.3.4.4. Evolução clínica.....	122
4.3.4.5. Variáveis laboratoriais.....	124
4.4. Avaliação do período longitudinal.....	126
4.4.1. Estatísticas descritivas.....	126
4.4.2. Análises de correlação do período longitudinal.....	126
4.4.2.1. Relação entre as avaliações e suas evoluções através do tempo.....	126
4.4.2.2. Relação entre o gênero, a idade e a escolaridade e a evolução psicopatológica, neuropsicológica e neurológica.....	146

4.4.2.3. Relação entre uso e problemas prévios com drogas e álcool, antecedentes neuropsiquiátricos e evolução neuropsicológica e neurológica.....	146
4.4.2.4. Relação entre consumo de drogas, de álcool e atividade laborativa no período longitudinal e evolução neurológica e neuropsicológica.....	146
4.4.2.5. Relação entre o modo e o tempo de contaminação e a evolução neurológica e neuropsicológica.....	150
4.4.2.6. Relação entre os aspectos clínicos e evolução neurológica e neuropsicológica.....	150
4.4.2.7. Relação entre marcadores laboratoriais e evolução neurológica e neuropsicológica.....	157
4.4.2.8. Relação entre tratamentos antirretrovirais e evolução neurológica e neuropsicológica.....	161
5. DISCUSSÃO.....	167
6. CONCLUSÕES.....	191
7. SUMMARY.....	195
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	199
9. FONTES CONSULTADAS.....	245
10. ANEXOS.....	249

aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT	Alanino-amino transferase
AST	Aspartato-amino transferase
ATP	Adenosina trifosfato
AUC	Área sob a curva
ÁZT	Zidovudina
BHE	Barreira hemato-encefálica
CAGE	“Cut down, Annoyed, Guilty and eye oppened”
CCMHIV	Complexo cognitivo-motor ligado ao HIV
CDA	Complexo demencial da aids
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CMH	Complexo maior de histocompatibilidade
CMV	Citomegalovírus
ddC	Dideoxycytidine
ddI	Dideoxyinosine
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
DS	Teste do dígito-símbolo
d4T	Dideoxyglyceropentofuranosyl thymidine
EBV	Vírus de Epstein-barr
ECG	Eletrocardiograma
EM	Esclerose múltipla

FV	Teste de fluência verbal
GEE	Generalized Estimating Equations
GRID	Gay-related immunosuppressed disease
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HAD	Escala hospitalar de depressão e ansiedade
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana-1
HTLV-I	Vírus da leucemia de células T humano-1
HTLV-II	Vírus da leucemia de células T humano-2
IDV	Indinavir
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
LMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
MCP1	Proteína químico-atrativa de monócitos-1
MEEM	Mini-exame do estado mental
mg/dl	miligrama/ decilitro
mg/kg	miligrama/ kilo
ML	Teste de memória lógica do Wechsler
MNOD	Teste de memória numérica ordem direta
MNOI	Teste de memória numérica ordem inversa
ON	Óxido nítrico
PAF	Fator agregador de plaquetas
PCR	Reação em cadeia de polimerase

PET	Positron emission tomography
PIDA	Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda
PIDC	Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
RDOD	Teste de Repetição de dígitos de Ordem Direita
RDOI	Teste de Repetição de dígitos de Ordem Inversa
RNA	Ácido ribonucleico
RNM	Ressonância nuclear magnética
SAS	Statistical Analysis System
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SPECT	Single positron emission tomography
TA	Teste de trilhas parte-A
TAC	Tomografia axial de crânio
TB	Teste de trilhas parte-B
TGF- B	Fator de crescimento tumoral-Beta
TNF – α	Fator de necrose tumoral-alfa
TP	Tempo de protrombina
TTP	Tempo de tromboplastina
UPC	Unidade de pesquisa clínica
VCAM – 1	Molécula de adesão celular vascular-1
3TC	Lamivudina



RESUMO

As alterações neurológicas em pacientes com infecção pelo HIV-1 têm sido objeto de estudo de muitos clínicos desde o início da epidemia, na década de 80. Estas podem se manifestar desde a soroconversão até as fases mais tardias da infecção, sendo polimórficas e variantes em severidade. São também bastante freqüentes, com impacto na sobrevida e, sobretudo, na qualidade de vida desses pacientes.

A demência associada ao HIV-1 é classificada entre as demências subcorticais, caracterizada por um declínio cognitivo, motor e comportamental ao longo de semanas ou meses, em pacientes com infecção pelo HIV-1. No entanto, os conhecimentos são limitados em relação à sua patogenia e fatores preditivos associados ao seu desenvolvimento, bem como em relação à mielopatia vacuolar.

O tratamento antirretroviral específico para esta condição tem aspectos controversos em sua agenda. O AZT foi o primeiro medicamento antiviral aplicado ao tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1. Vários estudos de diferentes autores têm comprovado a sua eficácia na prevenção do declínio cognitivo e, por esta razão, é a droga mais utilizada no tratamento de alterações neurológicas virais primárias nessa população. Há, entretanto, dados controversos sobre esta ação em outros medicamentos antirretrovirais, particularmente as novas e promissoras drogas, como os inibidores de proteases tendo alguns autores relatado dados negativos na associação entre o seu uso e a prevenção do declínio cognitivo.

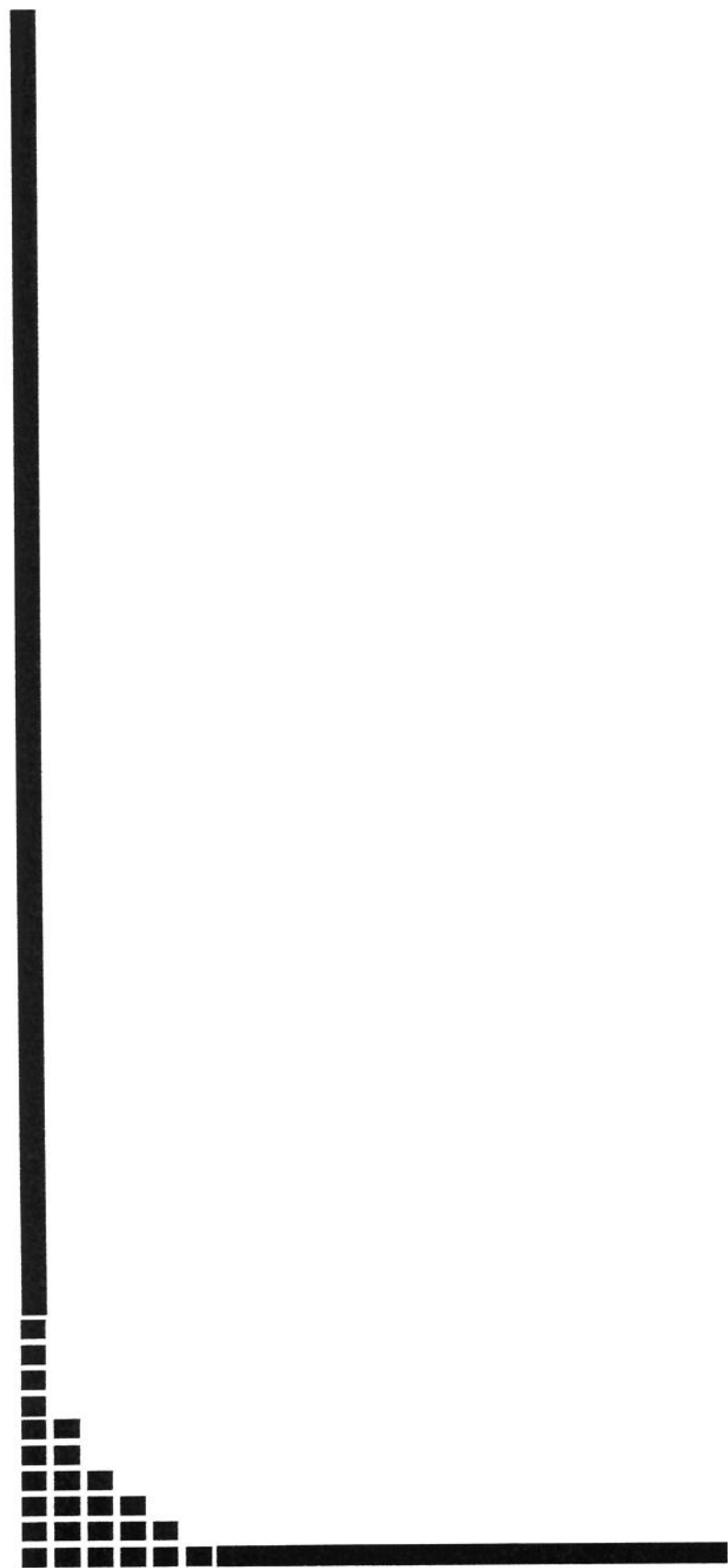
O intuito deste estudo foi realizar um acompanhamento prospectivo dos aspectos da evolução neurológica e neuropsicológica de pacientes com infecção pelo HIV-1, em tratamento com diferentes esquemas terapêuticos antirretrovirais, no sentido de identificar aspectos sócio-demográficos, clínicos, laboratoriais, virológicos, imunológicos e terapêuticos associados à esta evolução.

Foram incluídos 88 pacientes virgens de tratamento antirretroviral, maiores de 18 anos, com intervalo de contagem de linfócitos CD4⁺ entre 50-250 células/mm³ e livres de alterações neurológicas pregressas. Uma avaliação inicial foi aplicada com informações sobre idade, gênero, modo de contaminação, escolaridade, antecedentes neuropsiquiátricos, seguidos de avaliações clínicas, laboratoriais, neurológicas, psicopatológicas e

neuropsicológicas, incluindo o Mini-exame do Estado Mental, Teste de Fluência Verbal, Teste do Dígito-símbolo, Teste de Memória Lógica do Wechsler, Teste de Memória de Números do Wechsler, Figura Complexa de Rey-Osterrieth, escala hospitalar de depressão e ansiedade e um teste tipo “screening” para o abuso do álcool, os quais foram aplicados semestralmente durante 3 anos.

Os dados foram analisados usando métodos descritivos e analíticos. Na comparação entre os grupos foram utilizados o teste do Quiquadrado, o teste exato de Fischer, o teste não paramétrico de Mann-Whitney, o coeficiente de correlação de Spearman, o GEE, a ANOVA e a área sob a curva, quando apropriados para estudar as evoluções neurológicas e neuropsicológicas desses pacientes antes e depois da instituição dos distintos tratamentos antirretrovirais – (AZT; IDV; AZT + IDV).

Nos resultados, o grupo dos pacientes foi distribuído quanto ao gênero em 31,8% de homens e 68,2% de mulheres. A média de idade foi de 33 anos, com pólos de 18 e 67 anos. Resultados das análises de correlação do período pré-terapêutico: Os pacientes com sintomas clínicos correlatos à infecção pelo HIV-1 tiveram um significativo pior desempenho nas avaliações neuropsicológicas. A presença de neuropatia esteve diretamente relacionada com as maiores contagens dos linfócitos CD8+. O consumo do álcool esteve associado aos piores desempenhos nas avaliações cognitivas. Resultados das análises do período pós-tratamento: O uso do AZT se associou aos melhores desempenhos no teste de Memória Lógica. Os escores dos desempenhos na Figura Complexa de Rey tiveram correlação direta com as contagens dos linfócitos CD4+. Pacientes em atividade laborativa tiveram uma significativa melhor performance nas avaliações neuropsicológicas durante o período de acompanhamento deste estudo. A presença de neuropatia esteve diretamente relacionada com as maiores dosagens da carga viral plasmática do HIV-1 e com sintomas clínicos correlatos à infecção pelo HIV-1. A síndrome piramidal foi mais prevalente nos pacientes usuários de drogas intravenosas. Houve distinção dos fatores de influência na evolução das alterações do SNC e do SNP, nos períodos pré e pós-tratamento.



1. INTRODUÇÃO

Desde o início da epidemia da síndrome de imunodeficiência adquirida, no princípio da década de 80, as manifestações neurológicas, freqüentes e polimórficas, já chamavam a atenção dos clínicos e pesquisadores com ela envolvidos (HARRISON & McARTHUR, 1995). Alguns relatos datam do período da então chamada "GRID - (gay related immunossuppressed disease)", como os de HOROWITZ ET AL. (1982) e BRITTON ET AL. (1982). Com as idéias um pouco melhor organizadas, e já então com sua denominação definitiva - Síndrome de imunodeficiência adquirida, SNIDER ET AL. (1983) publicaram uma histórica série de 50 pacientes com a supradenominada síndrome e manifestações neurológicas diversas, comprometendo tanto o sistema nervoso central, quanto o sistema nervoso periférico. Porém, neste momento, todas as alterações eram ainda atribuídas a agentes infecciosos oportunistas secundários ou neoplasias. A partir de então, houve um interesse crescente, gerador de muitas outras publicações, que engrossaram o corpo crítico de conhecimento sobre o tema (HERMAN, 1983; GOPINATHAN ET AL., 1983; BERGER & LEVY, 1992; BERGER & LEVY, 1993; PITLIK ET AL., 1995; HARRISON & McARTHUR, 1995; LIPTON & GENDELMAN, 1995).

A descrição do vírus da imunodeficiência humana, e a confirmação de sua relação causal com a aids (BARRÉ-SINOUSSE ET AL., 1983; GALLO ET AL., 1984), sendo este um retrovírus, com notório tropismo primário por células do sistema nervoso central (SHAW ET AL., 1983; HO ET AL., 1985; LEVY ET AL., 1985; WILEY ET AL., 1986; KOENIG ET AL., 1986; GARTNER ET AL., 1986; GABUZDA ET AL., 1986), permitiram uma análise mais sistematizada das alterações neurológicas na aids, como nas importantes contribuições de NAVIA ET AL. (1986 a) e NAVIA ET AL. (1986 b). Aqui, uma clara divisão começava a se estabelecer, entre as manifestações neurológicas causadas diretamente pelo HIV-1, e as secundárias, quando atribuídas aos outros processos favorecidos pela imunossupressão. O conhecimento, por diante publicado, estampa-nos um quadro amplo de complicações neurológicas da infecção pelo HIV-1, como nas clássicas descrições de GENDELMAN ET AL. (1988), HARRISON & McARTHUR (1995) e BERGER & LEVY (1997). Comprometendo praticamente todos os sistemas, estas aparecem desde o momento da soroconversão, até as fases mais avançadas da imunossupressão e da expressão sintomática da síndrome. No entanto, as diferentes complicações têm o seu momento particular de aparecimento, baseadas na fisiopatogenia

evolutiva da infecção pelo HIV-1 (HARRISON & McARTHUR, 1995; PRICE, 1998). Também estas distintas manifestações, a depender da etiologia, têm os seus sítios preferenciais e podem ainda coexistir topográfica e temporalmente, como apontado no quadro-1 (OLIVEIRA ET AL., 1999).

Desta forma, alguns eixos essenciais organizam e orientam o entendimento de um quadro neurológico, no contexto da infecção pelo HIV-1. Em primeira instância, o conhecimento da fase evolutiva desta infecção retroviral, para estabelecimento das possíveis complicações do período; segundo ponto, a localização das lesões e dos sistemas em disfunção, uma vez que mais de um sistema pode estar comprometido por uma ou mais etiologias, incluindo entre estas, tanto as manifestações primárias ou diretamente relacionadas ao HIV-1, quanto as secundárias, ou seja, relacionadas às complicações secundárias resultantes das alterações do sistema imunológico (BERGER & LEVY, 1993; PRICE, 1998).

1.1. APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

As afecções neurológicas no contexto da infecção pelo HIV-1 são freqüentes, variando a depender do local e do período, chegando às cifras de 31-65% em adultos e 50-90% em crianças (SHAW ET AL., 1983; GABUZDA ET AL., 1986; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY TASK FORCE, 1989). São extremamente polimórficas, comprometendo praticamente todos os setores do sistema nervoso, em relação direta ou indireta com o HIV-1, podendo ser classificadas segundo os sistemas - se acometem o SNC ou SNP; segundo o estágio clínico-imunológico evolutivo da infecção pelo HIV-1 - se acontecem no momento da soroconversão, fase de latência clínica, ou na fase tardia, onde já há imunossupressão expressiva; e, ainda, de acordo com a etiologia da disfunção, sendo aí dividida em dois grandes grupos - as diretamente relacionadas com o HIV-1, e as secundárias, responsabilidade de várias outras etiologias, favorecidas pela imunossupressão (HARRISON & McARTHUR, 1995; PRICE, 1998).

1.1.1. Afecções do Sistema Nervoso Periférico

Apesar do grande tropismo do vírus da imunodeficiência adquirida pelo sistema nervoso central, o sistema nervoso periférico está acometido de forma bastante freqüente e em todas as fases da evolução da síndrome. Estima-se que as neuropatias periféricas ocorram em freqüência que varia de 30-95% dos casos, nos períodos mais tardios da infecção, dependendo dos métodos diagnósticos empregados, e assim como as miopatias apresentem incidência crescente das formas iatrogênicas, em virtude do uso mais prolongado das drogas antirretrovirais (CORNBLATH ET AL., 1986; DYCK ET AL., 1987). Os mecanismos de insulto ao SNP incluem a ação do próprio vírus, as alterações imunológicas, o uso das drogas antirretrovirais e as infecções oportunistas. Desta forma, as doenças do sistema nervoso periférico, podem ser consideradas como marcadores da evolução da aids (HARRISON & McARTHUR, 1995).

1.1.1.1. Miopatias

O comprometimento muscular pode ser dividido em: miopatias ligadas ao HIV-1, miopatias secundárias ao uso de AZT, síndrome consumptiva da aids, síndromes miastênicas e rabdomiólise (DALAKAS, 1994). Podem ocorrer nas fases iniciais da infecção, porém, são mais freqüentemente encontradas na doença completamente estabelecida (DALAKAS & PEZESHKPOUR, 1986; DALAKAS & PEZESHKPOUR, 1988).

1.1.1.1.1. Miopatias relacionadas ao HIV-1

Essas miopatias incluem a polimiosite e a miopatia a corpos nemalínicos. A polimiosite apresenta características clínicas, histológicas e imunopatológicas idênticas à polimiosite dos indivíduos soronegativos (ENGEL & EMOLIE, 1989; DALAKAS, 1990; ILLA ET AL., 1991). Tem início de forma subaguda com fraqueza muscular simétrica, proximal, iniciando-se geralmente nos membros inferiores e posteriormente acometendo os

superiores. Pode ocorrer nas fases iniciais da infecção, porém, é mais facilmente encontrada nas fases tardias. O nível de creatinoquinase pode estar aumentado em até 10 ou mais vezes. A biópsia muscular evidencia fibras necróticas, múltiplos focos de células inflamatórias intrafasciculares, além de agressão focal de fibras não necróticas por células inflamatórias (GHERARDI ET AL., 1995). Vasculite verdadeira não ocorre, porém, pode haver inflamação perivascular. Em alguns pacientes, a miopatia pode estar associada à neuropatia periférica, o que torna comum o achado de fibras anguladas, indicando comprometimento axonal (DALAKAS, 1994). O achado de corpos intracitoplasmáticos no centro das fibras do tipo I pode acompanhar a inflamação, o uso de AZT, ou ocorrer como predomínio histológico, caracterizado clinicamente por fraqueza muscular e amiotrofia, que ocorre em indivíduos adultos com aumento da creatinoquinase (DALAKAS ET AL., 1987). Pode ainda ocorrer com a coinfeção pelo HTLV-II (MAYTAL ET AL., 1993). À microscopia eletrônica esses corpos aparecem como filamentos densos e se originam da linha Z, consistindo de actina e alfa-actinina. O perfil imunológico da polimiosite associada ao HIV-1 aparece como infiltrados endomisiais de células CD8⁺ e macrófagos. Os antígenos do Complexo Maior de Histocompatibilidade de classe II estão presentes nos macrófagos e em outras células mononucleares, enquanto os de classe I estão presentes no sarcolema. O HIV-1 não causa infecção persistente da fibra muscular, e o genoma proviral não está integrado ao DNA da fibra muscular. Dessa forma, as células CD8⁺ citotóxicas são restritas ao CMH de classe I e, portanto, a resposta não é vírus dependente, mas é relacionada a alguma proteína muscular não identificada, por mecanismo de mimetismo. Esse fato pode ser comprovado pela descrição de seqüências de proteínas sarcolêmicas e proteínas retrovirais semelhantes (ENGEL & EMOLIE, 1989; GHERARDI ET AL., 1989).

1.1.1.1.2. Miopatia pelo AZT

Ocorre geralmente com uso crônico da droga e com doses mais elevadas (GRAU ET AL., 1993), mas pode ocorrer com baixas doses (500mg/d). Caracteriza-se por fraqueza proximal, mialgia e aumento da creatinoquinase. A zidovudina induz miopatia em decorrência da inibição da γ -DNA polimerase, enzima responsável pela replicação do DNA

mitocondrial, que codifica 13 polipeptídeos, assim como RNA ribossômico e transportador (D'AMATI & LEWIS, 1994). O DNA mitocondrial codifica três das treze subunidades da citocromo oxidase, complexo IV da cadeia de transferência de elétrons, responsável pela estabilização da membrana mitocondrial para síntese de ATP. Além disso, a droga parece atuar também na β -polimerase nuclear e, em virtude da disfunção mitocondrial, altera a β -oxidação dos ácidos graxos, causando acúmulo de lipídios dentro da fibra muscular e redução dos níveis de carnitina, além de depleção de energia (DALAKAS ET AL., 1994).

Desta forma, os achados histopatológicos englobam uma miopatia mitocondrial com “ragged-red fibers”, alterações nucleares (SCHRÖDER ET AL., 1992; SCHRÖDER ET AL., 1996), fibras atróficas angulares, fibras em regeneração e necróticas com fagocitose, além de agregados tubulares e deficiência da citocromo c-oxidase (CHARIOT ET AL., 1993; PETERS ET AL., 1993). Essa última alteração pode ser importante ponto no diagnóstico diferencial da miopatia inflamatória (CHARIOT ET AL., 1994).

1.1.1.1.3. Síndrome consumptiva da aids

Definida como perda de peso involuntário de mais de 10% do peso inicial, associada à diarreia com duração superior a 30 dias ou fraqueza e febre com duração superior a 1 mês, na ausência de doença concomitante ou condição outra que não o HIV-1, que possa explicar a síndrome (GHERARDI ET AL., 1995; MIRÓ ET AL., 1997). A biópsia muscular evidencia apenas atrofia de fibras do tipo II, ou atrofia angular. Está relacionada principalmente a fatores nutricionais, porém tem sido sugerida a influência das citocinas, particularmente a interleucina (IL) 1- β que desempenharia papel pró-inflamatório caquetizante. A produção da interleucina é sistêmica e não muscular (MIRÓ ET AL., 1997). Pacientes sem queixa neurológica, mas com algum grau de atrofia, apresentam na sua maioria (97%), alterações histológicas caracterizadas por desinervação, atrofia de fibras do tipo II, inflamação endomisial e necrose com fagocitose (GABBAI ET AL., 1990).

1.1.1.1.4. Infiltrações tumorais e infecciosas

Infiltrações tumorais são raramente descritas, sendo principalmente relacionadas com linfoma não-Hodgkin (CHEVALIER ET AL., 1993). Também são raras as infecções oportunistas dos músculos esqueléticos. As principais são as piomiosites (SCHWARTZMAN, 1991), caracterizadas clinicamente por dor localizada, edema, febre e leucocitose. O principal agente infeccioso é o *Staphylococcus aureus*. Outro agente descrito é o *Toxoplasma gondii*, com quadro subagudo de miopatia dolorosa (GHERARDI ET AL., 1995).

1.1.1.2. Síndromes miastênicas

Poucos casos são relatados de miastenia em associação com HIV-1. Estes casos são de leve intensidade e transitórios, e melhoram, à medida que a imunodepressão da doença viral progride (ENGEL & EMOLIE, 1989).

1.1.1.3. Neuropatias periféricas

1.1.1.3.1. Polineuropatias inflamatórias desmielinizantes

A forma aguda ou síndrome de Guillain-Barré ocorre nos pacientes assintomáticos ou pode ser a primeira manifestação da soroconversão (HAGBERG ET AL., 1986; VENDRELL ET AL., 1987). Porém, a forma crônica é mais comum (SCHAUMBURG ET AL., 1992), também ocorrendo em fases iniciais da doença. São clinicamente indiferenciáveis das polineuropatias desmielinizantes inflamatórias dos pacientes soronegativos, ou seja, quadro de predomínio motor com fraqueza ascendente e de extensão variável, caracterizando a SGB ou quadro crônico da polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (LIPKIN ET AL., 1985; CHIMOWITZ, 1989; SCHAUMBURG ET AL., 1992; ASBURY & THOMAS, 1995).

Apesar de clinicamente idênticas, os indivíduos soropositivos tendem a apresentar pleocitose linfocitária ao exame do líquido céfalo-raquidiano (CORNBLATH ET AL., 1986; CORNBLATH ET AL., 1987). A relação entre os linfócitos CD4+/CD8+ está invertida, por diminuição do CD4+, pode ocorrer hipergamaglobulinemia policlonal e, além disso, existe maior positividade sorológica para infecção por vírus da hepatite B (CORNBLATH ET AL., 1987). O exame eletroneuromiográfico também é semelhante aos soronegativos. Apesar de extremamente raras na infância, o quadro clínico é também semelhante aos soronegativos (RAPHAEL ET AL., 1991).

1.1.1.3.2. Polineuropatia sensitivo-motora distal simétrica

É a forma mais comum de neuropatia da aids. Também chamada de polineuropatia distal sensitiva (SNIDER ET AL., 1983; CORNBLATH ET AL., 1986; CORNBLATH ET AL., 1987; BAILEY ET AL., 1988). Ocorre nas fases mais tardias da infecção pelo HIV-1. Caracteriza-se clinicamente por disestesia dolorosa, com início na planta dos pés e atingindo até acima do tornozelo. A fraqueza geralmente é mínima e as mãos são envolvidas menos comumente. Os fatores etiológicos são diversos e incluem causas infecciosas, tóxicas e nutricionais (PARRY, 1988; LEGER ET AL., 1989).

Ao exame histológico predomina a degeneração do tipo Walleriana nas regiões mais distais dos nervos (DE LA MONTE ET AL., 1988). Pode ocorrer, também, degeneração dos tratos grácil e cuneiforme (RANCE ET AL., 1988), assim como perda dos gânglios sensitivos (HENIN ET AL., 1990). Descrições de inclusões túbulo-reticulares nas células endoteliais têm sido feitas (VITAL ET AL., 1992), sendo interpretadas como resultado da ação de altos níveis de interferon e, em alguns casos, descreve-se associação com vasculite necrotizante (GHERARDI ET AL., 1989; BRADLEY & VERMA, 1996).

1.1.1.3.3. Neuropatias tóxicas

A droga que mais comumente causa neuropatia periférica é a dideoxicitidina (ddC). A toxicidade é dose dependente, tanto com relação à gravidade dos sintomas, quanto à frequência de acometimento (DUBINSKI ET AL., 1988; MERIGAN ET AL., 1989).

Desse modo, doses de 0,03 a 0,06 mg/kg causam neuropatia em quase 100% dos casos, mas o tempo para instalação varia de 60 dias para a menor dose a 52 dias para a maior, apresentando esta última curso mais prolongado. DDI e d4T (MERIGAN ET AL., 1989; LAMBERT ET AL., 1989) causam neuropatia em 10 a 20% dos casos, com quadro clínico semelhante para todas elas. São caracterizados por parestesias distais dolorosas com curso progressivo, fraqueza muscular, hipo ou hiperestesia distal, além de hiporreflexia e problemas vegetativos (GHIKA-SCHMID ET AL., 1994). Além destas, outras drogas potencialmente tóxicas são utilizadas no tratamento de doenças concomitantes. As principais delas são isoniazida, dapsona, vincristina e metronidazol.

1.1.1.3.4. Mononeurites e mononeurites múltiplas

São menos comuns que as outras neuropatias, muitas vezes com início abrupto, geralmente benignas e autolimitadas (MILLER ET AL., 1990). A mononeuropatia craniana mais comum é a do nervo facial, caracterizada por ser do tipo axonal (BROWN ET AL., 1988; WESCHLER & HO, 1989). É seguida em frequência pelos nervo trigêmeo e algumas descrições dos nervos oculomotor, abducente, vestibulo-coclear e glossofaríngeo (GHIKA-SCHMID ET AL., 1994). Mononeuropatias dos membros incluem a plexopatia braquial, síndrome do túnel do carpo, nervo cutâneo-femoral lateral e ciático (FULLER ET AL., 1993; WINER ET AL., 1992). A alteração é do tipo axonal, com relatos de etiologia vasculítica (DYCK ET AL., 1987; SAID ET AL., 1987; SAID ET AL., 1988; ESTES ET AL., 1989; GHERARDI ET AL., 1989; CORNBATH ET AL., 1993).

1.1.1.3.5. Polirradiculopatias progressivas

Quase estritamente relacionadas ao Citomegalovírus (TUCKER ET AL., 1985; MAHIEUX ET AL., 1989), as polirradiculopatias progressivas acontecem em fases mais tardias da infecção pelo HIV-1, quando a contagem de CD4+ é inferior à 200 células/mm³. Podem ser associadas também à sífilis e à infiltração linfomatosa (LANSKA ET AL., 1988).

Caracteriza-se clinicamente por síndrome assimétrica da cauda equina, geralmente com início na região lombar e irradiação para um dos membros. O exame neurológico evidencia arreflexia, hipotonia (SCHAUMBURG ET AL., 1992; ASBURY & THOMAS, 1995), e a eletroneuromiografia demonstra lesão axonal difusa. Auxilia, ainda, o diagnóstico o encontro de pleocitose polimorfonuclear, com aumento de proteína e queda nos níveis de glicose no LCR. O CMV pode ser encontrado nesse fluido através de cultura ou por exame citológico, além da detecção do seu genoma por PCR (GOZLAN ET AL., 1992; GOZLAN ET AL., 1995; VOGEL ET AL., 1996).

1.1.1.3.6. Ganglioneurites e neuropatias autonômicas

Esses dois tipos de acometimento são raros. No primeiro caso, o comprometimento dos gânglios da raiz dorsal é manifestado como ataxia sensitiva (ELDER ET AL., 1986), enquanto, no segundo, existe hipotensão ortostática, impotência e diarreia (EVENHOUSE ET AL., 1987).

1.1.2. Alterações de Sistema Nervoso Central - Períodos iniciais da infecção

No momento da infecção aguda ou soroconversão, vários quadros neurológicos comprometendo o SNC já foram descritos. A mais freqüentemente observada é uma síndrome do tipo meningítica ou meningoencefalítica aguda (CARNE ET AL., 1985). Apresenta-se com instalação súbita de febre, cefaléia, rigidez nuchal e fotofobia. O exame de líquido, geralmente indicado, mostra uma pleocitose pouco numerosa às custas de linfócitos (<200 células/mm³), discreta alteração do conteúdo protéico, e normalidade da concentração da glicose. Tem curso auto-limitado, mesmo quando não suspeitada e tratada, como fosse qualquer outra mais comum infecção viral aguda benigna do SNC (HOLLANDER & STRINGARI, 1987; BERGER & LEVY, 1993; BREW & TINDALL, 1997). Pode de forma esporádica evoluir insatisfatoriamente, com complicações atípicas, como por exemplo, as anteriormente relatadas trombozes de seios venosos do SNC (ROUZIOUX ET AL., 1989; OLIVEIRA ET AL., 1996), as quais podem gerar alguma maior anormalidade à investigação imageológica.

Manifestações mais raras como mielopatia aguda, já foram reportadas, contudo em caráter anedótico (DENNING ET AL., 1987). Desta forma, a infecção aguda pelo HIV-1 constitui diagnóstico diferencial obrigatório entre as meningites a líquido claro de evolução aguda em adultos. São raras, nesta fase, as complicações de SNC secundárias a outras etiologias (HARRISON & McARTHUR, 1995).

Segue-se a esta uma fase de relativo jejum sintomático, chamada por PRICE (1998) de fase de latência clínica, onde as manifestações neurológicas de SNC também se alinham com a escassez de manifestações clínicas sistêmicas (HARRISON & McARTHUR, 1995). Predominam nesta fase as alterações de SNP, muitas das quais também estão presentes na infecção aguda, como descrito anteriormente (HAGBERG ET AL., 1986; VENDRELL ET AL., 1987). Resta ao SNC, neste período intermediário, uma síndrome desmielinizante, tipo esclerose múltipla, onde, possivelmente, um mecanismo de agressão imuno-mediada é invocado. Não só a apresentação clínica se compatibiliza com a forma surto-remissão da EM, como também o estudo anátomo-patológico das lesões. É contudo manifestação pouco freqüente, como o são também, neste momento, as complicações secundárias (BERGER ET AL., 1988; GRAY ET AL., 1991; BERGER ET AL., 1992). Importante ressaltar, que apesar da restrita expressão sintomática neste período, pode existir atividade inflamatória no SNC, muitas vezes traduzida como uma pleocitose ou outra alteração líquórica persistente (ELOVAARA ET AL., 1987; APPLEMAN ET AL., 1988; MARSHALL ET AL., 1988; HINRICHSSEN ET AL., 1996). Estas alterações entretanto, não são preditivas do surgimento subsequente de doença neurológica (MARSHALL ET AL., 1988). Alguns sintomas transitórios encontrados nesta fase, porém de fisiopatogenia pouco clara, são as crises epilépticas e a cefaléia (WONG ET AL., 1990; BREW & MILLER, 1993). As primeiras, mais comuns na fase tardia, podem aí aparecer, merecendo sempre investigação e, se recorrentes, tratamento com drogas anti-convulsivantes (HARRISON & McARTHUR, 1995). A segunda pode se apresentar com padrão contínuo, ou com padrão tipo vascular recorrente - migrânea. Esta última, usualmente responde aos tratamentos profiláticos e de crises convencionais como os oferecidos aos pacientes enxaquecosos sem infecção retroviral (BREW & MILLER, 1993).

1.1.3. Alterações de Sistema Nervoso Central - Período tardio da infecção

Esta é a fase, onde em maior frequência, acontecem as complicações de SNC. Caracterizado por uma importante diminuição da imunidade celular, de um modo geral, considera-se um momento de risco para as afecções neurológicas, quando a contagem de linfócitos CD4+ está abaixo de 200 células/mm³. Este risco é progressivo e mostra-se ainda mais aumentado nos pacientes com número de linfócitos CD4+ abaixo de 50 células/mm³ (PRICE, 1998). Aqui, tanto estão presentes as complicações primariamente ligadas ao HIV-1 - demência, mielopatia e meningite, como as complicações secundárias a vários agentes infecciosos e neoplasias (PRICE, 1998).

1.1.3.1. Complicações secundárias

Várias são as complicações e múltiplos são os agentes causais, infecciosos e não infecciosos. No entanto, as diferentes etiologias geram distintas alterações no SNC, e em diferentes momentos da evolução da infecção, como apontado no quadro 1 (OLIVEIRA ET AL., 1999). Enquanto as mais prevalentes infecções e neoplasias oportunistas se colocam na fase tardia da evolução, com comprometimento mais severo da imunidade, as menos prevalentes afecções inflamatórias predominam no momento da soroconversão, como a PIDA e PIDC, bem como nos momentos de relativa imunopreservação, ou de alterações imunológicas qualitativas, como a “EM-like” e as complicações vasculares (PRICE, 1998). No entanto, desde os meados da década de 90 até os nossos dias, após a introdução em grande escala dos regimes terapêuticos antirretrovirais de alta eficácia, temos experimentado uma mudança na proporcionalidade destas complicações, com uma tendência de queda das complicações infecciosas e um aumento das complicações inflamatórias e iatrogênicas (DORE ET AL., 1999).

Entre as complicações secundárias, há o grupo das complicações com comportamento de doença focal do SNC, e os agentes que estão relacionados com uma alteração difusa ou não focal. Desta forma, há uma estreita relação entre o tipo da disfunção central encontrada e o agente causador desta disfunção. Entre as principais etiologias de

apresentação como disfunção focal, podemos enumerar em ordem de incidência decrescente a neurotoxoplasmose, o linfoma primário de SNC e a leucoencefalopatia multifocal progressiva. As mais relevantes, com comprometimento, no geral, mais difuso, em nosso meio, são a neurocriptococose e a neurotuberculose (OLIVEIRA ET AL., 1999) .

1.1.3.1.1. Neurotoxoplasmose

Fundamentada na reativação de uma infestação antiga, a neurotoxoplasmose é a principal causa de lesão focal de SNC em pacientes com infecção pelo HIV-1 (NAVIA ET AL., 1986c). A incidência de 20-30% do início da epidemia vem caindo, provavelmente pelas terapias antiretrovirais de alta eficácia (HAART) e pelas profilaxias, aqui especialmente, o uso do sulfamethoxazole/trimethoprim, para prevenção de infecção por *Pneumocystis carinii*, o qual tem uma relativa cobertura para o *Toxoplasma gondii* (GRANT ET AL., 1990; JACOBSON ET AL., 1994; ANTINORI ET AL., 1997). É, no entanto, calculado um risco de 6-12% de desenvolvimento de neurotoxoplasmose, para um indivíduo com infecção pelo HIV-1 e IgG sérica positiva para toxoplasmose (WONG ET AL., 1984). As manifestações clínicas predominantes, como já exposto, são os déficits focais como as hemiparesias, afasias, hemianopsias, ataxias, alterações do conteúdo mental e do sistema extra-piramidal. Sintomas gerais como febre, cefaléia, queda do estado geral e ainda crises epiléticas, também podem estar presentes (NAVIA ET AL., 1986; NATH ET AL., 1987; MAGGI ET AL., 1996).

Os exames de imagem, como a tomografia axial computadorizada de crânio, e sobretudo a ressonância nuclear magnética, que pode mostrar lesões não vistas na TAC (LEVY & BREDESEN, 1985; LEVY ET AL., 1986), são os de eleição para o propedêutica armada. Permitem visualizar as lesões, com as suas características próprias, por vezes já sugerindo a determinada etiologia, ainda que desprovida de valor absoluto (HARRISON & MCARTHUR, 1995). No caso da neurotoxoplasmose, geralmente há mais de uma lesão, tipo expansiva, com efeito de massa e captação anelar de contraste. As topografias prediletas são os núcleos da base e transição córtico-subcortical, pela característica da irrigação destes locais, e a disseminação hematogênica do *Toxoplasma gondii* (LEVY &

BREDESEN, 1985; LEVY ET AL., 1986). O exame de líquido traz pouco auxílio diagnóstico, além de frequentemente ser de risco na doença focal. Costuma apontar alterações inespecíficas gerais, e a detecção do DNA do agente infeccioso por reação em cadeia de polimerase, apesar de promissor, ainda tem valor diagnóstico restrito (OSTERGAARD ET AL., 1993). No tocante aos estudos de reações imunológicas laboratoriais específicas, a sorologia IgG positiva para toxoplasmose é um dado fundamental de possibilidade diagnóstica, tornando-o bastante improvável na sua ausência, sobretudo na presença de lesão única na RNM (OLIVEIRA ET AL., 1994; PRICE, 1998). Sendo a mais frequente causa de alteração focal de sistema nervoso central, é sempre advogado, nestas situações, o tratamento empírico para neurotoxoplasmose, fazendo este, em última instância, o duplo papel terapêutico e diagnóstico. Outros procedimentos de auxílio diagnóstico são o SPECT - Single photon emission computed tomography, com Tório 201, na diferenciação de lesões infecciosas e tumores (O'MALLEY ET AL., 1994; RUIZ ET AL., 1994; BERRY ET AL., 1995), e a biópsia, se insuficiente for a investigação anterior (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1996).

1.1.3.1.2. Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Causada pelo vírus JC, um papovavírus humano, é a terceira causa de encefalopatia focal em pacientes com aids, com prevalência em torno de 4% (GILLESPIE ET AL., 1991). Comprometendo pacientes com contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm³, parece, contudo, ter curso mais dramático, quando este número é inferior à 90 células/mm³ (FONG ET AL., 1995). Tem início e curso usualmente mais insidiosos que a toxoplasmose e se apresenta com manifestações de disfunção focal de SNC, onde são predominantes as afasias, disartrias, alterações de campos visuais, as hemiparesias, hemissíndromes sensitivas, bem como as alterações cerebelares e de tronco, que podem aparecer combinadas com as outras lesões hemisféricas (VON EINSIENDEL ET AL., 1993).

Em relação à propedêutica armada, a RNM é o exame de escolha, onde aparecem lesões subcorticais, comprometendo as fibras "U", como que esculpindo a região cortical ílesa, principalmente nas regiões frontais e parieto-occipitais. Ausência do efeito de

massa e parca ou nenhuma captação de contraste são outros elementos que caracterizam a imagem da Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (VON EINSIENDEL ET AL., 1993).

O exame de líquido muitas vezes normal ou com discretas alterações inespecíficas, pouco acrescenta, exceto pela pesquisa do DNA viral pelo método de PCR, o qual tem forte valor diagnóstico, quando presente (TELENTI ET AL., 1990; TORNATORE ET AL., 1992; DÖRRIES ET AL., 1998; MONNO ET AL., 1998). A biópsia das lesões é outro recurso disponível e pode melhor configurar a suspeita diagnóstica no exame histológico geral, onde há uma desmielinização e destruição citolítica, resultantes da infecção dos oligodendrócitos, ou na pesquisa específica do vírus no tecido (AKSAMIT, 1993; VON EINSIENDEL ET AL., 1993). A evolução é variável, podendo haver desde a remissão espontânea da doença, o que raramente acontece, até uma sobrevida média de 12 semanas, no grupo com contagem de linfócitos CD4+ inferior a 90 células/mm³ (SEVER & MADDEN, 1983; KNOWLES ET AL., 1991; AKSAMIT, 1993; FONG ET AL., 1995; BRINK & MILLER, 1996).

Os recursos terapêuticos são limitados, já se tendo usado várias drogas, como o interferon-alfa, a citarabina, o camptotecin e a terapia antiretroviral de alta eficácia, mas sem eficiência estabelecida (PORTEGIES ET AL., 1991; STEIGER ET AL., 1993; HEIDE ET AL., 1995; MORENO ET AL., 1996; ANTINORI ET AL., 1997; O'BRIEN & HOVANAR, 1997; VOLLMER-HAASE ET AL., 1997; DOMINGO ET AL., 1997; ELLIOT ET AL., 1997). O cidofovir, droga recentemente licenciada para tratamento do citomegalovírus, tem se demonstrado ativa *in vitro* contra o vírus JC, e alguns relatos de resposta clínica começam a permear a literatura. Os resultados são encorajadores, no entanto, ainda duvidosos (BLICK ET AL., 1998; BROSGART ET AL., 1997; OLIVEIRA ET AL., 1998).

1.1.3.1.3. Linfoma primário do sistema nervoso central

O linfoma primário de SNC configura a segunda causa mais freqüente de lesão focal de SNC, no contexto da infecção pelo HIV-1 (SO ET AL., 1986; RIZZARDINI ET AL., 1990; GALLETO & LEVINE, 1993). Principal diagnóstico diferencial da

neurotoxoplasmose, esta neoplasia oportunista originária de células B, virtualmente relacionada à infecção crônica pelo vírus de Epstein Barr, cujo material genético é com frequência encontrado nas células neoplásicas, manifesta-se como um processo expansivo de SNC (ROSENBLUM ET AL., 1988).

Evolui clinicamente de forma mais insidiosa que a infecção por *Toxoplasma gondii* e menos que a LMP (PRICE, 1998). As lesões comprometem no geral as regiões periventriculares e avançam pela superfície sub-ependimária. Estas imagens podem ser vistas nos estudos por TAC e RNM, onde aparecem com uma captação mais difusa e homogênea do que nos processos infecciosos, onde costumam ser anelares. No entanto, estas características são sugestivas, mas não diagnósticas (POON ET AL., 1989; DINA, 1991; JOHNSON ET AL., 1997).

O exame de líquido contribui de forma relativa, com encontro de células neoplásicas em menos de 5% dos casos (McARTHUR, 1987). A maior contribuição deste fluido tem se relacionado com a pesquisa do DNA do EBV por PCR, em virtude de estar envolvido na patogênese do tumor. Não tem valor de forma isolada, porém contribui quando somado aos outros métodos investigatórios, como RNM/TAC e o SPECT ou PET - Positron emission tomography (O'MALLEY ET AL., 1994; RUIZ ET AL., 1994; BERRY ET AL., 1995). O SPECT, quando usado com o marcador Tálcio 201, tem mostrado boa sensibilidade através do estudo da captação do radiofármaco, na diferenciação de lesões captantes (neoplasias) e lesões não captantes (infecções) (RUIZ ET AL., 1994). Apesar de não ser um consenso na literatura, alguns autores defendem valor diagnóstico para o linfoma primário de SNC na combinação de um SPECT captante e um PCR líquido positivo para EBV, na investigação de lesões expansivas do SNC, em pacientes com infecção pelo HIV-1 (O'MALLEY ET AL., 1994). No entanto, até nossos dias, o exame anátomo-patológico, acessível através de biópsia, ainda é insubstituível para este diagnóstico, exceto em situações especiais, quando esta estiver absolutamente contraindicada (LEVY ET AL., 1992).

O tratamento é fundamentalmente radioterápico, reservando a quimioterapia para momentos particulares, como nas recidivas (FORSYTH ET AL., 1996). A sobrevida é ainda relativamente baixa, mas tem aumentado com a melhora dos tratamentos

antirretrovirais e profilaxias específicas, uma vez que os pacientes com linfomas tratados, em grande parte, têm como causa do óbito, outra doença associada, e não a neoplasia propriamente dita (FORMENTI ET AL., 1989; BAUMGARTNER ET AL., 1990).

1.1.3.1.4. Neurocriptococose

A infecção do sistema nervoso central pelo *Cryptococcus neoformans* é ao mesmo tempo, a mais freqüente infecção fúngica e a mais freqüente complicação secundária não focal de SNC, em pacientes com aids. Cerca de 10% destes pacientes podem desenvolver esta infecção, a qual tem uma alta taxa de mortalidade (15%), e uma sobrevida média de 8,4 meses (DESMET ET AL., 1989; HARRISON & MCARTHUR, 1995).

Comprometendo fundamentalmente o espaço subaracnoídeo, manifesta-se principalmente com sintomas gerais como febre, mal estar geral e a marcante cefaléia, sintoma capital desta infecção. Alterações do conteúdo mental e alterações visuais podem estar presentes, sobretudo nos quadros mais graves (CHUCK & SANDE, 1989; GOLNIK ET AL., 1991).

O diagnóstico é fundamentalmente baseado no exame do líquido, onde as anormalidades gerais são discretas, podendo até ser completamente normal, no entanto, a pesquisa do antígeno criptocócico, a coloração com nanquim - Tinta da China, e a cultura são bastante reveladoras do diagnóstico, servindo, também, especialmente a última, como um fiel controle da eficiência terapêutica (KOVACS ET AL., 1985; ZUGER ET AL., 1986; GAL ET AL., 1987; SHAUNAK ET AL., 1989). Os exames de imagem, neste caso, podem ser normais, mas há possibilidade de lesões comprometerem o parênquima cerebral. As anormalidades mais encontradas são um realce meníngeo e hiperintensidades na fase T2 da RNM, relacionadas com a dilatação dos espaços de Virchow-Robin (GARCIA ET AL., 1985).

A terapia tradicional é baseada nos anti-fúngicos, principalmente a Anfotericina-B (SUGAR ET AL., 1990). Contudo, um tópico de extrema relevância, no âmbito terapêutico da neurocriptococose, refere-se ao controle da hipertensão intracraniana, a qual configura a principal causa de seqüelas visuais e auditivas, quando não o óbito (DENNING ET AL., 1991).

1.1.3.1.5. Neurotuberculose

A Organização Mundial de Saúde estima que 4,4 milhões de pessoas no mundo estão co-infectadas com *Mycobacterium tuberculosis* e HIV-1 (CDC, 1994). Sendo a tuberculose uma endemia nacional e havendo um número crescente de pacientes com infecção pelo HIV-1, junto com outros países em desenvolvimento, damos uma contribuição significativa a esse contingente (NARAIN ET AL., 1992).

A tuberculose é a segunda infecção mais freqüente não focal de SNC em pacientes com aids (MCARTHUR & HARRISON, 1997a). Esta resulta da reativação de focos latentes, e o risco desta reativação na aids pode alcançar 50% (SHAFFER ET AL., 1991; BERENGUER ET AL., 1992). A meningite tuberculosa resulta da ruptura de focos subependimários da micobactéria, gerando uma inflamação das meninges (RICH & MCCORDOCK, 1933). O quadro geralmente se instala com febre, indisposição, cefaléia, confusão mental e rigidez nuchal. Entre estes, somente o último parece diferenciar-se pela menor expressão, nos pacientes com aids, em relação aos soronegativos (GOPINATHAN ET AL., 1983; MCARTHUR & HARRISON, 1997a). A intensa inflamação meníngea pode comprometer os pares cranianos em seu trajeto, fenômeno que caracteriza, de certa forma, esta etiologia. Podem ainda ocorrer endarterites, com mediações vasculares secundárias, e formação de tuberculomas no parênquima cerebral. Os últimos, mais encontrados nos pacientes com infecção pelo HIV-1 (MCARTHUR & HARRISON, 1997a). Outro fato importante a ressaltar é que não necessariamente há imunossupressão severa nestes pacientes, que, por vezes, desenvolvem o quadro, com a contagem de linfócitos CD4+ superior a 200 células/mm³ (SHAFFER ET AL., 1991; BERENGUER ET AL., 1992).

O diagnóstico é baseado fundamentalmente no exame de líquido, onde as anormalidades gerais são freqüentes e mais expressivas que na neurocriptococose, seu principal diagnóstico diferencial. É raríssimo a tuberculose meníngea se apresentar com o estudo químico-citológico líquido normal, e o que encontramos, na maioria das vezes, é um aumento do número de células, às custas de linfócitos, podendo chegar até 1000 células/mm³. A proteína também é significativamente alta, chegando até 1000 mg/dl, e a glicose usualmente consumida. A pesquisa pela coloração de Ziehl-Nielsen tem baixa positividade, e a cultura é proibitivamente demorada, para que dela dependa o tratamento (SHAFFER ET AL., 1991; BERENGUER ET AL., 1992). A detecção do DNA do agente por PCR no LCR, ainda é problemática (MUNIZ, 1998), e a dosagem da enzima Adenosina-Deaminase neste líquido, tem sido de precioso auxílio para o diagnóstico de probabilidade da infecção (RIBERA ET AL., 1987; EMA ET AL., 1988).

Os exames de imagem, TAC e RNM, exceto nas complicações focais acima citadas, mostram usualmente uma maior captação de contraste nas meninges, quando não uma hidrocefalia, complicação comum, e que pode requerer recurso terapêutico adicional, como uma válvula de derivação líquórica (TANDON, 1978; MCARTHUR & HARRISON, 1997a).

1.1.3.1.6. Doença de Chagas

A exemplo da tuberculose, outras endemias nacionais podem se sobrepor ao advento da epidemia de aids, com modificações no seu comportamento clínico habitual induzido pela imunossupressão secundária à infecção pelo HIV-1 (LEIGUARDA ET AL., 1990). A meningoencefalite chagásica, já descrita na fase aguda da infecção pelo *Trypanossoma cruzi* (HOFF ET AL., 1978), pode estar associada à reativação da infecção crônica, induzida por outras circunstâncias geradoras de imunossupressão como, por exemplo, indivíduos transplantados (PIZZI ET AL., 1982), com leucemia linfoblástica (SILVANA CORONA ET AL., 1988) e aids (METZE & MACIEL, 1993).

Tendo os linfócitos CD4+ papel nuclear na mediação da imunidade celular para a infecção pelo *Trypanossoma cruzi* (BEN YOUNÈS-CHENNOUFI ET AL., 1988), este parasita encontra na infecção pelo HIV-1, onde ocorre séria depressão deste contingente

celular, um momento de especial facilitação para a sua reativação e desenvolvimento de lesões expansivas no SNC. Desta forma, este agente constitui diagnóstico diferencial de lesões encefálicas focais, no contexto da infecção pelo HIV-1, sobretudo, porém, não de modo exclusivo (GLUCKSTEIN ET AL., 1992), nas regiões endêmicas para esta infecção, como descrito por ROSEMBERG ET AL. (1992) e METZE & MACIEL (1993).

1.1.3.1.7. Neurocisticercose

A neurocisticercose, uma das mais importantes doenças parasitárias do SNC em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil, outros países da América do Sul e do continente africano (SPINA-FRANÇA, 1956; BALASUBRAMANIAM ET AL., 1971; TAKAYANAGUI & JARDIM, 1983), apresenta-se em situação controversa, no que se refere à sua relação com a epidemia de aids (OLIVEIRA ET AL., 1997). Há um número baixo de casos de co-infecção desta parasitose em pacientes com aids (THORNTON ET AL., 1992; CLINTON ET AL., 1995; SCHULTE ET AL., 1996). Além disso, os poucos casos relatados com expressão clínica da neurocisticercose, geralmente se encontram na fase assintomática da infecção pelo HIV-1 (THORNTON ET AL., 1992) ou se apresentam de forma assintomática, nos indivíduos com presença de sintomas correlatos à infecção pelo HIV-1 (CLINTON ET AL., 1995).

Na esfera epidemiológica, uma vez tendo esta endemia ultrapassado os limites da zona rural, bem como a epidemia os das zonas urbanas, somados com as altas incidências e prevalências das duas (SCHENONE ET AL., 1982; BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO-MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996), a sua sobreposição deveria ser mais freqüente do que o observado, refletida em quadros clínicos de co-infecção (SCHULTE ET AL., 1996; OLIVEIRA ET AL., 1997).

Quanto à patogenia, a imunidade celular e humoral estão envolvidas na resposta do hospederio à infecção pela fase larval da *Taenia solium*, demonstrando particular susceptibilidade, quando na presença de suas alterações (MONROY-OSTRIA ET AL., 1993). Este, outro fator que seria de impulso para o estabelecimento da provável correlação,

todavia inexistente. Entretanto, a viabilidade dos cistos no SNC dependem de uma complexa interação destes com o hospedeiro, o que inclui a capacidade da evasão imunológica por parte dos parasitas, envolvendo complexos mecanismos, desde o mascaramento de antígenos de superfície, até estímulos interferenciais específicos na defesa do hospedeiro, tanto na esfera sistêmica, quanto no SNC, sítio imunologicamente privilegiado ao seu desenvolvimento (RICKARD & WILLIAMS, 1982; HERRERA ET AL., 1994). Em complemento, GEVORKIAN ET AL. (1996), no México, descreveram uma reatividade sorológica à gp41 do HIV-1, em pacientes com neurocisticercose e sem infecção pelo HIV-1. Isto poderia apontar para alguma interferência entre estes agentes, de distinta imunopatogênese e neuropatogênese (HERRERA ET AL., 1994; KAUL ET AL., 2001).

As alterações imunológicas causadas pela infecção pelo HIV-1, bem como a crônica imunoativação no SNC parecem não ser elementos facilitadores, mas geradores de dificuldade para o parasita, o qual não encontraria campo para a aplicação de seus mecanismos de instalação e desenvolvimento (SCHULTE ET AL., 1996; OLIVEIRA ET AL., 1997). Estas questões estão ainda em aberto, com necessidade de estudos que venham a clarear esta obscura relação.

1.1.3.1.8. Outras complicações

Várias outras complicações de SNC podem acontecer nesta fase da evolução, conforme listadas no quadro 1 (OLIVEIRA ET AL., 1999). Merece destaque a neurosífilis, assunto bastante polêmico na literatura, com variada forma de apresentação (LANSKA ET AL., 1988; BERGER ET AL., 1992), contudo, tendo a meningítica como a principal, e uma evolução que pode ser acelerada no contexto da infecção pelo HIV-1 (JOHNS ET AL., 1987; TRAMONT, 1987; HOOK, 1989). Há dificuldade diagnóstica pelos resultados falsos-positivos e falsos-negativos das reações tradicionais (HICKS ET AL., 1987; ROMPALO ET AL., 1992; YNNON ET AL., 1996), e ausência de uma pesquisa genômica por PCR eficiente que a confirme (BURSTAIN ET AL., 1991), sendo aceitável uma abordagem terapêutica na forte suspeita clínica, mesmo com dúvida diagnóstica laboratorial (MUSHER, 1991; MCARTHUR & HARRISON, 1997b).

Importante relevo também deve ser feito à infecção por Citomegalovírus. Tendo como apresentação mais freqüente a neuroretinite, de diagnóstico relativamente simplificado pelo exame de fundo de olho, ressalto também a encefalite, pela sua gravidade. Esta pode ter curso clínico mais lento, confundindo-se com a encefalite pelo HIV-1, ou mais rapidamente progressivo, como uma encefalite aguda. Deve ser prontamente diagnosticada e tratada, pois as seqüelas são diretamente proporcionais ao tempo da instituição terapêutica. O estudo por PCR líquórico e as imagens periventriculares na RNM, podem abreviar o tempo da instituição do Gancyclovir ou Foscarnet (POST ET AL., 1986; KALAYJIAN ET AL., 1993; HOLLAND ET AL., 1994).

Outro destaque deve ser dado à doença vascular. Com freqüência suficiente para ser implicada como uma complicação da infecção pelo HIV-1, pode estar associada à vários agentes infecciosos como a própria sífilis ou fungos, e, sobretudo, à presença de anticorpo anti-fosfolípide (LEVINE ET AL., 1990). A etiologia deve ser sempre exaustivamente procurada, na tentativa de prevenir a reincidência ou instalação definitiva de lesões isquêmicas ou hemorrágicas, as quais tem forte impacto negativo na evolução destes pacientes (ENGSTROM ET AL., 1989).

1.1.3.2. Complicações diretamente relacionadas ao HIV-1

Antes da descrição do HIV-1, e do estabelecimento de sua relação causal com a aids (BARRÉ-SINOUSSE ET AL., 1983; GALLO ET AL., 1984), as complicações neurológicas eram todas atribuídas a agentes secundários, como na clássica descrição de SNIDER ET AL. (1983). Esses autores já tinham demonstrado a existência de uma encefalopatia que, contudo, atribuíram ao Citomegalovírus.

Após o conhecimento do HIV-1 e de suas propriedades (SHAW ET AL., 1983; HO ET AL., 1985; LEVY ET AL., 1985; KOENIG ET AL., 1986; GABUZDA ET AL., 1986; GARTNER ET AL., 1986; WILEY ET AL., 1986), um entendimento mais profundo pôde ser alcançado, determinando um papel mais amplo e específico do HIV-1 em relação ao SNC, como nas destacadas contribuições de NAVIA ET AL. (1986a) e NAVIA ET AL.

(1986b). Nestes dois trabalhos, os autores, em profunda análise clínico-neuropatológica, reconheceram várias das complicações secundárias classicamente contextuais à infecção pelo HIV-1, bem como estabeleceram critérios evolutivos mais claros, através das alterações estruturais de relação direta com o HIV-1 e suas expressões sintomáticas, vestindo ao que chamavam encefalite ou encefalopatia subaguda, da denominação "Complexo Demencial da aids" - CDA. Posteriormente, em denominação mais abrangente e descritiva, este passaria a ser chamado Complexo cognitivo-motor ligado ao HIV-1 - CCMHIV (EPSTEIN & GENDELMAN, 1993; ARAÚJO ET AL., 1994; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1996).

Após estas definições iniciais, fizeram-se dúvidas e preocupações sobre a frequência e o momento em que estas alterações cognitivas apareceriam. Proposições iniciais advogavam em favor de alterações cognitivas precoces (GRANT ET AL., 1987). Contudo, a ampliação do conhecimento sobre o tema, e uma melhor definição de critérios diagnósticos e evolutivos, possibilitaram outras análises, com variáveis mais bem controladas, e puderam trazer à luz que o CDA ou CCMHIV é capítulo mormente da fase de imunossupressão instalada (JANSSEN ET AL., 1989; MCARTHUR ET AL., 1989; SELNES ET AL., 1990; REIVANG ET AL., 1991; NUWER ET AL., 1992; MCALLISTER ET AL., 1992; CHONG ET AL., 1993; BACELLAR ET AL., 1994; MARDER ET AL., 1995).

A prevalência do CCMHIV sempre se mostrou bastante variável, a depender da população, do período e dos critérios utilizados. NAVIA ET AL. (1986a) e NAVIA ET AL. (1986b), estudando retrospectivamente um grupo de pacientes necropsiados, encontraram uma prevalência de 66%. LEVY & BREDENSEN (1985) estimaram em cerca de 7-15%, e MCARTHUR (1987), em 16%. JANSSEN ET AL. (1992), em estudo longo, com grande número de pacientes, encontrou encefalopatia em 7,3% dos pacientes. Ainda neste trabalho, os autores encontraram uma incidência anual de 1,9/100.000, entre 20 e 59 anos de idade, e observaram que este índice crescia nos dois extremos da faixa etária. MCARTHUR (1993) encontrou dados de prevalência semelhantes (7,1%), porém referiu como fatores associados, a baixa concentração de hemoglobina, a perda de massa corporal e os sintomas constitucionais. Na Escócia, BELL ET AL. (1996) demonstraram significativa diferença na

presença desta encefalopatia, a depender do grupo de risco, sendo mais freqüente em usuários de drogas intravenosas, da imunossupressão e do não uso de AZT, e independente da presença ou não de infecções secundárias ou neoplasias realcionadas à infecção pelo HIV-1. No entanto, QURESHI ET AL. (1998) encontraram que 4,5% dos pacientes evoluíram com demência em seguimento de dois anos. Os fatores que se associaram positivamente à demência foram a baixa contagem de linfócitos CD4+, a anemia e as infecções definidoras de aids e câncer. Enquanto pacientes com CD4+ > 100 células/mm³ e sem outros destes fatores de risco apresentavam probabilidade de desenvolvimento de demência <1% em dois anos, os indivíduos com CD4+ <100 células/mm³ e com estes fatores de risco tinham a probabilidade de 18,6-24,9%, no mesmo período.

Com o evoluir da epidemia, o CCMHIV sofreu grande impacto das interferências terapêuticas, sobretudo pela introdução da zidovudina, como reportado por PORTEGIES ET AL. (1989), onde observaram uma queda na prevalência de 36% para 2%, entre os pacientes respectivamente não tratados e tratados com AZT. Parece, ainda, que também os outros agentes antiretrovirais, os quais temos incorporado em nosso arsenal terapêutico nos últimos tempos, e que sem dúvida têm transformado a evolução da epidemia, podem, também, de forma direta ou indireta, repercutir sobre a doença viral primária do SNC (YARCHOAM ET AL., 1987; SIDTIS ET AL., 1993; GAZZARD & MOYLE, 1998; BRODT ET AL., 1997; GILQUIN ET AL., 1997). Há, no entanto, divergências sobre a magnitude do impacto das terapias combinadas de alta eficácia sobre o declínio cognitivo destes pacientes. FERRANDO ET AL. (1998) relata uma queda na incidência, no entanto, extenso trabalho de DORE ET AL. (1997), com grande número de pacientes, refere-se a discreta alteração na prevalência do CCMHIV na Austrália, após a instituição dos novos esquemas de tratamento antirretroviral. E mais, estes esquemas não parecem conferir total proteção ou capacidade de reversão do CCMHIV (DORE ET AL., 1999; MAJOR ET AL., 2000), podendo, eventualmente, ter sua prevalência aumentada com o maior tempo de sobrevida destes pacientes, resultantes da eficiência sistêmica dos novos esquemas terapêuticos (LIPTON, 1997; CLIFFORD, 2000). Em publicação mais recente, SACKTOR ET AL. (2001) descreveram uma queda da prevalência mundial do CCMHIV, de 20 a 30% antes, para 10,5% após a introdução do HAART, em meados da década de 90. Contudo, houve um aumento do CCMHIV como doença definidora da aids,

ou seja, o declínio cognitivo como primeira manifestação sintomática da infecção pelo HIV-1, e um aumento do número de casos com média de CD4+ maior que 200 células/mm³. Comportamento diverso da mais severa imunossupressão encontrada por outros autores, anteriormente (BELL ET AL., 1996). Ponto de destaque, e de suma importância, relaciona-se com uma alteração do curso do declínio cognitivo, sendo uma forma menos fulminante, o chamado complexo cognitivo motor-menor ligado ao HIV-1, o mais encontrado em nossos dias, ao contrário da demência franca, largamente descrita nos tempos anteriores e permanecendo como a principal causa de demência em pacientes com menos de 40 anos e um fator de risco isolado de mortalidade para pacientes com infecção pelo HIV-1 (ELLIS ET AL., 1997). Estes dados apontam para uma proteção incompleta dos antirretrovirais, no controle da ação do HIV-1 no SNC, muito devido à baixa penetração dos inibidores de proteases e de vários análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ENTING ET AL., 1998). Desta forma, fica inevitável a seguinte reflexão: a despeito do impacto sistêmico ter sido capaz de influir sobre a incidência do CCMHIV, quando tempo durará seu efeito indireto, sendo que sua ação direta no SNC tem cobertura incompleta (MAJOR ET AL., 2000; GARTNER, 2000)? Esta dúvida só pode se agravar com as recentes descrições de diferentes padrões de resistência aos antirretrovirais, das subpopulações virais do plasma e do líquido, descritas por CUNNINGHAM ET AL. (2000).

O CDA ou CCMHIV clinicamente se caracteriza pela evolução progressiva, em semanas ou meses, do comprometimento dos domínios da cognição, do comportamento e da motricidade, seguindo critérios específicos pré-determinados (JANSSEN ET AL., 1991). De acordo com as suas características é classificada entre as chamadas demências subcorticais (NAVIA ET AL., 1986a; NAVIA ET AL., 1986b). O complexo dos sintomas iniciais inclui esquecimento, perda da capacidade de concentração, diminuição da libido, apatia, inércia, perda de interesse no trabalho e nos hobbies, resultando em retração social. Bem no princípio, os pacientes podem ainda com maior esforço, manter as atividades diárias, inclusive com testagem neuropsicológica sumária dentro dos parâmetros da normalidade. Porém, com dificuldade expressa por lentificação ou hesitação na realização de testes um pouco mais complexos e no cotidiano, apresentando necessidade de reler parágrafos anteriores ou re Checagem de tarefas já realizadas. Com a progressão evolutiva, o

paciente se torna cada vez mais comprometido, confuso e dependente até para as tarefas mais simples (PRICE & BREW, 1988; PORTEGIES ET AL., 1993). As alterações motoras, como as cognitivas, têm na lentificação um elemento comum e marcador bastante expressivo deste transtorno. Um aumento do tremor fisiológico e alteração da coordenação aumentam a sintomatologia, que pode ser completada por uma paraparesia espástica, com comprometimento quase exclusivamente motor e alteração de esfíncteres, quando a mielopatia vacuolar coexiste. Ao exame, nota-se uma dificuldade para a realização de movimentos finos e alternos. A anormalidade dos movimentos sacádicos oculares é precoce e pode ser um guia da suspeita do quadro. Os reflexos profundos geralmente estão exaltados, podendo na existência concomitante de polineuropatia, o que não é raro, apresentar hipoatividade dos reflexos aquileus em dissociação com a exaltação dos outros, e presença de sinal de Babinski bilateral. Reflexos primitivos como “snout” e “grasping” podem estar presentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990; JANSSEN ET AL., 1991; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1996). A evolução usualmente tem padrão simétrico, no entanto, manifestações focais atípicas são descritas (GALLO ET AL., 1996). A descrição, até o momento, refere-se ao denominado complexo cognitivo-motor ligado ao HIV-1, quando as manifestações são predominantemente cognitivas, ou mielopatia associada ao HIV-1, quando predominam os sintomas motores, sobretudo nos membros inferiores. O termo distúrbio cognitivo-motor menor associado ao HIV-1, refere-se a sintomas que se assemelham ao estágio inicial de evolução do CCMHIV, porém, quase estáveis ou muito lentamente progressivos, sem o caráter implacável e rapidamente evolutivo do primeiro, e de patogenia ainda mais obscura (JANSSEN ET AL., 1991; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 1996).

O diagnóstico do CCMHIV baseia-se no histórico, exame físico, exame neurológico sensitivo-motor, exame neuropsicológico, psicopatológico e em vários tipos de exames subsidiários complementares, que têm, ao mesmo tempo, função de afastar processos secundários ou exclusão diagnóstica, bem como mostrar alterações sugestivas, compatíveis com as alterações centrais de relação direta com o HIV-1 (HARRISON & McARTHUR, 1995). O exame neuropsicológico tem o encargo da definição qualitativa e quantitativa das alterações cognitivas, sendo o elemento fundamental do diagnóstico. Para isto, é necessário dispor de uma testagem que seja suficiente para abordar os domínios da

cognição, que geralmente aí estão comprometidos, como a lentificação psicomotora, a concentração e a atenção. Várias são as estratégias (WORTH ET AL., 1993), no entanto, uma bateria sugerida é composta por sete conhecidos testes: Repetição de Dígitos Ordem Direta, Repetição de Dígitos Ordem Inversa, Teste Auditivo de Aprendizado Verbal, Teste do Dígito-símbolo, Fluência Verbal, “Grooved Pegboard” e Teste de Trilhas A e B (LEZAK, 1995; SELNES ET AL., 1990; SELNES ET AL., 1991a; SELNES ET AL., 1991b; SELNES ET AL., 1993). Dentre os exames subsidiários, a documentação da imunossupressão tem um caráter essencial, uma vez que é bastante improvável este diagnóstico na sua ausência. Não são necessárias outras manifestações clínicas concomitantes, pois o CCMHIV pode ser o quadro definidor da aids. No entanto, é pouco provável que aconteça com contagem de linfócitos CD4+ acima de 200 células/mm³ (SELNES ET AL., 1990). Mais recentemente, no entanto, após a introdução no arsenal terapêutico dos regimes antirretrovirais combinados de alta eficácia, de modo mais freqüente tem se observado declínio cognitivo com contagens de CD4+ superiores a 200 células/mm³, bem como também mais usualmente, o CCMHIV tem se apresentado como doença definidora (SACKTOR ET AL., 2001), além de curso clínico mais lento, semelhante ao complexo cognitivo-motor menor ligado ao HIV-1 (ELLIS ET AL., 1997). Os exames de imagem também têm situação de destaque, pois a TAC e sobretudo a RNM podem excluir grande parte dos agentes secundários e apontar anormalidades, como uma atrofia cerebral difusa e um aumento de sinal em T2, principalmente nos núcleos da base e substância branca. Estas anormalidades, contudo, não têm valor intransitivo, como documentadores de disfunção do SNC (EVERAL ET AL., 1997). Estudos por espectroscopia parecem aumentar a sensibilidade do primeiro, especialmente nos momentos iniciais, onde as alterações são mais discretas e necessitam de uma investigação mais sensível e verticalizada, entretanto, também sem capacidade de definição diagnóstica (CHONG ET AL., 1993; WILKINSON ET AL., 1997a; WILKINSON ET AL., 1997b; HARRISON ET AL., 1998). O estudo neurofisiológico, tipo eletroneuromiografia e potenciais evocados podem ainda colaborar na investigação de sintomas discretos e estados subliminares, tanto do SNC quanto do SNP, porém, de complexa relação com a funcionalidade clínica (CONNOLLY ET AL., 1994; CONNOLLY ET AL., 1995). O estudo do líquido tem pareamento de importância com a imagem. Elemento fundamental

para exclusão de outros diagnósticos diferenciais (MONNO ET AL., 1998), acena com a possibilidade de múltiplos estudos, na tentativa de encontro de um marcador laboratorial para o CCMHIV. As anormalidades no estudo geral são inespecíficas e podem aparecer tanto em pacientes assintomáticos, quanto sintomáticos, de modo indiferenciado. Pode haver uma leve elevação no conteúdo protéico, também no número de leucócitos, às custas de linfomononucleares, e a glicose, usualmente, é normal (MARSHALL ET AL., 1988). Em relação aos marcadores, várias tentativas permeiam a literatura. O isolamento líquórico do HIV-1 e a detecção do antígeno HIV-1p24, mostraram-se de valor relativo para este propósito (BREW ET AL., 1994; ROYAL ET AL., 1994). A dosagem líquórica da Beta-2 microglobulina e da neopterina, apesar de não específica, ou seja, podendo também aumentar em processos infecciosos secundários, tem boa relação com o CCMHIV, na exclusão de outros diagnósticos, a despeito de resultados quantitativos conflitantes em relação à magnitude das alterações anátomo-patológicas (BREW ET AL., 1990; BREW ET AL., 1992; BREW ET AL., 1996; McARTHUR ET AL., 1992; WILEY ET AL., 1992). A detecção quantitativa do RNA-HIV-1 líquórico por PCR, a exemplo do seu papel, na dosagem plasmática em relação à doença sistêmica, mostra-se bastante atraente também como um marcador da evolução do CCMHIV. Há resultados encorajadores, porém, ainda não suficientemente específicos, na determinação de seus valores preditivos sobre a evolução clínica (BREW ET AL., 1997; CINQUE ET AL., 1998; McARTHUR ET AL., 1997).

A patogenia, apesar de muito estudada, ainda reserva grandes lacunas no seu entendimento. O seu completo domínio deverá envolver uma profunda conciliação das observações clínicas, patológicas e virológicas (OLDSTONE & VITKOVIC, 1995). O HIV-1 tem um acesso precoce ao SNC, via infecção de células endoteliais, resultando em infecção de macrófagos perivasculares, ou via ingresso de macrófagos já infectados. Este parece, no entanto, ser só o início de um processo de reinfecção contínua, e, ainda, gerador de uma infecção persistente no SNC (HO ET AL., 1985; McARTHUR ET AL., 1988). Elemento importante na invasão precoce, parece ser, como observado em modelo de ratos transgênicos, o Gp120 circulante, com sua capacidade geradora de disfunção na barreira hemato-encefálica, na fase de viremia aguda da infecção primária (TONEATTO ET AL., 1999). Já na fase avançada da infecção, outros fatores sistêmicos são determinantes, como o

aumento na circulação de monócitos com expressão CD16 e CD69, os quais, quando ativados, são capazes de aderir ao endotélio normal da microvasculatura cerebral, migrando e desencadeando processos deletérios ao SNC (GARTNER, 2000). Os fatores reguladores da migração de células monocitárias através da BHE, como a proteína quimio-atrativa dos monócitos - MCP-1, também tem papel definidor no carreamento viral para o SNC (ASENSIO & CAMPBELL, 1999). Neste complexo processo da migração celular, estão ainda envolvidas as moléculas de adesão, como o aumento da expressão da molécula de adesão celular 1 - VCAM-1 (SASSEVILE ET AL., 1994). Além destes fatores de migração celular, existe a sugestão de que a citocina fator de necrose tumoral-alfa, seria responsável pela abertura de uma rota paracelular de invasão viral através da BHE (FIALA ET AL., 1997). Após a entrada no SNC, o HIV-1 causa uma infecção produtiva, sobretudo nas células derivadas da medula óssea como os macrófagos, que têm ambos os receptores CD4+ e quemoquinas. Estes, juntamente com as células da micróglia, podem se tornar ativados, mesmo sem esta infecção produtiva, o que não acontece com os neurônios e células da macroglia. É controversa a capacidade de infecção restrita destas últimas, com expressão de produtos gênicos regulatórios, mas sem a produção de progene infeccioso (BAGASRA ET AL., 1996; TAKAHASHI ET AL., 1996). A infecção, portanto, de relativa restrição celular no SNC, levanta questões sobre outros fatores indiretos envolvidos na patogenia da disfunção cerebral. Apenas a capacidade de penetração no SNC, produzindo uma infecção limitada, parece insuficiente, e este neurotropismo, junto com a neurovirulência e a neurotoxicidade, seriam os elementos estruturais da capacidade deste vírus de gerar as conhecidas disfunções no SNC (HARRISON & McARTHUR, 1995; PRICE, 1998). O primeiro ponto de destaque, é que a despeito da entrada precoce no SNC, parece ser necessária ao menos uma imunossupressão relativa para o advento do CCMHIV. Deste modo, a perda da defesa contra o HIV-1, poderia ser um importante fator na permissão da replicação viral do HIV-1 no SNC. Assim sendo, o HIV-1 seria como uma infecção oportunista criadora da própria oportunidade. Por outro lado, este não parece ser elemento determinante exclusivo, pois nem todos os pacientes, com alta carga viral plasmática e baixa contagem de CD4+, demenciam (PRICE, 1998). Outro fator implicado seria a alteração da característica do vírus, uma vez que o isolamento viral mostra como propriedade biológica comum o tropismo macrofágico e, mais recentemente, revela ser

usuário do receptor chemoquina CCR5. Além disto, há a documentação de que a infecção pode ser compartimentalizada, com predomínio populacional distinto no SNC e, na periferia, nos pacientes com CCMHIV (WATKINS ET AL., 1990; WESTERVELT ET AL., 1991; CHENG-MAYER ET AL., 1992; CORBOY ET AL., 1992; O'BRIEN, 1994; HE ET AL., 1997; LAVI ET AL., 1997; VALLAT ET AL., 1998). Outro ponto a ser levantado seria uma imunoativação, com toxicidade mediada para o tecido cerebral. Aqui, uma série de eventos culminaria com disfunção ou lesão neuronal e modificações nas células gliais. A princípio, a produção de citocinas, resultante da ativação dos macrófagos, especialmente TNF-alfa e IL1-beta, atuando sobre os astrócitos e estimulando a produção de TGF-beta e do fator agregador de plaquetas. Estas substâncias, por sua vez, têm ação regulatória sobre a produção de citocinas pelos macrófagos, onde estão incluídos os já citados TNF alfa, a IL-1beta, além do ácido quinolínico e metabólitos do ácido aracdônico. Tanto os produtos da ativação macrofágica, como as substâncias derivadas dos astrócitos, têm atuação tóxica contra neurônios, astrócitos e oligodentrócitos, além de reduzir a produção de fatores neurotróficos derivados dos astrócitos, afetando a sobrevivência dos neurônios (KAUL ET AL., 2001). Por outro lado, proteínas virais incluindo o Gp120, Gp41, tat, env, nef e Vpr, resultantes da infecção das células do SNC, podem ter papel semelhante de toxicidade aos neurônios e astrócitos, além de capacidade de ativação de macrófagos não infectados (GARTNER, 2000). Em complemento, tanto os produtos celulares quanto partículas virais como o Gp120 e Tat teriam efeito retroativo desestruturador da BHE, facilitando a invasão viral, reiniciando todo o processo (GARTNER, 2000; KAUL ET AL., 2001). Em resumo ao acima descrito, os mecanismos de lesão celular e neuronal do SNC no contexto da infecção pelo HIV-1 se fundamentam em duas teorias predominantes, a hipótese do dano direto, causada pelo próprio vírus ou por mediação de partículas virais, e a hipótese do efeito indireto, secundária aos produtos celulares decorrentes do processo inflamatório crônico, decorrentes da presença e sequencial invasão do SNC pelo HIV-1. Estas não têm caráter excludente, e vários experimentos subsidiam ambas as hipóteses, apesar de a forma indireta de toxicidade possuir dados de maior sustentação (KAUL ET AL., 2001). Como via final de destruição tecidual, em consequência aos processos supra descritos, fundamentalmente dois mecanismos são invocados. A lesão celular via estimulação do receptor N-metil-D-

aspartato, somada à diminuição da recaptação do glutamato (PRICE, 1995), por fatores tóxicos de produção astrocitária (ADAMSON ET AL., 1996), desencadeando, através de sua estimulação, em nível intraneuronal, a produção do neurotóxico óxido nítrico e outros metabólitos, resultando em necrose celular (MERRIL ET AL., 1989; GIULIAN ET AL., 1990; PULLIAM ET AL., 1991; WILEY ET AL., 1991; BRINKMANN ET AL., 1992; MERRIL ET AL., 1992; TYOR ET AL., 1992; EPSTEIN & GENDELMAN, 1993; BROUWERS ET AL., 1994; GLASS ET AL., 1995; PETITO & ROBERTS, 1995; EPSTEIN, 1996; HE ET AL., 1997; BARROGA ET AL., 1997; LIPTON, 1997). Outra via seria a indução da apoptose neuronal pela estimulação diferenciada dos receptores NMDA (BONFOCO ET AL., 1995), ou pela direta estimulação dos receptores CXCR4, conduzindo em nível intracelular à sobrecarga de cálcio, ativação da p38 MAPK, liberação do citocromo *c* mitocondrial, ativação das caspases, formação de radicais livres, peroxidação lipídica e condensação cromatínica (TENNETI ET AL., 1998; BUDD ET AL., 2000; GHATAN ET AL., 2000). O estudo dos receptores de quemoquinas cada vez mais ocupa um papel fundamental no entendimento da patogenia do CCMHIV. Estes são classicamente envolvidos no processo de adesão da proteína Gp120 do envelope viral, juntamente com o receptor CD4+ na entrada do HIV-1 em macrófagos e micróglia. Porém, tanto os receptores beta-quemoquinas CCR5, com seus ligantes RANTES ou MIP-1 alfa/beta, como os receptores alfa-quemoquinas, o CXCR4, com seu ligante fator estroma-derivado (SDF-1 alfa/beta/gama), estão presentes em neurônios e astrócitos, apesar de estas células não sofrerem infecção viral produtiva (ROTTMAN ET AL., 1997; ZHANG ET AL., 1998). Entretanto, a estimulação destes receptores por estas células podem derivar fenômenos opostos de proteção ou deterioração celular. Ao SDF-1 alfa tem sido atribuída a capacidade de modular a transmissão sináptica, em interação com os receptores CXCR4, com indução da apoptose celular, semelhante à ação do Gp120 de cepas virais com predileção pelo receptor CXCR4 (LAZARINI ET AL., 2000). Já a ativação do beta-receptor CCR5, pelos seus ligantes RANTES ou MIP-1 alfa/beta, parece proteger os neurônios do fenômeno apoptótico induzido pelo Gp120 (MEUCCI ET AL., 1998; KAUL & LIPTON, 1999), reforçado pelo dado de que indivíduos com maior concentração líquórica de MIP-1 alfa/beta e RANTES apresentam melhor performance neuropsicológica que indivíduos com menor concentração ou indetecção destas substâncias no mesmo fluido (LETENDRE

ET AL., 1999). O receptor quemoquina CX3CR1 parece também estar presente nos neurônios e interagir *in vitro* com o HIV-1. Porém, a magnitude e a especificidade de sua ação são pouco conhecidas (COMBADIÈRE ET AL., 1998).

Estes complexos e distintos mecanismos fornecem melhores subsídios para explicação das anormalidades anátomo-patológicas encontradas nestes pacientes. A encefalite com células gigantes multinucleadas, anormalidade marcadora da infecção produtiva pelo HIV-1 apresenta pouca magnitude, a despeito da detecção mais abrangente da presença do HIV-1 no parênquima cerebral, onde há predomínio da palidez mielínica difusa, associada às anormalidades da micróglia e astrocitose, a qual pode ocorrer sem a produção infecciosa notável do HIV-1 (GRAY ET AL., 1988; BUDKA, 1990; BUDKA, 1992; BROWERS ET AL., 1994). É, no entanto, controversa a relação estabelecida entre estas anormalidades, sobretudo as dependentes da infecção viral produtiva, e a expressão clínica da perda cognitiva (ROSEMBLUM, 1990; HARRISON MCARTHUR, 1995). Estes dados reforçam a importância do dano tecidual mediado pela toxicidade de proteínas virais, bem como fatores derivados da micróglia, atuando de modo sinérgico, mesmo na ausência de uma maciça invasão viral do SNC. Pois, se não é possível estabelecer uma relação entre a perda cognitiva e o número de células infectadas, esta pode ser encontrada na detecção da proliferação microglial, empobrecimento das sinapses e da densidade dentrítica, perda seletiva neuronal e aumento da concentração do TNF-alfa e excitotoxinas (ADDLE-BIASSETTE ET AL., 1999). Em relação à mielopatia vacuolar, as alterações patológicas encontradas lembram a degeneração combinada sub-aguda de medula, causada por deficiência de vitamina B12, não documentada nestes casos (PETITO ET AL., 1994). A produção local de infecção pelo HIV-1 na medula é expressivamente menor que no encéfalo, o que sugere elementos de distinção patogénica em relação ao CCMHIV, provavelmente mais fundamentada nos processos tóxicos teciduais, a despeito de não raramente, se apresentarem clinicamente em conjunto (ROSEMBLUM ET AL., 1989).

O tratamento das afecções virais primárias no SNC comunga em muitos pontos com a abordagem terapêutica geral da infecção, entretanto, demonstra insuficiência em seu uso isolado (DORE ET AL., 1999, MAJOR ET AL., 2000). Várias tentativas de desenvolvimento de drogas adjuvantes, como os anti-oxidantes, os bloqueadores de canais

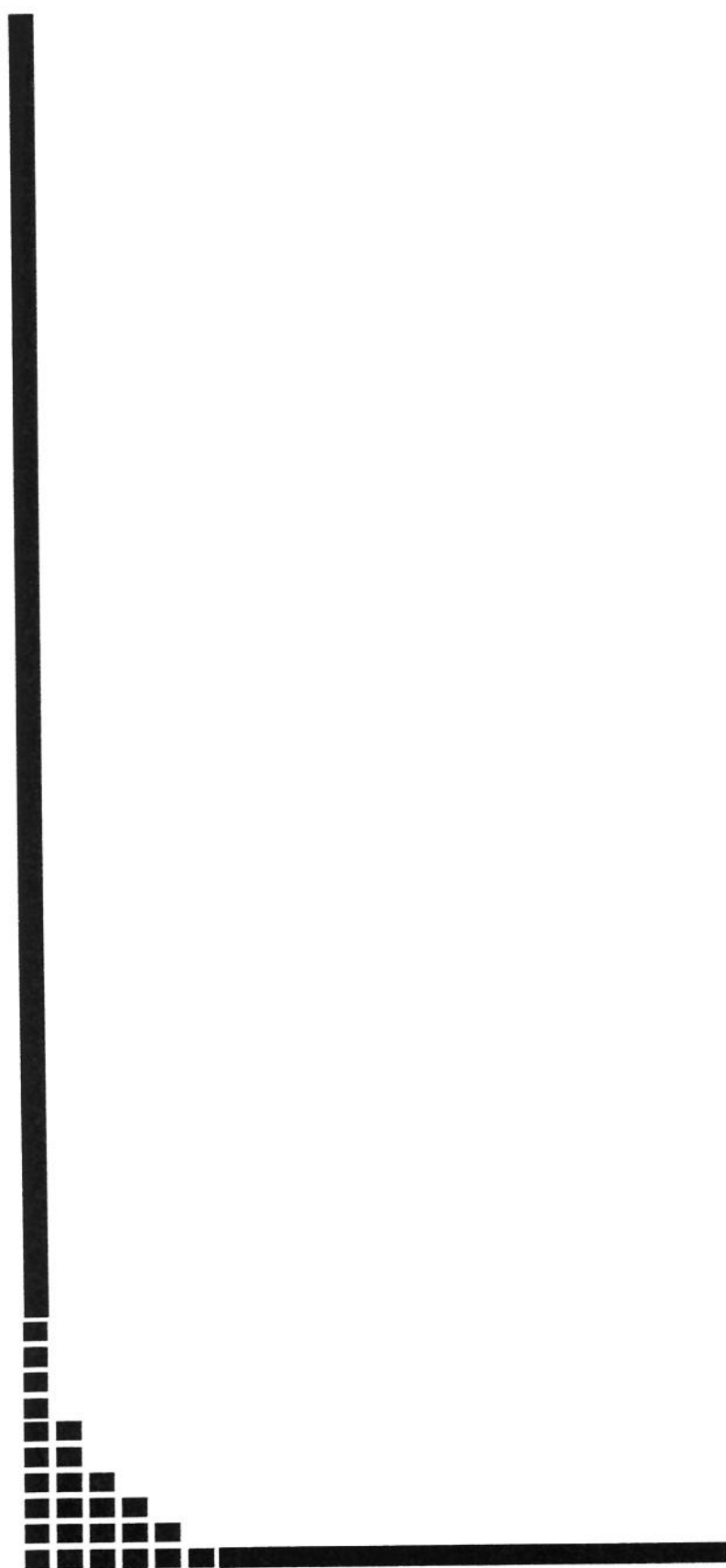
de cálcio, antagonistas de receptores quemoquinas e citoquinas, bloqueadores do NMDA e inibidores dos mediadores da apoptose celular, como as caspases e p38-MAPK, têm sido idealizadas (KAUL ET AL., 2001). Entre estas, o L-Deprenyl, de efeito antioxidante/antiapoptótico, parece ser vantajoso e de alguma interferência sobre a evolução do CCMHIV (SACKTOR ET AL., 2000). Os bloqueadores do canal de cálcio, como a nimodipina e inibidores do PAF tiveram resultados inconclusivos em estudos clínicos (NAVIA ET AL., 1998; SCHIFITTO ET AL., 1999). Antagonistas do NMDAR e dos receptores de quemoquinas CXCR4 e CCR5 estão sob estudo clínico, com grande expectativa de seus resultados (MICHAEL & MOORE, 1999), e os inibidores dos mediadores da apoptose celular, como p38-MAPK, ainda carecem de testagem clínica para evidenciar seus possíveis resultados teóricos (KAUL ET AL., 2001). Em relação aos anti-virais, uma combinação de drogas, preferencialmente de conhecida sensibilidade viral sistêmica, e com melhor penetração no SNC, deve ser a eleita. Baseado nisto, MCARTHUR (1998) advoga em favor de um esquema com quatro drogas, com a inclusão preferencial da zidovudina (900mg 8/8hs) ou como segunda alternativa a estavudina (40mg 12/12hs), lamivudina (150mg 12/12hs), nevirapina (200mg 12/12hs) e indinavir (1000mg 8/8hs), se compatível com os padrões de resistência viral sistêmica, acrescido do L-Deprenyl, na dose de 10mg/dia, para a abordagem medicamentosa do CCMHIV.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

	Soroconversão	CD4+ >200	CD4+ <200
Doenças oportunistas			Varicela-Zoster Polirradiculopatia (CMV)
Ncplasias			Neurotoxoplasmose Criptococose Encefalite herpética 1 e 2 Encefalite VZV Histoplasmose Aspergilose Nocardiose Listeriose LMP Encefalite CMV Neurotuberculose Linfoma primário Linfoma metastático Sarcoma de Kaposi
Virais Primárias	Meningite asséptica		Pleocitose persistente CCM HIV Mielopatia vacuolar
Doenças Imuno-mediadas		Esclerose múltipla-like	
Vasculares, tóxicas ou metabólicas		Acidentes vasculares cerebrais (englobando ataque isquêmico transitório)	
	Guillain-Barre		Linfoma - Neuropatia N. cranianos Neuropatia Sensitiva Distal
	PIDC		Plexopatia braquial Nervos cranianos Mononeurite múltipla
	Polimiosite		Neuropatias (ddC, ddi, d4T) Miopatia pelo AZT

Quadro 1 - Manifestações clínicas do SNC e do SNP ao longo da evolução da infecção pelo HIV-1 (OLIVEIRA ET AL., 2000).



2. OBJETIVOS

1. Avaliar a evolução neurológica e neuropsicológica referentes às disfunções virais primárias em um grupo de pacientes com infecção pelo HIV-1.
2. Verificar os fatores determinantes desta evolução.
3. Avaliar o impacto de diferentes esquemas antirretrovirais sobre esta evolução.



3. METODOLOGIA

Com o intuito de atingir os objetivos propostos neste projeto de pesquisa, foi realizado um estudo de coorte fixo, concorrente e incidente, longitudinal, prospectivo, clínico e laboratorial, de pacientes soropositivos para infecção pelo HIV-1. O estudo enfocou o perfil e a evolução neurológica e neuropsicológica destes indivíduos, em vários períodos do acompanhamento clínico e os seus fatores determinantes.

A bateria de avaliação neuropsicológica utilizada foi fundamentada em testes já utilizados em nosso meio e advogados para pacientes com infecção pelo HIV-1 (SELNES ET AL., 1993), e optamos por não trabalhar com os conceitos de normal/alterado para as testagens, mas, sim, usar os dados como variáveis contínuas, importando mais o aspecto da relação entre elas e os outros fatores analisados, sendo o paciente o seu próprio controle ao longo do tempo.

A avaliação neurológica foi fundamentada em protocolos clínicos anteriores, no formato do utilizado no Hospital Middlesex, da Universidade de Londres, cedido pelo Prof. M.J.G. Harrison, especialmente para este estudo.

Utilizamos, ainda, a escala hospitalar de ansiedade e depressão, o “HAD”, validada no Brasil por BOTEGA ET AL. (1995) e a escala de uso/abuso do álcool, o “CAGE”, validada no Brasil por MASUR & MONTEIRO (1993), para analisar a influência dos transtornos mentais e do uso do álcool, respectivamente, sobre a evolução neurológica e neuropsicológica deste grupo de pacientes.

A estratégia do estudo incluiu a aplicação semestral das avaliações neurológica, neuropsicológica e psicopatológica e, dos exames clínicos e laboratoriais mensais, dos pacientes incluídos neste estudo, arrolados a partir do protocolo de terapia antirretroviral com inibidor de protease – Indinavir. Este, um estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado, estudando sua eficácia e segurança, na dose de 800mg de 8/8h, administradas isoladamente, em concomitância com a zidovudina, comparado com o uso isolado da zidovudina, realizado na Unidade de Pesquisa Clínica – UPC, da Disciplina de Moléstias Infecciosas, do Departamento de Clínica Médica, da Universidade Estadual de Campinas. Os pacientes foram distribuídos aleatória e proporcionalmente, para um dos 3 grupos de tratamento acima descritos.

A evolução nesta área do conhecimento, tornando inaceitável a monoterapia, e os dados do próprio estudo, resultaram em modificações do seu andamento, tendo cada grupo apresentado três momentos diferentes, no tocante ao uso dos medicamentos: **Início: Duplo cego.** Grupo 1 – IDV + AZT. Grupo 2 – IDV + Placebo de AZT. Grupo 3- AZT + Placebo de IDV. **Primeira alteração:** Foi associada a lamivudina para os três grupos, que exceto para a última medicação, permaneceram fechados, da seguinte forma: Grupo 1 – IDV + AZT + 3TC. Grupo 2 – IDV + Placebo de AZT + 3TC. Grupo 3 - AZT + Placebo de IDV + 3TC. **Segunda alteração:** O estudo passou a ser aberto, sendo uniformizado o uso da medicação para todos os pacientes. Grupo único: IDV + AZT + 3TC.

Na primeira avaliação - T0, foram aplicados os testes neuropsicológicos, as escalas psicopatológicas, o exame neurológico, o exame clínico e as análises laboratoriais, os últimos descritos nos critérios de inclusão, somados à análise quantitativa sérica do RNA do HIV-1, coincidindo com início da medicação antirretroviral. Na segunda avaliação - T1, seis meses após, foram novamente aplicados os mesmos instrumentos para a avaliação neurológica, neuropsicológica e psicopatológica, e assim sucessivamente, totalizando seis avaliações. Os exames clínicos e laboratoriais foram realizados em intervalos mensais. As avaliações foram realizadas por neurologista, psiquiatra, psicóloga, e cinco infectologistas, especialmente treinados no serviço, para este projeto. O tempo levado para a aplicação da bateria neuropsicológica foi em média de trinta a quarenta minutos, a avaliação neurológica durou cerca de trinta minutos, bem como a consulta clínica. Os exames laboratoriais foram colhidos na própria unidade, mas realizados no laboratório Fleury, em São Paulo, em convênio com o patrocinador do estudo terapêutico original.

3.1. CASUÍSTICA

Os critérios de inclusão e exclusão neste projeto foram os mesmos utilizados no protocolo terapêutico, uma vez que foi utilizada a casuística por este selecionada, para os seus propósitos.

Critérios de inclusão : A. Paciente do sexo masculino ou feminino com, no mínimo, 18 anos. As mulheres com potencial para engravidar apresentaram resultado negativo do exame de sangue para gravidez (BHCG), até 10 dias antes da inscrição para o

estudo, tendo sido feito depois, o controle de natalidade adequado. B. Paciente soropositivo para infecção pelo HIV-1, confirmado por um exame ELISA positivo e um exame de comprovação “ Western blot ” (com o uso de critérios padronizados). C. Os pacientes deveriam apresentar um contagem média de linfócitos CD4+ entre 50-250 células/mm³, obtidos através de 2 exames separados, com um intervalo de no mínimo uma semana entre ambos, e 45 dias antes da fase de tratamento deste estudo. D. Os seguintes resultados de exames laboratoriais foram requeridos, nos 21 dias que precederam a fase de tratamento do estudo. 1 – Hemoglobina > 8,5 g/dl. 2 – Contagem absoluta de neutrófilos > 850/mm³. 3 – Contagem de plaquetas ≥ 75.000/mm³. 4 – Creatinina < 2 vezes o limite superior do normal. 5 – Uréia sérica < 3 vezes o limite superior do normal. 6 – TP < 1,2 vezes o limite superior do normal e TTP < 1,5 vezes o limite superior do normal. Os pacientes hemofílicos puderam ser incluídos a critério do pesquisador. 7 – Bilirrubina sérica total dentro do normal; 8 - Fosfatase alcalina < 2,0 vezes o limite superior do normal. 9 - AST, ALT < 5,0 vezes o limite superior do normal. E – Radiografia de tórax sem sinais de infecção pulmonar ativa nos 21 dias que antecederam o início do tratamento. F – ECG normal. G – Os pacientes que tivessem recebido tratamento com análogos nucleosídeos (incluindo zidovudina, zalcitabina e/ou didanosina) deveriam concordar em suspender o uso destes agentes duas semanas antes do início do estudo.

Critérios de exclusão: A. Gravidez ou amamentação. B. Uso anterior de qualquer medicamento inibidor de protease do HIV-1. C. Uso anterior significativo (> 2 semanas no total) com análogos nucleosídeos (incluindo zidovudina, zalcitabina e/ou didanosina) ou pacientes com reconhecida intolerância ao tratamento com zidovudina (incluindo hipersensibilidade a zidovudina ou qualquer componente de sua fórmula). D. Uso de tratamento crônico para qualquer infecção oportunista ou doença maligna. As profilaxias primárias ou secundárias para as infecções oportunistas, consistentes com o tratamento padrão, foram permitidas apenas com os seguintes agentes: pentamidina em aerosol, dapsona, anti-fúngicos tópicos, trimetropina/sulfametoxazol, isonizida, fluconazol, claritromicina e rifabutina. E. Uso de agentes antirretrovirais (além dos especificados nesse protocolo), rifampicina ou aciclovir, em administração prolongada. O uso intermitente de aciclovir para infecções específicas pôde ser permitido a critério do pesquisador. F. Qualquer paciente com história de toxoplasmose do SNC, retinite por CMV, meningite

criptocócica, criptosporiíase, complexo *Mycobacterium avium* ou qualquer paciente que estivesse recebendo tratamento para tuberculose. G. O uso de qualquer agente terapêutico em estudo ou agentes imunomoduladores (GM-CSF, interferon, etc.), nos trinta dias que antecederam o estudo. Após a terapia do estudo ter sido iniciada, foi permitido o G-CSF ou a eritropoetina, de acordo com as práticas clínicas estabelecidas e aceitas, conforme necessário para contagens de células sanguíneas persistentemente baixas e que, na opinião do pesquisador, foram secundárias à terapia com análogos nucleosídeos. H. Uso de bebidas alcóolicas ou drogas recreacionais que, na opinião do pesquisador, pudessem interferir com aderência ou segurança do paciente. I. Sorologia positiva para doença de chagas. J. Paciente com diagnóstico de linfoma. L. Previsão de uso de tratamento imunossupressor para tratamento de doença maligna durante o estudo. M. Paciente com diagnóstico de sarcoma visceral de Kaposi. N. Câncer cervical invasivo. O. Hepatite Aguda.

Pacientes excluídos: Procuraram o nosso serviço, no período de janeiro de 1995 a setembro de 1996, 1293 pacientes, com sorologia positiva para infecção pelo HIV-1, provindos dos diversos serviços de saúde de Campinas, região e mesmo de algumas localidades distantes, especificamente em busca do projeto terapêutico. Dentre estes, 1143 pacientes não foram incluídos no estudo, em decorrência dos critérios de exclusão dos mesmos. A figura 1, figura 2 e a tabela 1 retratam o perfil da amostra dos pacientes não incluídos no estudo, quanto ao gênero, idade e critério de exclusão, respectivamente.

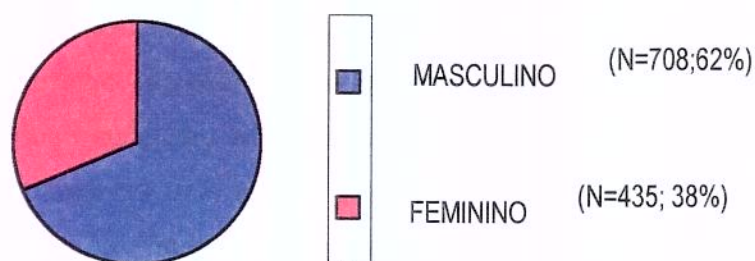


Figura 1: Pacientes soropositivos para a infecção pelo HIV-1 atendidos na UPC, não incluídos no estudo, segundo o gênero (n=1143).

Tabela 1: Pacientes soropositivos para infecção pelo HIV-1, atendidos na UPC, não incluídos no estudo, de acordo com a média, mediana, moda, desvio padrão e valores mínimo e máximo, segundo a idade (n=1143).

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	MODA	DP	MÍN	MÁX
IDADE (anos)	32,44	31	31	7,77	18	66

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo

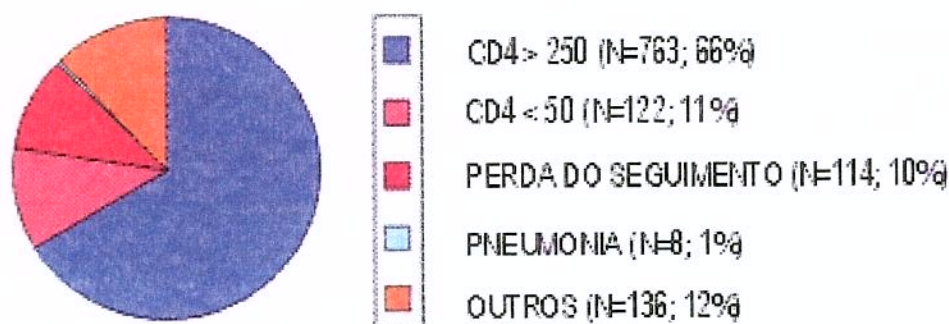


Figura 2: Pacientes soropositivos para infecção pelo HIV-1 atendidos na UPC, não incluídos no estudo, segundo os critérios para exclusão (n=1143).

Todos os 150 pacientes incluídos no estudo terapêutico original foram convidados a participar deste estudo neurológico, tendo livre opção de participação, após assinatura do termo de consentimento esclarecido pós-informação, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, sem nenhum prejuízo ou vantagem em relação ao seu acompanhamento clínico regular na instituição. 112 indivíduos foram positivos para sua inclusão no estudo, tendo passado por completa avaliação inicial. Destes, 88 cumpriram todas as avaliações nos seis tempos, ou seja, de T0 a T5.

3.2. AVALIAÇÕES

As consultas foram marcadas mensalmente com a equipe de infectologistas, e os pacientes passaram por uma avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais, já anteriormente descritos. Em regime semestral, os mesmos indivíduos foram submetidos, de acordo com seu consentimento, às avaliações neurológica, neuropsicológica e psicopatológica.

Avaliação Pré-tratamento: Antes da introdução do tratamento, foram colhidos os seguintes dados através de questionário especificamente construído para este estudo: idade, gênero, escolaridade, modo de contaminação, antecedentes neurológicos e psiquiátricos, tentando-se identificarem possíveis fatores associados às alterações neurológicas, neuropsicológicas e psicopatológicas, não relacionados diretamente à infecção pelo HIV-1.

Avaliação Neuropsicológica: Os pacientes foram submetidos, semestralmente, desde a sua introdução no estudo, às avaliações em várias dimensões neuropsicológicas com a seguinte bateria de testes neuropsicológicos: **Mini-Exame do Estado Mental** - O Mini-Exame do Estado Mental de FOLSTEIN ET AL. (1975) permite avaliar a orientação temporal e espacial, retenção, atenção, cálculo, memória, linguagem e habilidades práticas. A pontuação máxima do teste é de 30 pontos. Resultados inferiores a 24 indicam alteração da capacidade mental, enquanto pontuações iguais ou superiores a 28 sugerem ausência de alterações (FOLSTEIN ET AL., 1975). O MEEM foi validado no Brasil por SEABRA ET AL. (1990). ANTHONY ET AL. (1982), em seu estudo sobre o MEEM, estabeleceram para o valor de corte padrão, a pontuação total de 24, com sensibilidade de 87% e especificidade de 82%, porém, fizeram a ressalva que, em indivíduos com menos de 8 anos de escolaridade, a especificidade do teste cai para 63,3%, quando comparado a 100%, para indivíduos com alta escolaridade. BERTOLUCCI ET AL. (1994), estudando a população brasileira, encontraram valores praticamente superponíveis aos valores de ANTHONY ET AL. (1982). **Teste de Fluência Verbal** - A fluência verbal é a habilidade de produzir um discurso espontâneo, sem pausas na verbalização ou falhas na evocação de palavras. Há dificuldades nessa habilidade, quando existem lesões nos lobos frontais e hemisfério cerebral dominante ou em quadros demenciais, sem que haja uma

verdadeira afasia (JANOWSKY ET AL., 1989). Utilizamos como padrão de exame a denominação categórica, utilizando espécies de animais. As instruções solicitam ao paciente que verbalize a quantidade máxima de espécies de animais de qualquer tipo, incluindo toda a escala filogenética, em 60 segundos. Os indivíduos normais produzem cerca de 18 a 22 nomes. Resultados abaixo de 13 podem merecer mais indagação, enquanto valores inferiores a 10 indicam problemas na evocação de palavras e na fluência verbal (WILSON ET AL., 1981; NITRINI ET AL., 1994). O efeito educacional demonstra uma leve interferência, somente em indivíduos com mais de 12 anos de escolaridade, tendo o fator etário demonstrado um pequeno declínio após os 75 anos, sendo todavia insignificante em adultos e idosos normais (SPREEN & STRAUSS, 1991). **Teste do Dígito-Símbolo** - Este teste requer a indexação de um número a um símbolo pré-fixado, visando avaliar a atenção, a concentração e a agilidade psicomotora (WECHSLER, 1981). Os escores são fortemente influenciados pela idade, com queda da performance após os 60 anos (IVNIK ET AL., 1992), pelo gênero, tendo indivíduos do sexo feminino melhor desempenho (KAUFFMAN ET AL., 1988), e pelo nível de escolaridade (KUPKE & LEWIS, 1989), tendo um padrão de corte de normalidade de 47 pontos (SPREEN & STRAUSS, 1991). A pontuação do teste é referente ao total de símbolos corretamente desenhados nas lacunas indexadas aos números, no período de 90 segundos. **Teste de trilhas A e B** - O teste de formação de trilhas – “Trail- Making A e B”, originário do ARMY INDIVIDUAL TEST BATTERY (1944) apud LEZAK (1995), constitui-se de duas partes. Na primeira ou parte A deste teste, solicita-se ao paciente que desenhe rápida e acuradamente uma linha, ligando em sequência crescente uma colocação aleatória de círculos numerados em uma página. O nível de dificuldade é aumentado na parte B, tendo o paciente que unir novamente em sequência ascendente, uma colocação aleatória de círculos, desta vez contendo tanto números como letras, exigindo que o paciente tenha uma progressão crescente e alternante entre eles, ou seja, vá do 1 ao A, do A ao 2, do 2 ao B e assim por diante, até que localize, em sequência, o último círculo da página. O tempo usado para a aplicação do teste não deve exceder os 6 minutos. O escore é dado pelo tempo utilizado para a formação das trilhas e é fortemente influenciado pelas variáveis idade e escolaridade, sendo que os indivíduos normais devem executar as tarefas em um tempo médio de 48,60 segundos (DP=23,79), na parte A e 120,49 segundos (DP=78,90), na parte B, porém, corrigidos por tabela de idade e

escolaridade (ALEKOUNBIDES ET AL., 1987). Este teste examina a concentração, o esquadramento visual e a flexibilidade na mudança de contextos cognitivos, estando entre os mais sensíveis em relação à presença de alterações cognitivas, como referido por ARMITAGE (1946) apud LEZAK (1995) e CROCKETT ET AL., (1988). **Teste de Memória Lógica** - No teste de memória lógica de Wechsler (WECHSLER, 1945; WECHSLER, 1987), o examinador lê para o paciente duas histórias. Após a leitura de cada uma delas, é solicitado ao paciente que a recontar, de forma espontânea. A história A contém 24 idéias, e a história B, 22. Para cada idéia corretamente recordada é fornecido 1 ponto. O total do escore é dado pelo número de idéias corretamente recordadas em cada história, somados e divididos por 2. O valor máximo do escore é 23, isto é, $(A + B)/2$, sendo que o limite de normalidade é dado por um valor maior ou igual à 50% do escore máximo (ABIKOFF ET AL., 1987; SPREEN & STRAUSS, 1991; LEZAK, 1995). **Memória de números do Wechsler: Repetição de Dígitos Ordem Direta** - Este teste é aplicado de acordo com o método de BENTON & BLACKBURN (1957) apud SPREEN & STRAUSS (1991). O teste 1 é iniciado com uma lista de 3 dígitos. É solicitado ao paciente que ouça com atenção a seqüência de números, fornecidos na velocidade de um por segundo e, após uma pausa, repita-a. São apresentados os testes 1 e 2 de cada série, que são semelhantes em número de dígitos e, se o paciente passar pelo primeiro teste, prosseguimos com os próximos testes, aumentando um dígito a cada série, composta cada uma por dois testes seguintes. A descontinuação do exame ocorre após o insucesso em 3 testes consecutivos. **Repetição de Dígitos Ordem Inversa** - Este teste é aplicado de acordo com o método de BENTON & BLACKBURN (1957) apud SPREEN & STRAUSS (1991). É iniciado o teste 1 com uma lista de 2 dígitos. É solicitado ao paciente que ouça com atenção a seqüência de números, apresentada na velocidade de um dígito por segundo e, após uma pausa, repita esta seqüência de modo invertido. São apresentados os testes 1 e 2 de cada série, que são semelhantes em número de dígitos e, se o paciente passar pelo primeiro teste, prosseguimos com os próximos, aumentando um dígito a cada série, cada uma composta por dois testes seguintes. A descontinuação ocorre após o insucesso em 3 testes consecutivos. A cada teste repetido corretamente é computado 1 ponto. É esperado que indivíduos normais obtenham 5 ou mais pontos em cada uma das avaliações (SPITZ, 1972), tendo a escolaridade importante efeito sobre as performances (KAUFMAN ET AL., 1988).

e a idade, menor impacto, acima dos 65-70 anos (CRAIK, 1990). Estes testes (RDOD e RDOI) envolvem tarefas que acessam a capacidade de retenção na memória de curto prazo, avaliando portanto a atenção, concentração e memória imediata (SHUM ET AL., 1990). **Figura Complexa de Rey-Osterrieth** - Idealizado por REY (1941) e OSTERRIETH (1944) apud LEZAK (1995), consiste em solicitar ao paciente que faça uma cópia da figura complexa de Rey, em 2 dimensões, da maneira mais perfeita possível. Aproximadamente 30 minutos depois, é solicitado ao paciente que recorde a figura e novamente a reproduza (SPREEN & STRAUSS, 1991). Tal figura compreende 18 detalhes, os quais, quando perfeitamente reproduzidos e locados, demandam dois pontos para cada detalhe, fazendo um total máximo de 36 pontos para cada performance, ou seja, a cópia e a reprodução tardia (LEZAK, 1983). A escolaridade contribui discretamente para uma melhor performance no teste (DELANEY ET AL., 1988) e, o avanço da idade não contribui para um declínio significativo, porém, pacientes mais idosos requerem mais tempo para completar a tarefa (CHIULLI ET AL., 1989; SPREEN & STRAUSS, 1991). É um teste que permite a avaliação de uma variedade de processos cognitivos, incluindo a habilidade organizacional e estratégias de resolução de problemas, bem como as funções de memória visual e a capacidade visuo-perceptiva e motora (WABER & HOLMES, 1986). Por problemas técnicos, alheios à nossa vontade, somente os resultados de T1 a T5 deste teste estiveram disponíveis para toda a amostra, portanto, não constará das análises descritivas e de correlação de T0.

Avaliação Psicopatológica: Semestralmente, os pacientes foram submetidos aos seguintes instrumentos de avaliação psicopatológica: **“Hospital Anxiety and Depression Scale” – HAD**. Este teste avalia a ansiedade e a depressão, sem recorrer aos itens que contém sintomas físicos (ZIGMOND & SNAITH, 1983). Por esta razão, tem sido amplamente utilizado para avaliar transtornos do humor em pacientes com doenças sistêmicas. A escala HAD contém 14 questões do tipo múltipla escolha. Compõe-se de duas subescalas, para avaliar ansiedade e depressão, com 7 itens cada. É destinada a detectar graus leves de transtornos afetivos em ambientes não psiquiátricos. A pontuação global em cada subescala vai de 0 a 21. O ponto de corte de ambas as escalas (HAD-A e HAD-D) é de 8/9. Foi validada no Brasil por BOTEGA ET AL. (1995), apresentando os seguintes coeficientes de validação. A subescala de ansiedade, o HAD-A, apresenta uma

sensibilidade de 93,7%, especificidade de 72%, valor preditivo positivo de 48,4% e valor preditivo negativo de 97,7%. A subescala de depressão, o HAD-D, uma sensibilidade de 84,6% e uma especificidade de 90,3%. Durante a aplicação, as questões são lidas em voz alta, para contornar os problemas de baixa escolaridade, sendo solicitado ao paciente que responda, baseado nos fatos da última semana. **CAGE** - O CAGE é um teste tipo “screening” para abuso e dependência do álcool, validado por MAYFIELD ET AL. (1970), com tradução validada para o Brasil por MANSUR & MONTEIRO (1983). Consta de quatro perguntas, sendo que a sigla CAGE resulta das palavras-chaves contidas em cada uma delas. “Cut-down, Annoyed, Guilty e Eye-opener”. Deve-se considerar o CAGE positivo, se duas ou mais respostas forem positivas.

Avaliação neurológica: Os pacientes foram submetidos, regularmente, em intervalos semestrais, de T0 a T5, a uma avaliação neurológica padronizada, baseada em protocolos anteriores, realizados no Hospital Middlesex, da Universidade de Londres, cedido pelo Professor M. J. G. HARRISON, em 1995, para este estudo. Isto incluiu um questionário dirigido para a detecção de sintomas gerais e específicos, performance no cotidiano, uso de medicações, uso de bebidas alcoólicas e drogas recreacionais, bem como o exame neurológico sensitivo-motor completo. As alterações no dito exame foram posteriormente classificadas segundo o sistema disfuncional em: alterações do sistema nervoso central – Encefalopatia, como síndrome piramidal, extrapiramidal, sensitiva, troncular e cerebelar, mielopatia e alterações do sistema nervoso periférico, como neuropatias e miopatias, segundo definições pré-estabelecidas (DEJONG & HAERER, 1992; DORFMANN, *ENCYCLOPEDIA MEDICO-CHIRURGICALE*).

3.3. ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho obedeceu às normas da convenção de Helsinque e às normas da resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, relacionadas à pesquisa em seres humanos. Também foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, inscrita sob o registro de número 237/94. Os pacientes só foram incluídos no estudo, após ciência e assinatura do termo de consentimento esclarecido pós-informação.

3.4. ANÁLISES DOS DADOS E METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Foi utilizado um sistema de banco de dados relacional e o programa CLIPPER para inserção das informações obtidas. Os cálculos estatísticos foram realizados com o sistema SAS - "Statiscal Analysis System", versão 6.12 (SAS Institute Inc, USA, 1989-1996). Em todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi de 5%.

Metodologia Estatística: • **Análise Descritiva:** foram calculadas as estatísticas descritivas para as seguintes variáveis. Dados sócio-demográficos, antecedentes neurológicos e psiquiátricos, uso de drogas recreacionais e álcool, exames laboratoriais e avaliações clínicas, neurológicas, neuropsicológicas e psicopatológicas. • Para comparar as variáveis clínicas e laboratoriais em escala contínua, com as demais variáveis que se apresentavam em escala categórica, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Este teste compara a soma dos postos das observações em cada grupo e é usado, quando a suposição de Normalidade não é satisfeita. • Para calcular a correlação entre duas variáveis contínuas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, mais adequado quando a suposição de Normalidade não é satisfeita. Este coeficiente assume valores de -1 a + 1, sendo que quanto mais próximo de +1, maior a correlação positiva entre as variáveis, quanto mais próximo de -1, maior a correlação negativa e, quanto mais próximo de 0, menor a correlação entre as variáveis. • Para verificar associação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste do Quiquadrado e, quando os valores esperados foram menores que 5, em pelo menos uma das caselas da tabela, foi utilizado o teste exato de Fisher (CONOVER, 1971). • **Análise de Variância com medidas repetidas - ANOVA:** foi utilizada para o estudo entre os grupos com diferentes esquemas terapêuticos antirretrovirais, para cada teste psicopatológico, avaliação neuropsicológica e neurológica, nos 6 tempos. • **Teste de comparação múltipla de médias de Tukey:** foi proposto para descrever as relações encontradas na aplicação da ANOVA (MONTGOMERY, 1991). • **Análise Longitudinal usando área sobre a curva - AUC:** como opção para análise longitudinal dos dados, utilizamos a AUC para valores basais. Nesse método, o valor da variável no tempo T0 é considerado como basal e, desse modo, calcula-se a área sob a curva formada pelo polígono dos valores da variável em cada tempo (somas de áreas de trapézios). Assim, uma área positiva indica um aumento dos valores com o tempo, ao passo

que uma área negativa mostra um decréscimo dos valores no tempo, em relação ao T0. Após o cálculo das áreas para cada variável, considerando os 88 pacientes que responderam a todos os testes nos 6 tempos, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, para verificar a relação destes valores das áreas encontrados, entre os testes medidos como variáveis contínuas. Para as variáveis categóricas, como as resultantes dos exames neurológicos, foram realizadas tabelas de dupla entrada e frequência, dividindo os grupos em área positiva ou negativa, e presença ou não de tal anormalidade encontrada. (HAND & CROWDER, 1996). • **Análise longitudinal usando GEE:** outro método utilizado para estudar as relações entre as variáveis no período longitudinal foi a análise de Modelos Lineares Generalizados, com estimação através de Equações de Estimação Generalizadas – GEE - “Generalized Estimating Equations”, pois os pacientes foram acompanhados em 6 tempos diferentes, o que caracteriza análise com medidas repetidas. Foi ajustado um modelo de GEE para as variáveis conclusivas do exame neurológico e, para cada teste neuropsicológico e psicopatológico (LIANG & ZEGER, 1986). As variáveis contagem de linfócitos CD4+, carga viral plasmática do HIV-1, Teste do Dígito-símbolo e Teste de Trilhas A e B foram transformadas para escala logarítmica (ln) para adequação da análise.

3.5. ESTRATÉGIA UTILIZADA NA ANÁLISE DOS DADOS

Utilizando a metodologia estatística anteriormente descrita, tivemos como estratégia de análise dos dados a divisão da evolução dos pacientes em dois momentos. Como primeiro, o momento da admissão no estudo ou T0. Tomado este como um corte transversal de um período de história natural da evolução da doença, uma vez que estes pacientes não tinham sido submetidos a tratamentos específicos de efetiva interferência sobre esta evolução. Como segundo, o período de seguimento longitudinal, após a introdução da intervenção terapêutica, possivelmente transformando a evolução da infecção pelo HIV-1, ou de T1 a T5.

Inicialmente, fizemos uma análise descritiva em T0, das variáveis biossociodemográficas, bem como dos registros de escolaridade, antecedentes neuropsiquiátricos, uso de drogas e álcool, presença de crises epiléticas, modo e tempo de

contaminação e classificação clínica. Completamos a análise descritiva de T0, com as variáveis referentes às avaliações clínicas, laboratoriais, psicopatológicas, teste de abuso do álcool, neuropsicológicas e neurológicas.

Procedemos então, com uma comparação entre o grupo utilizado em nossa análise, ou seja, os 88 pacientes com acompanhamento neurológico completo e o grupo não participante, os quais, juntos, compunham a amostragem total do estudo terapêutico original, de 150 pacientes, em relação às variáveis anteriormente descritas, que desenharam o perfil da amostra. Esta teve o intuito de analisar a representatividade de nossa sub-amostra, em relação à amostra total, para detectar possíveis fatores de viés, que poderiam ter influenciado a livre opção dos pacientes em participar ou não do estudo neurológico. Como exemplos, o pior estado clínico almejando mais completo atendimento, maior esclarecimento da importância de ser mais profundamente examinado ou antecedentes psiquiátricos anteriores. Deste modo, analisamos as variáveis biossociodemográficas como sexo, idade, escolaridade e atividade laborativa, as variáveis diretamente relacionadas à infecção como o modo de contaminação e o estado clínico prévio, através da classificação clínica, os antecedentes neuropsiquiátricos, além de problemas e tratamentos relacionados ao uso de álcool e drogas. Usamos como método de análise, tabelas de dupla entrada e frequência, comparando o grupo que realizou o seguimento longitudinal, com o grupo que não se dispôs ao mesmo.

Realizamos em sequência, uma avaliação da bateria neuropsicológica, comparando os testes componentes da bateria entre eles, objetivando enfocar a congruência entre performance global dos indivíduos e a performance segmentar em cada teste. Prosseguimos analisando a influência da escolaridade sobre as avaliações neurológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas, bem como a influência dos transtornos mentais atuais sobre a performance nas avaliações neuropsicológicas. Estudamos ainda nesta parte, a correspondência entre os instrumentos de avaliação neurológica e neuropsicológica, visando determinar um paralelo entre os marcadores de alterações sensitivo-motoras e cognitivas.

Posteriormente, analisamos as influências dos antecedentes neuropsiquiátricos, do uso de álcool e de drogas e dos fatores especificamente relacionados à infecção pelo HIV-1, como o modo e o tempo de contaminação e os aspectos clínicos e laboratoriais, com os dados encontrados nas avaliações neurológicas, psicopatológicas e neuropsicológicas.

Na análise do período longitudinal, iniciamos fornecendo como referência, todas as estatísticas descritivas das avaliações clínicas, psicopatológicas, teste para o abuso do álcool, neuropsicológicas, neurológicas e laboratoriais, assim como dados sobre o uso do álcool e de drogas e atividade laborativa, no período de T1 a T5.

Para estudar a relação entre as variáveis das avaliações psicopatológicas, neuropsicológicas e neurológicas e suas evoluções nos diversos tempos (T0 a T5), foi utilizada a análise de Modelos Lineares Generalizados, com estimação através de Equações de Estimação Generalizadas - GEE - “Generalized Estimating Equations”. Foi ajustado um modelo de GEE para cada variável, em função das demais. As variáveis Teste do Dígito-símbolo e Teste de Trilhas A e B foram transformadas em escala logarítmica – (ln), para adequação da análise. Outro método estatístico utilizado para analisar a relação entre os testes foi a Área sob a curva - AUC, para valores basais. Após o cálculo das áreas para cada variável, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, para verificar relação dos valores das áreas encontradas, entre os testes medidos como variáveis contínuas. Para as variáveis categóricas, como as resultantes dos exames neurológicos, foram realizadas tabelas de dupla entrada e frequência, dividindo os grupos em área positiva ou negativa, e presença ou não de tal anormalidade encontrada. Calculamos as relações entre estes dados, através do teste do Quiquadrado ou teste exato de Fischer, quando havia menos de 5 em ao menos uma das caselas.

Posteriormente, realizamos o cruzamento dos dados em relação aos antecedentes neuropsiquiátricos e ao consumo de drogas e do álcool, bem como a referência de problemas gerados por este consumo, além dos antecedentes relacionados de modo específico com a infecção pelo HIV-1, e suas influências na evolução neurológica e neuropsicológica desses pacientes. Utilizamos, pois, as informações referentes ao histórico direcionado, subdividindo o grupo das alterações neuropsiquiátricas em leves, para os pacientes que tiveram seguimento clínico ambulatorial e, graves, para os pacientes

submetidos à internação, para tratamento destes transtornos. O quesito drogas e álcool foi medido como exposto nos resultados descritivos de T0, tanto referente ao consumo, como quando referente aos problemas referidos, secundários a este consumo. Foi utilizado, na medida das avaliações psicopatológicas e neuropsicológicas, o cálculo da área sob a curva dos testes, separados pelos grupos supra-descritos, e realizado o teste de Mann-Whitney para a comparação entre os grupos. No tocante às avaliações neurológicas, foram construídas tabelas de dupla-entrada e frequência, comparando os grupos acima descritos em relação à presença ou ausência de cada anormalidade encontrada no exame neurológico, e utilizado o teste do Quiquadrado ou teste exato de Fischer, para a comparação entre os grupos.

Para o estudo da relação entre o consumo de drogas e do álcool e a atividade laborativa, no período longitudinal, com a evolução neuropsicológica desses pacientes, utilizamos uma análise por Modelos Lineares Generalizados, com Equações de Estimação Generalizadas - GEE. Para as variáveis do exame neurológico, utilizamos tabelas de dupla-entrada e frequência, classificando os grupos entre com e sem consumo de drogas, com e sem consumo de álcool, e ativos ou inativos na esfera profissional. Os grupos foram subdivididos de acordo com a presença ou ausência de anormalidades neurológicas em seus planos global e segmentares. Foram realizados os testes do Quiquadrado ou Teste Exato de Fischer para comparação entre os grupos.

Usamos para análise da evolução neurológica e neuropsicológica em função da evolução clínica, os Modelos Lineares Generalizados, com Equações de Estimação Generalizadas - GEE, pois constitui uma comparação de grupos com medidas variáveis através do tempo. Baseamos inicialmente a comparação dos grupos divididos em aids/não-aids, com os dados encontrados nas avaliações neurológicas e neuropsicológicas. Foram classificados como aids, os grupos A3, B3, C2 e C3 e, como não-aids, os grupos A2 e B2 (CDC, 1993). Foi repetida esta análise, utilizando o mesmo modelo, porém, separando os pacientes em assintomáticos, grupos A2 e A3 e sintomáticos, grupos B2, B3, C2 e C3, da classificação do CDC (1993). Realizamos outra análise, para aprofundar a diferença entre os grupos, utilizando a mesma metodologia estatística, o GEE, no entanto, dividindo os grupos em assintomáticos, que na classificação do CDC (1993) têm a letra A, os indivíduos

com sintomas leves, que na classificação têm a letra B, e os com doença definidora de aids, que na classificação têm a letra C. Separamos ainda os grupos, por intervalo de contagem de linfócitos CD4+, no critério representado por números na classificação do CDC (1993), em dois grupos. Um grupo com contagem de células CD4+ > 200/mm³, que são denominados com o número 2, e os com contagem de linfócitos CD4+ < 200/mm³, que têm o número 3, pelos critérios desta classificação. Construímos, desta forma, uma análise do GEE para cada teste e anormalidade neurológica, em estudo de correlação com os grupos aqui representados pelos critérios de divisão clínica - letra, para a classificação do CDC - CDCL e o critério número, pela quantificação do CD4+ - CDCN.

Para estudar a relação entre os exames laboratoriais com os exames neurológicos e neuropsicológicos, inicialmente utilizamos a análise de Modelos Lineares Generalizados, com estimação através de Equações de Estimação Generalizadas – GEE. Foi ajustado um modelo de GEE para cada teste neuropsicológico e cada anormalidade encontrada no exame neurológico, nos sentidos global e segmentares. As variáveis dos escores das avaliações neuropsicológicas foram utilizadas em escala contínua e, as anormalidades neurológicas em escala categórica. As variáveis contagem sérica de linfócitos CD4+, carga viral plasmática do HIV-1, Teste do Dígito-símbolo e Teste de Trilhas A e B foram transformados para escala logarítmica (ln), para adequação da análise. Outro modo a que nos propusemos para analisar a influência das variáveis laboratoriais sobre a evolução neurológica e neuropsicológica destes pacientes, foi usando a área sob a curva - AUC. Neste método, para correlacionar as variáveis laboratoriais com os testes de avaliação neuropsicológica e psicopatológica, foram calculadas as áreas dos escores dos pacientes nos testes através do tempo, bem como, as áreas dos resultados dos exames de laboratório, ao longo do período de seguimento. Aplicamos, então, o coeficiente de correlação de Spearman, para calcular a relação entre elas. Para as variáveis do exame neurológico, foram calculadas as áreas dos valores dos exames laboratoriais, separando os grupos com área positiva ou área negativa, em tabelas de dupla-entrada e frequência, cruzando com as anormalidades neurológicas encontradas nas avaliações.

Analisamos ainda, a influência dos tratamentos antirretrovirais instituídos durante o período de acompanhamento clínico, sobre a evolução neurológica e neuropsicológica dos pacientes em acompanhamento. Para esta análise, o grupo de

pacientes foi classificado conforme o medicamento utilizado em: **AZT** – para o grupo que tomou inicialmente só AZT, depois AZT+3TC e, em seguida, AZT+3TC+IDV (n=28); **IDV** – para o grupo que tomou inicialmente só IDV, depois IDV+3TC e, em seguida, IDV+3TC+AZT (n=30); e **IDV+AZT** – para o grupo que tomou inicialmente IDV+AZT, e, em seguida, IDV+AZT+3TC (n=30). Esses grupos foram acompanhados nos 6 tempos (T0 a T5) em cada teste psicopatológico e neuropsicológico, e para a presença de anormalidades neurológicas, a fim de verificar se há diferença de evolução entre os grupos. Com esta finalidade, inicialmente foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas nos 6 tempos. Foi feita uma ANOVA para cada variável marcadora da evolução. Com o objetivo de descrever as diferenças entre os grupos foi proposta a utilização do teste de comparação múltipla de médias de Tukey. Tentando-se aprofundar o estudo, também foi analisada a influência dos tratamentos sobre a evolução, realizando-se a correlação entre a área sob a curva para cada teste e o tempo de uso de cada medicação, sendo o uso dos esquemas antirretrovirais classificados em 6 variáveis: tempo de AZT, tempo de IDV, tempo de IDV+AZT, tempo de AZT+3TC, tempo de IDV+3TC e tempo de IDV+AZT+3TC. Foram, então, aplicados os coeficientes de correlação de Spearman para comparação entre as áreas dos testes e o tempo de uso de cada esquema antirretroviral. No estudo de correlação das anormalidades neurológicas com os diferentes grupos de tratamento, estas foram comparadas por sua presença entre os grupos, usando o teste do Quiquadrado ou teste exato de Fischer.



4. RESULTADOS

Todos os pacientes arrolados no projeto de pesquisa terapêutica original foram convidados a participar do proposto conteúdo deste estudo de seguimento neurológico, com livre opção, sem reflexo em seu atendimento regular. 112 indivíduos foram positivos à participação plena no estudo e conseqüentemente submetidos à bateria composta pelos testes de avaliação cognitiva, avaliação conduzida pelo formulário de registro neurológico, somados ao HAD e ao CAGE. No seguimento prospectivo, entretanto, tivemos como conteúdo final da amostra, 88 pacientes, os quais permaneceram até o final e cumpriram todas as avaliações, nos seis tempos propostos de seguimento. Estes foram os indivíduos envolvidos nas análises estatísticas, tanto de T0, quanto do seguimento longitudinal.

4.1. DA AMOSTRA

Dados descritivos sobre a população estudada, no momento da inclusão no projeto.

4.1.1. Quanto à faixa etária

Observamos uma média de idade centrada na faixa etária dos adultos, com relativa homogeneidade, expressa pelos valores próximos da média (33 anos), mediana e moda, e baixo desvio padrão, como apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Pacientes incluídos (n=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, moda, desvio padrão e valores mínimo e máximo, segundo a idade

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	MODA	DP	MÍN	MÁX
IDADE (anos)	33	32	31	8,6	18	67

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo

4.1.2. Quanto ao gênero

Em nossa amostra (n=88), encontramos prevalência predominante de pacientes do gênero masculino (n=60; 68,2%), em relação ao gênero feminino (n=28; 31,8%), como apresentado na Figura 3.

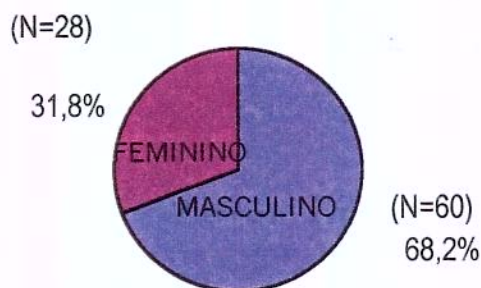


Figura 3: Pacientes incluídos no estudo, segundo o gênero (n=88).

4.1.3. Atividade laborativa

Dentre os pacientes incluídos, 64 (72,7%) estavam envolvidos em atividades laborativas, contra 24 (27,3%) de inativos. Inatividade esta, em sua maioria, secundária ao desemprego, com apenas 2 indivíduos aposentados. Entre os ativos, encontramos 17% com atividades de nível universitário, 48% em atividades de nível médio e 35% em trabalhos braçais. Dentre estes pacientes, 7 (7,9%) referiram ter dificuldades no desempenho da atividade profissional, e 6 indivíduos (6,8%) do total da amostra afirmaram ter dificuldades nas atividades práticas do cotidiano, necessitando de ajuda de terceiros para seu gerenciamento. Do total dos pacientes, incluindo ativos e inativos, 40 (45,4%) assumiram experienciar dificuldades financeiras.

4.1.4. Escolaridade

Os dados referentes ao nível de instrução dos pacientes mostraram a ausência do analfabetismo, pois a necessidade de leitura e compreensão dos termos de consentimento de participação na pesquisa tornaram este um fator técnico de limitação para o grupo. Notamos, ainda, um predomínio do nível educacional médio, sendo que 84,1% dos pacientes apresentavam mais de 4 anos de estudo, com sucesso, e apenas 15,9% com até 4 anos de escolaridade, como apresentado na tabela-3.

Tabela 3: Pacientes incluídos (n=88), segundo a escolaridade, em anos, no momento da inclusão no estudo.

ESCOLARIDADE (anos)	n	%
Até 4 anos	14	15,9%
5 a 8 anos	37	42,0%
9 a 12 anos	21	23,9%
Mais de 12 anos	16	18,2%

4.1.5. Antecedentes neuropsiquiátricos

Dentro do total da amostra, 36 pacientes (41%) referiram presença de sintomas mentais como tristeza, desânimo, irritabilidade, ansiedade ou insônia, com impacto em seu cotidiano. A frequência de pacientes que buscou assistência médica, devido à estes sintomas de transtornos mentais foi de 21,5% (n=19). Um total 28% (n=25) dos pacientes procuraram a psicoterapia, como método de alívio destes sintomas. Quatro pacientes (5%) apresentaram quadros mais graves, tendo de recorrer à ambientes de internação, para tratamento psiquiátrico. Dois pacientes (2,3%) estavam em uso regular de medicações como benzodiazepínicos ou antidepressivos, no momento da admissão no estudo.

4.1.6. Consumo de álcool

A tabela 4 apresenta dados sobre o consumo de álcool pelos pacientes incluídos no estudo, em indagação direcionada aos últimos 5 anos, a 3 meses e dias atuais. Aqui foi observado que 59,2% (n=52) dos pacientes usaram bebidas alcoólicas nos últimos cinco anos, sendo que um expressivo contingente (26,4%) revelou uso freqüente. Houve uma queda no uso nos últimos três meses (40%; n=35) e nos dias atuais (34,1%; n=30), sobretudo entre os consumidores diários, com 5,6% e 4,5%, respectivamente, para os últimos três meses e dias atuais. No total da amostra, 19 indivíduos (21,5%) referiram ter tido problemas anteriores nos âmbitos pessoal, social ou profissional em virtude do consumo de bebidas alcoólicas. Do total dos casos, 5 indivíduos (5,6%) relataram tratamento específico para o alcoolismo.

Tabela 4: Consumo de álcool prévio, pelos 88 pacientes incluídos no estudo.

Álcool/Tempo	Últimos 5 anos n (%)	Últimos 3 meses n (%)	Atual n (%)
Não	36 (40,8%)	53 (60%)	58 (65,9%)
Ocasional	29 (32,8%)	30 (34,4%)	26 (29,6%)
Diário	23 (26,4%)	05 (5,6%)	04 (4,5%)

4.1.7. Uso de drogas recreacionais

Dentre os 88 pacientes do estudo, 26 (29,6%) confirmaram o uso de drogas recreacionais, o qual foi discriminado na tabela 5. Em outro interrogatório, 28 pacientes (32%) relataram o enfrentamento de problemas pessoais, sociais ou na esfera profissional, decorrente do uso de drogas, em períodos anteriores ao protocolo de investigação, enquanto 5 indivíduos (5,6%) referiram a realização de tratamentos específicos para este tipo de problema.

Tabela 5: Uso discriminado de drogas recreacionais, dos 88 pacientes incluídos no estudo.

Frequência/Droga	Cannabis n (%)	Cocaína n (%)	Opiáceos n (%)	LSD n (%)	Outros n (%)
Não	64 (72,7%)	68 (77,3%)	87 (98,9%)	85 (96,6%)	86 (97,7%)
Esporádico*	09 (10,2%)	09 (10,2%)	01 (1,1%)	03 (3,4%)	00
Frequente*	08 (9,1%)	08 (9,1%)	00	00	01 (1,1%)
Diário	07 (8,0%)	03 (3,4%)	00	00	00

*Foi definido como frequente, o uso semanal ou superior de determinada substância química e, esporádico, o uso em intervalos superiores (KOSTEN, 1993).

4.1.8. Crises epilépticas

Crises epilépticas anteriores foram relatadas por 10 pacientes (11,4%). Seis pacientes foram submetidos a tratamento específico, em período anterior ao estudo, estando um deles ainda em uso de medicação. Os outros 5 casos, não submetidos a tratamento, apresentaram crises únicas espontâneas (3 casos; 3,4%) ou precipitadas pelo uso de drogas recreacionais (2 casos; 2,3%).

4.1.9. Modo de contaminação

Em relação aos antecedentes especificamente ligados à infecção pelo HIV-1, iniciamos pelo modo provável de contaminação, onde encontramos um franco predomínio da transmissão por via sexual, com liderança dos heterossexuais (56,8%), seguidos pelos homossexuais masculinos (22,7%) e usuários de drogas intravenosas (13,7%), como apresentado na tabela 6.

Tabela 6: Pacientes incluídos (n=88), segundo o modo possível de contaminação pelo HIV-1.

MODO DE CONTAMINAÇÃO	n	%
Usuários do drogas	12	13,7%
Homossexuais	20	22,7%
Heterossexuais	50	56,8%
Hemoderivados	03	3,4%
Desconhecido	03	3,4%

4.1.10. Tempo de evolução da infecção

Outro ponto de destaque, refere-se ao tempo estimado da infecção primária pelo HIV-1. A grande maioria dos pacientes supôs um período curto de provável contato suspeito, como mostrado na tabela 7.

Tabela 7: Provável tempo de contaminação pelo HIV-1, até a entrada no estudo, dos 88 pacientes participantes.

TEMPO DE CONTAMINAÇÃO	n (%)
Até 1 ano	34 (38,6%)
Até 2 anos	15 (17,1%)
Até 4 anos	17 (19,3%)
Até 6 anos	11 (12,5%)
Mais de 6 anos	11 (12,5%)

4.1.11. Classificação clínica

No tocante ao estado clínico correlacionado à infecção pelo HIV-1, levando em conta o desenvolvimento de sintomas e o estágio de evolução da imunossupressão, conforme a classificação do CDC (1993), encontramos um maior contingente de pacientes no grupo 3, ou seja, com contagem de células CD4+ abaixo de 200/mm³, e um predomínio dos grupo B, isto é, com sintomas leves em relação à infecção pelo HIV-1, como apresentado na tabela-8.

Tabela 8: Pacientes incluídos (n=88), segundo a classificação clínica (CDC, 1993), no momento da inclusão no estudo.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA*	n	%
A2	12	13,6%
A3	18	20,5%
B2	17	19,4%
B3	33	37,5%
C2	01	1,1%
C3	07	7,9%

* As letras correspondem à presença ou ausência de sintomas relacionados à infecção pelo HIV. Tendo em A, a ausência de sintomas, e B e C, indivíduos sintomáticos, crescentes em gravidade, segundo padrões previamente estabelecidos (CDC, 1993). Os números acompanhantes dizem respeito à contagem absoluta dos linfócitos CD4+. Tendo em 1: contagem > 500 células/mm³; 2: entre 200 e 500 células/mm³ e 3: contagem menor que 200 células/mm³.

4.2. AVALIAÇÕES

4.2.1. Avaliações clínicas

As avaliações clínicas guardam estreita relação com a classificação clínica acima descrita, pois esta reflete as complicações clínicas relacionadas à infecção pelo HIV-1, apresentada por estes pacientes. Uma variada gama de anormalidades em vários sistemas, as quais não preencheram critérios de exclusão, puderam ser observadas nos exames clínicos de entrada, em 85 pacientes (96,6%), refletindo o contexto clínico do grupo de pacientes constituintes da amostra em questão, as quais estão listadas abaixo, divididas por sistemas (tabela 9). Outro dado que espelhou o estado clínico geral destes pacientes, foi a medida do índice de massa corporal – IMC, exposto na tabela 10.

Tabela 9: Sinais clínicos encontrados nas primeiras avaliações clínicas, nos 88 pacientes incluídos no estudo.

ANORMALIDADES POR SISTEMAS	n (%)
Ouvido-nariz-garganta	37 (42%)
Olhos	10 (11,3%)
Coração	05 (5,7%)
Vascular	10 (11,4%)
Pulmão	04 (4,5%)
Abdômen	22 (25%)
Fígado	30 (34,1%)
Pele	30 (34,1%)
Adenomegalias	50 (56,8%)
Extremidades	15 (17%)
Urogenital	13 (14,8%)
Alguma anormalidade	85 (96,6%)

Tabela 10: Dados sobre o IMC, em média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo, dos 88 pacientes incluídos no estudo, na primeira avaliação.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
IMC	23,52	23,20	3,25	16,89	35,05

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo; IMC – Índice de Massa Corporal

4.2.2. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais de maior relevância para o enfoque do estudo em questão, incluindo hematológico completo, contagem absoluta e percentual de linfócitos CD4+, percentual de linfócitos CD8+, relação entre CD4+ e CD8+ e carga viral plasmática do HIV-1, estão expostos na tabela 11.

Tabela 11: Pacientes incluídos (n=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo, apresentados nos exames laboratoriais, de relevância, na avaliação inicial.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
Hemoglobina	13,8	13,7	1,6	9,8	16,9
Hematócrito	40,5	41	5	30	51
Hemácias	4,5	4,6	0,5	3,3	5,7
Leucócitos	4.341	4.050	1.437	2.100	8.600
% Linfócitos	29,7	29	12,2	10,5	53,1
% CD4+	15,5	15	7,3	2	37
CD4+ Absoluto	161	163	59,7	50	250
% CD8+	60,3	60	12,6	30	90
Rel. CD4/CD8	0,3	0,2	0,2	0,1	1
Plaquetas	189.144	180.000	62.903	75.000	449.190
Carga viral	58.959	36.977	84.302	1.190	893.000

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo

4.2.3. Avaliações psicopatológicas e teste para o abuso do álcool

4.2.3.1. HAD

A pontuação média dos pacientes, em ambas as escalas, esteve abaixo do padrão de corte estabelecido de 8 pontos (tabela-12), porém, 21,5% dos pacientes (n=19) apresentaram pontuação superior à este padrão de corte, para presença de ansiedade e depressão, ou seja, no HAD-A e no HAD-D.

Tabela 12: Pacientes incluídos (n=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo, nas sub-escalas de ansiedade e depressão da “Hospital Anxiety and Depression Scale”, na primeira avaliação.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
ANSIEDADE	4,9	5,0	3,1	0,0	14
DEPRESSÃO	5,0	5,0	3,8	0,0	15

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo

4.2.3.2. CAGE

A média dos escores do grupo ficou abaixo dos padrões de corte para o abuso do álcool, na primeira aplicação do CAGE (tabela13). Encontramos, porém, em nossa amostra, 13 indivíduos (14,8%) com resultados positivos para o abuso do álcool, ou seja, acima dos padrões de corte deste teste.

Tabela 13: Pacientes incluídos (N=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, desvio-padrão, mínimo e máximo, no CAGE, na primeira avaliação.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
CAGE	0.58	1.0	0.89	0	4

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo.

4.2.4. Avaliações neuropsicológicas

4.2.4.1. Teste de fluência verbal

Obtivemos uma pontuação média de 16, no desempenho da amostra em geral (tabela-14), porém, 26 pacientes (29,5%) obtiveram pontuação abaixo do corte, considerado de 13 pontos.

Tabela 14: Pacientes incluídos (n=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo, no teste de Fluência Verbal, na primeira avaliação.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
FV	16,9	16	5,3	6	30

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo; FV - Fluência Verbal

4.2.4.2. Teste do Dígito-símbolo

Obtivemos uma média de pontuação de 51,2 pontos, acima do padrão de corte estabelecido para este teste, entre os 88 pacientes estudados, como apresentado na tabela 15. No entanto, 33 pacientes (37,5%) tiveram escores abaixo deste padrão.

Tabela 15: Pacientes incluídos (n=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo, no teste de Dígito-símbolo, na primeira avaliação.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
DS	51,2	49	16,1	15	90

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo; DS = Dígito-símbolo.

4.2.4.3. Mini-exame do estado mental

Observamos uma performance no grupo, com média de 28,5 pontos (tabela 16), entretanto, 3 pacientes (3,4%) tiveram resultados inferiores ao corte padrão de 24 pontos.

Tabela 16: Pacientes incluídos (n=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo, no Mini-Exame do Estado Mental, na primeira avaliação.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
MEEM	28,4	29	1,9	20	30

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo; MEEM - Mini-Exame do Estado Mental

4.2.4.4. Teste de Memória Numérica do Wechsler

4.2.4.4.1. Repetição de Dígitos Ordem Direta

Os resultados encontrados em nossa amostra apontaram uma média de performance bruta do grupo acima do valor de corte padrão de normalidade, com pontuação de 5,5. Encontramos, ainda, neste teste, 45,5% dos indivíduos (n=40) com performance abaixo do padrão de corte, no entanto, quando submetidos os valores brutos dos escores à tabela de correção por idade e escolaridade, verificamos que apenas 24,2% (n=21) estiveram nesta posição.

4.2.4.4.2. Repetição de Dígitos Ordem Inversa

Neste teste, a média dos escores brutos do grupo ficou no limite do padrão de corte de normalidade, ou seja, 5 pontos (tabela-17). Em valores de escores brutos, 53,4% (n=47) estiveram abaixo do valor de corte, tendo este montante redução para 31,3% (n=28), após correção por idade e escolaridade.

Tabela 17: Pacientes incluídos (n=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo na RDOD e RDOI , na primeira avaliação.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
RDOD	5,5	5,0	2,1	2,0	13
RDOI	5,0	4,0	2,0	2,0	10

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa.

4.2.4.5. Teste de Memória Lógica do Wechsler

Obtivemos uma performance média de 8,8 pontos, abaixo dos padrões de corte estabelecidos para este teste (tabela 18), com 73,9% dos indivíduos (n=65) com escores abaixo deste padrão. Em análise segmentar, observamos que a história-B foi a maior responsável pela baixa no escore total, apesar da média da performance do grupo na história-A também ter apresentado valores abaixo do padrão mínimo referencial, como apresentado na tabela 19. Enquanto 58,2% dos pacientes (n=51) ficaram abaixo do escore na história-A, 85,7% dos pacientes (n=75) estiveram nesta posição na história-B.

Tabela 18: Pacientes incluídos (n=88), com as respectivas pontuações de média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo no teste de Memória Lógica, na primeira avaliação.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
ML	8,8	8,5	3,8	1,5	17,0

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo; ML – Memória lógica.

Tabela 19: Pacientes incluídos (n=88), segundo a média, mediana, desvio-padrão e valores mínimo e máximo, no teste de Memória Lógica do Wechsler, em análise segmentar.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
ML-HA	10,8	4,2	11	02	20
ML-HB	7,0	3,8	6	0	18

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo, ML-HA – Memória lógica-história A; ML-HB – Memória lógica-história B

4.2.4.6. Teste de trilhas A e B

A performance do grupo encontrou na primeira parte, uma média de tempo de execução de 45,6 segundos, acima dos padrões de corte estabelecidos para este teste, com correção para idade e escolaridade. Na segunda parte, a média do tempo de execução foi de 156,9 segundos, também acima do padrão de corte, como apresentado na tabela 20. 54 indivíduos (61,4%) tiveram tempo de execução superior ao normal na Trilha-A e, 60 pacientes (68,2%) estiveram nesta posição na Trilha-B.

Tabela 20: Pacientes incluídos (n=88), segundo as performances dos pacientes, em média, mediana, desvio-padrão e valores mínimo e máximo, no Teste de trilhas A e B, em escalas de tempo (segundos) de execução.

VARIÁVEL	MÉDIA	MED	DP	MÍN	MÁX
Trilha A	45,6	40	19,2	14	105
Trilha B	156,9	120	87,2	39	300

MED – mediana; DP – desvio padrão; MÍN – mínimo; MÁX – máximo.

4.2.4.7. Desempenho na bateria de avaliação neuropsicológica

No desempenho global na bateria de avaliação neuropsicológica, observamos que 7 pacientes (7,9%) apresentaram escores normais em todos os testes. 9 pacientes (10,2%) obtiveram pontuações abaixo dos escores padrão em apenas 1 teste e, 72 indivíduos (81,8%), escores alterados em mais de dois testes ao longo da bateria.

4.2.5. Exame neurológico

4.2.5.1. Sintomas

No questionário direcionado de sintomas do formulário de avaliação neurológica, encontramos, em ordem decrescente, uma maior expressão dos sintomas mentais, distúrbios do ciclo sono/vigília, cefaléia, seguidos dos mais relacionados às alterações do SNP, como dor e parestesias, os quais, juntamente com os menos prevalentes, estão descritos na tabela 21.

Tabela 21: Sintomas neurológicos relatados em indagação direcionada, nos 88 pacientes incluídos no estudo, em T0.

SINTOMAS	PREVALÊNCIA NO GRUPO
	n (%)
Insônia	13 (14,8%)
Depressão	38 (43,2%)
Sonolência	18 (20,5%)
Alteração da Memória	18 (20,5%)
Alteração da Concentração	12 (13,6%)
Alteração da Fala	1 (1,1%)
Alteração da Escrita	1 (1,1%)
Cefaléia	14 (15,9%)
Crises epiléticas	10 (11,4%)
Tontura	16 (18,2%)
Alteração da Visão	4 (4,5%)
Diplopia	2 (2,3%)
Vertigem	2 (2,3%)
Surdez	4 (4,5%)
Zumbido	1 (1,1%)
Disfagia	4 (4,5%)
Parestesias	14 (15,9%)
Alteração do Equilíbrio	2 (2,3%)
Hipoestésias	10 (11,3%)
Fraqueza	20 (22,7%)
Tremor	2 (2,3%)
Dor articular	16 (18,2%)
Dor muscular	15 (17,0%)
Rigidez	8 (9,1%)
Alteração da Marcha	3 (3,4%)
Hesitação urinária	0
Precipitação urinária	0
Incontinência urinária	1 (1,1%)
Incontinência fecal	0
Constipação intestinal	3 (3,4%)
Impotência	5 (5,7%)

4.2.5.2. Sinais clínicos

Entre os sinais clínicos encontrados no exame neurológico deste grupo de pacientes, nesta primeira avaliação, houve predomínio das alterações de reflexos, seguida das alterações inequívocas de sensibilidade, como exposto na tabela 22, juntamente aos sinais menos prevalentes.

Tabela 22: Sinais clínicos encontrados no primeiro exame neurológico dos 88 pacientes incluídos no estudo.

SINAIS CLÍNICOS	PREVALÊNCIA NO GRUPO
	n (%)
Alterações da fala	1 (1,1%)
Alterações da marcha	2 (2,3%)
Romberg	1 (1,1%)
Tremor	1 (1,1%)
Meningismo	0
Fraqueza muscular	1 (1,1%)
Anormalidades pupilares	1 (1,1%)
Alterações de campo visual	0
Fundoscopia	1 (1,1%)
Ptose palpebral	0
Diplopia	1 (1,1%)
Nistagmo	1 (1,1%)
Nervo Trigêmio	0
Nervo facial	1 (1,1%)
Sensibilidade	9 (10,2%)
Déficit motor	3 (3,4%)
Reflexos - hiporreflexia	9 (10,2%)
Reflexos – hiperreflexia	7 (7,9%)
Reflexo Mentoniano	5 (5,7%)
Presença do Snout	5 (5,7%)
Presença do Palmo-mental	5 (5,7%)

No conjunto da análise dos sintomas e dos sinais encontrados através dos formulário neurológico, configuramos as seguintes anormalidades neste grupo de pacientes na primeira avaliação, classificadas por sistemas e, divididas em relacionadas à infecção pelo HIV-1 ou provavelmente não relacionadas, quando houve evidência de outra etiologia, clínica e cronológica bem estabelecidas, segundo descrito na tabela 23.

Tabela 23: Anormalidades encontradas nas avaliações neurológicas, no seu âmbito total e classificadas por sistemas, no primeiro exame dos 88 pacientes incluídos no estudo.

ANORMALIDADES	PREVALÊNCIA	HIV-1	NÃO HIV-1
	n (%)	n/n _{total}	n/n _{total}
Anormalidade Neurológica	18 (20,4%)	13/18	5/18
Síndrome piramidal	05 (5,7%)	4/5	1/5
Mielopatia	02 (2,3%)	2/2	
Síndrome cerebelar	01 (0,8%)	1/1	
Neuropatia	09 (10,2%)	6/9	3/9
Miopatia	01 (1,1%)	1/1	

4.3. ANÁLISES DE CORRELAÇÃO DE T0

4.3.1. Avaliação da amostra

Não foram encontradas diferenças significantes na comparação entre o grupo que realizou o seguimento longitudinal (n=88) com o grupo que não se dispôs ao mesmo (n=62), em relação às variáveis biossociodemográficas como sexo, idade, escolaridade e atividade laborativa e, variáveis diretamente relacionadas à infecção pelo HIV-1, como o modo de contaminação e o estado clínico prévio, através da classificação clínica, os antecedentes neuropsiquiátricos, além de problemas e tratamentos relacionados ao uso de álcool e de drogas, em tabelas de dupla entrada e frequência, como exemplificado em relação às variáveis de classificação clínica, na tabela 24.

Tabela 24:Exemplo do modelo de comparação entre os grupos participante (88 pacientes) e não participante do estudo neurológico (62 pacientes), constituintes da amostra total de 150 pacientes do estudo terapêutico, para as variáveis de classificação clínica da infecção pelo HIV-1 (CDC, 1993).

GRUPO	AVALIAÇÃO INICIAL	AVALIAÇÃO LONGITUDINAL	TOTAL
	(T0) n (%)	(T0 – T5) n (%)	n
A2	9 (14,52%)	12 (13,64)	21
A3	12 (19,35%)	18 (20,45%)	30
B2	11 (17,74%)	17 (19,32%)	28
B3	20 (32,26%)	33 (37,50%)	53
C2	0	1 (1,14%)	1
C3	10 (16,13%)	7 (7,95%)	17
Total	62	88	150

4.3.2. Avaliação dos instrumentos

Realizamos uma análise de relação entre os testes, no sentido de avaliar a uniformidade da bateria aplicada nesta população, sem e com controle por escolaridade, como exposto nas tabelas 25 e 26. Estes dados apresentaram resultados homogêneos de performance nos testes, entre os indivíduos avaliados. Os pacientes com boas ou más pontuações em um teste, tenderam a repeti-las nos outros testes utilizados na bateria, acusando concordância, sem discrepâncias, na performance global, quando não controlado por escolaridade. Com o controle por escolaridade, muitas relações persistiram, mas de modo menos uniforme e com relações mais fracas, porém, ainda significativas.

O estudo de correlação entre escolaridade, medida em anos, e o desempenho nas avaliações cognitivas, mostrou significativa influência do maior nível de instrução sobre o melhor desempenho em todos os testes de avaliação neuropsicológica. O mesmo aconteceu em relação ao uso de álcool medido pelo CAGE. Quanto maior o nível de escolaridade, menor a pontuação, ou conseqüente menor ingestão abusiva de álcool. Por

outro lado, não houve nenhuma relação estabelecida entre os testes de avaliação de ansiedade e depressão e o nível de escolaridade dos pacientes envolvidos, como exposto na tabela 27.

O HAD, entretanto, sobretudo no seu escore global, teve significativa influência negativa sobre a performance nos testes cognitivos, exceto o Teste da Trilha-B. O uso do álcool, medido através do CAGE, também estabeleceu relação inversa significativa com estes testes, exceto o MEEM e o teste de Repetição de Dígitos, em suas duas dimensões, como apresentado na tabela 28.

Tabela 25: Relação entre os testes de avaliação cognitiva, sem controle por escolaridade, em T0. As relações inversas estão expressas em negrito (n=88).

	MEEM	FV	DS	ML	RDOD	RDOI	TA	TB
MEEM		p=0,0006 r=0.2734	p=0,0001 R=0.3825	p=0,0001 r=0.4223	p=0,0252 r=0.2261	p=0,0017 r=0.3128	p=0,0073 r=-0.2909	p=0,0001 r=-0.4119
FV			p=0,0001 r=0.5579	p=0,0001 r=0.5684	p=0,0027 r=0.2997	p=0,0096 r=0.2605	p=0,0001 r=0.5095	p=0,0015 r=0.3444
DS				p=0,0001 r=0.5511	p=0,0001 r=0.4375	p=0,0001 r=0.3909	p=0,0001 r=-0.6737	p=0,0001 r=-0.5409
ML					p=0,0001 r=0.4452	p=0,0002 r=0.3729	p=0,0001 r=-0.6052	p=0,0001 r=-0.4514
RDOD						p=0,0001 r=0.5311	p=0,0024 r=-0.3689	p=0,0001 r=-0.4260
RDOI							p=0,0326 r=-0.2321	p=0,0086 r=-0.2865
TA								p=0,0001 r=0.5770

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B.

Tabela 26: Relação entre os testes de avaliação cognitiva, com controle por escolaridade, em T0. As relações inversas estão expressas em negrito (n=88).

	MEEM	FV	DS	ML	RDOD	RDOI	TA	TB
MEEM		p=0,046 r=0.2439		p=0,0091 r=0.3162				p=0,0121 r=-0.3050
FV				p=0,0001 r=0.4574			p=0,0009 r=-0.3980	
DS				p=0,0118 r=0.2785	p=0,0041 r=0.3159		p=0,0001 r=-0.4917	p=0,0002 r=-0.4050
ML					p=0,0252 r=0.2486		p=0,0010 r=-0.3589	p=0,0184 r=-0.2613
RDOD						p=0,0001 r=0.4368		p=0,0021 r=-0.3351
RDOI								
TA								p=0,0001 r=0.4430

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B.

Tabela 27: Correlação entre escolaridade e desempenho nos testes de avaliação cognitiva, psicopatológica e de abuso do álcool, em T0 (n=88). As relações inversas estas expressas em negrito.

TESTES	ESCOLARIDADE (anos)
Mini-exame do estado mental	p=0,0001 – (r=0,5194)
Fluência Verbal	p=0,0001 – (r=0,5896)
Dígito-símbolo	p=0,0001 – (r=0,6042)
Memória lógica do Wechsler	p=0,0001 – (r=0,6645)
Repetição de dígitos em ordem direta	p=0,0004 – (r=0,2221)
Repetição de dígitos em ordem inversa	p=0,0001 – (r=0,6023)
Tempo da trilha-A	p=0,0001 – (r=-0,5768)
Tempo da trilha-B	p=0,0001 – (r=-0,5832)
HAD-A	p=0,3590
HAD-D	p=0,5282
HAD-S	p=0,1430
CAGE	p=0,0081 – (r=0,2766)
HAD – Escala Hospitalar de depressão e ansiedade.	

Tabela 28: Correlação entre as pontuações dos pacientes nos testes de avaliação cognitiva e psicopatológica em T0. As relações diretamente proporcionais estão em negrito (n=88).

	HAD-A	HAD-D	HAD-S	CAGE
MEEM	p=0,0298 r=-0.2091		p=0,0206 r=-0.2818	
FV	p=0,0276 r=-0.2120	p=0,0037 r=-0.2769	p=0,0031 r=-0.2818	p=0,0028 r=-0.2845
DS	p=0,0240 r=-0.2170	p=0,0018 r=-0.2977	p=0,0029 r=-0.2835	p=0,0011 r=-0.3102
ML		p=0,0085 r=-0.2645	p=0,0177 r=-0.2391	p=0,0390 r=-0.2088
RDOD		p=0,0024 r=-0.3029	p=0,0030 r=-0.2969	
RDOI		p=0,0002 r=-0.3663	p=0,0009 r=-0.3305	
TA		p=0,0330 r=0.2328	p=0,0462 r=0.2182	p=0,0223 r=0.2491
TB				p=0,0405 r=0.2268

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

4.3.3. Análise de correlação entre avaliações cognitivas e anormalidades neurológicas

Comparando os dados obtidos nas avaliações neuropsicológicas e psicopatológicas com os dados encontrados nas avaliações neurológicas, observamos algumas correlações entre as anormalidades encontradas no exame neurológico sensitivo-motor e a performance cognitiva destes pacientes. A presença da síndrome piramidal mostrou correlação com a pior performance em três testes, a saber, teste de Fluência Verbal, Repetição do Dígitos Ordem Direta e Inversa, além de maior pontuação na escala de ansiedade, o HAD-A. O pior desempenho no Dígitos-símbolo se correlacionou com a presença de anormalidade neurológica em seu âmbito global, com a presença de neuropatia e, com as anormalidades neurológicas não relacionadas à infecção pelo HIV-1. Os indivíduos com anormalidades neurológicas ligadas à infecção pelo HIV-1 apresentaram significativa maior pontuação na escala de ansiedade, o HAD-A, com impacto no escore total da pontuação do teste, o HAD-S, como apontado na tabela 29 e descrito no quadro 2.

Tabela 29: Testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (p-valores) para testes de avaliação psicopatológica e cognitiva, segundo variáveis do exame neurológico, controlados por escolaridade. As correlações significativas estão em negrito (n=88).

Variável	MEEM	FV	HAD-A	HAD-D	HAD-S	DS	ML	RDOD	RDOI	TA	TB
AnorNeurol	0.8123	0.2312	0.0648	0.9502	0.9967	0.0165	0.1908	0.9846	0.0848	0.9124	0.8424
S.Piramidal	0.3996	0.0370	0.0459	0.2207	0.0896	0.0788	0.1496	0.0323	0.0009	0.3027	0.8058
Mielopatia	0.1541	0.1305	0.9008	0.3832	0.3476	0.4634	0.2739	0.1908	0.4390	0.6156	0.5020
Neuropatia	0.1046	0.4657	0.0853	0.2714	0.3765	0.0318	0.6266	0.3606	0.1491	0.6667	0.0969
HIV-1	0.9063	0.8172	0.0114	0.6894	0.0254	0.1957	0.5416	0.9452	0.4536	0.5831	0.4373
Não – HIV-1	0.3076	0.0676	0.7268	0.4892	0.8913	0.0472	0.5022	0.9889	0.4195	0.8133	1.0000

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígitos-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. HIV-1 – Vírus da imunodeficiência humana.

Quadro 2: Estatísticas descritivas das relações encontradas entre as alterações dos exames neurológicos e as avaliações neuropsicológicas e psicopatológicas, apresentadas na tabela 29 (n=88).

Anormalidade Neurológica - DS	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DO DÍGITO-SÍMBOLO						
	ANORNEU	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	70	62.15	12.46	90	60.5	38
	V	18	52.55	8.08	63	54.0	38
Síndrome Piramidal – FV	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE FLUÊNCIA VERBAL						
	S.PIRAM.	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	83	18.94	4.81	30	19	7
	V	05	13.25	3.77	18	13	9
Síndrome Piramidal - HAD-A	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE HAD-A						
	S.PIRAM.	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	83	5.15	3.45	14	5	0
	V	05	8.11	4.17	15	9	1
Síndrome Piramidal - RDOD	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE RDOD						
	S.PIRAM.	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	83	6.57	2.71	13	6.0	3
	V	5	3.25	2.50	6	3.5	0
Síndrome Piramidal - RDOI	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE RDOI						
	S.PIRAM.	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	83	5.11	2.28	10	5	0
	V	05	2.83	1.27	5	3	0
Neuropatia - Dígitosímbolo	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE DS						
	NEUROP	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	79	61.19	11.66	90	60	38
	V	09	49.50	9.81	63	48	38
Anl. Neurol. – Rel. HIV-1 - HAD-A	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE HAD-A						
	REL-HIV	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	75	4.93	3.53	14	4.5	0
	V	13	7.71	3.52	15	8.0	3
Anl. Neurol. - Rel. HIV-1 - HAD-S	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE HAD-SOMA						
	REL-HIV	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	75	10.86	7.22	32	10	0
	V	13	16.07	7.75	31	17	7
Anl. Neurol. - Não Rel. HIV-1 - DS	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE DS						
	NÃO-R-HIV	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	83	60.52	12.10	90	60	38
	V	05	49.25	6.18	54	51	41

F= Falso; V= Verdadeiro; FV – Fluência Verbal; DS – Dígitosímbolo; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HIV-1 – Vírus da imunodeficiência humana; DP – Desvio-padrão; MIN – Mínimo; MAX – Máximo.

4.3.4. Fatores de influência sobre a evolução neurológica e neuropsicológica

4.3.4.1. Gênero e idade

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, quando divididos por gênero, como variável categórica e, idade, como variável contínua, em relação à evolução neurológica e neuropsicológica, no período pré-terapêutico.

4.3.4.2. Antecedentes neuropsiquiátricos e uso de drogas e do álcool

No tocante ao uso das drogas recreacionais, nenhuma relação foi encontrada, quando este foi medido pela referência de problemas pessoais, sociais ou profissionais relacionados ao uso dessas substâncias e, nem mesmo quando medido pela referência do seu uso discriminado.

Em relação ao consumo de álcool, nenhuma influência foi detectada, quando medido pela referência de problemas gerados pelo seu consumo. Quando medido pela referência discriminada do uso através do tempo, pudemos notar influência estatisticamente significativa do consumo pregresso, nos últimos cinco anos, tendo os usuários eventuais melhor, e os consumidores diários pior desempenho, no teste de Fluência Verbal, comparado aos indivíduos que negaram a sua utilização. Relações semelhantes foram observadas no grupo de indivíduos que persistiu no hábito nos três meses prévios à admissão no estudo. Os usuários eventuais tiveram melhor e os consumidores diários pior desempenho, no teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta, em comparação aos não usuários. A presença de antecedentes psiquiátricos, de modo progressivo, graduada em leves para pacientes em seguimento ambulatorial, e graves para indivíduos com internação pregressa, correlacionaram-se fortemente com as medidas de ansiedade e depressão, medidas através do HAD, como apontado na tabela 30 e descritos no quadro 3. Não foram encontradas relações significativas entre os antecedentes psiquiátricos e o consumo de álcool ou drogas e as alterações encontradas no exame neurológico.

Tabela 30: Correlação entre antecedentes neuropsiquiátricos e o uso de drogas e do álcool, com os dados das avaliações cognitivas e psicopatológicas, expressas pelos p-valores dos testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Estão em negrito as relações de positiva significância estatística (n=88).

Variável	MEEM	FV	HAD-A	HAD-D	HAD-S	DS	ML	RDOD	RDOI	TA	TB
Probl. Drog	0.7300	0.1053	0.9241	0.8640	0.8719	0.4331	0.2708	0.2637	0.0938	0.1772	0.5138
Probl. Álc.	0.4172	0.0680	0.5827	0.9883	0.8212	0.8156	0.1614	0.6490	0.7348	0.3313	0.6037
Antec. Psiq	0.8809	0.0935	0.0006	0.0318	0.0007	0.8286	0.2878	0.3584	0.0518	0.3448	0.3206
Cocaína	0.1477	0.6134	0.7602	0.9131	0.9659	0.5121	0.4576	0.5867	0.9501	0.9900	0.5734
Cannabis	0.3706	0.8204	0.5813	0.8780	0.7375	0.8830	0.2805	0.3667	0.5371	0.5961	0.2595
Álc. Atual	0.5850	0.2212	0.9980	0.9514	0.9834	0.7195	0.7268	0.0761	0.9395	0.6893	0.5262
Álc. 3 meses	0.3361	0.3556	0.9163	0.9051	0.8562	0.7257	0.0994	0.0383	0.8133	0.7711	0.4434
Álc. 5 anos	0.2872	0.0232	0.2410	0.6156	0.2548	0.3662	0.5020	0.4430	0.9493	0.8241	0.5033

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

Quadro 3: Estatísticas descritivas, das relações encontradas na tabela 30 (n=88).

Antecedentes Psiq. - HAD-A	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DO HAD-A						
	ANT.PSIQ	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	NAO	65	3.94	2.57	11	4	0
	LEVE	19	5.62	3.56	15	5	0
	GRAVE	4	8.89	2.62	13	9	5
Antecedentes Psiq. - HAD-D	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DO HAD-D						
	ANT.PSIQ	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	NAO	65	3.87	3.05	10	3	0
	LEVE	19	4.92	3.75	15	4	0
	GRAVE	4	7.56	3.68	15	8	3
Antecedentes Psiq. - HAD-S	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DO HAD-SOMA						
	ANT.PSIQ	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	NAO	65	8.74	5.32	20	9	0
	LEVE	19	11.87	6.89	32	11	1
	GRAVE	4	18.67	5.89	29	19	10
Ingest. de álcool -3meses - RDOD	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DO RDOD						
	ALC.3M	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	NAO	53	5.48	2.57	13	5.0	0
	EVENTUAL	30	8.00	2.91	13	7.5	4
	DIÁRIO	5	4.00	.	4	4.0	4
Ingest. De álcool -5 anos - FV	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE FLUÊNCIA VERBAL						
	ALC.5 A	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	NAO	36	15.61	4.63	26	16	6
	EVENTUAL	29	18.21	4.78	30	19	8
	DIÁRIO	23	14.87	4.97	24	15	6

FV – Fluência Verbal; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; DP – Desvio-padrão; MIN – Mínimo; MAX – Máximo.

4.3.4.3. Modo e tempo de contaminação

Não foram encontradas relações significativas entre o modo e o tempo de contaminação e a evolução neurológica e neuropsicológica, no transcurso natural da doença, até o momento da admissão no estudo.

4.3.4.4. Evolução clínica

Não foram observadas diferenças estatísticas significantes entre os grupos, quanto à evolução neurológica e neuropsicológica, até o momento da entrada no estudo, quando divididos segundo a classificação clínica do CDC (1993), em aids/ não-aids. Entretanto, quando classificados em sem e com sintomas correlatos à infecção pelo HIV-1,

ou seja, assintomáticos - grupos A2 e A3, e sintomáticos - grupos B2, B3, C2 e C3, algumas correlações se estabeleceram, como apresentadas no quadro 4. Observamos, nestes dados, que os pacientes assintomáticos tiveram uma melhor performance nos seguintes testes: Fluência verbal, Dígitos-símbolo, além de menor tempo de execução da trilha A. Em relação aos testes de ansiedade e depressão, o HAD, os pacientes sintomáticos apresentaram maiores pontuações em ambos, porém os escores só encontraram valor estatístico na soma das pontuações, o HAD-S. Não foram encontradas relações entre a medida do índice de massa corporal e as evoluções neurológica e neuropsicológica, neste período.

Quadro 4: Estatísticas descritivas e das correlações (testes de Mann-Whitney), entre pacientes sintomáticos e assintomáticos (n=88) e, seus desempenhos nas avaliações cognitivas e psicopatológicas.

Estatísticas descritivas							p-valor Mann-Whitney
ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE FLUENCIA VERBAL							p=0.0357
GRUPO1	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIAN	MIN	
Assintom	30	17.11	5.06	30	17.0	7	
Sintom	58	14.85	4.74	23	15.0	5	
ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DO HAD-SOMA							p=0.0223
GRUPO1	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIAN	MIN	
Assintom	30	10.19	6.61	31	9.0	0	
Sintom	58	12.59	6.39	32	12.0	1	
ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DO DÍGITO-SÍMBOLO							p=0.0463
GRUPO1	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIAN	MIN	
Assintom	30	52.02	16.96	86	54	3	
Sintom	58	46.22	14.67	90	45	15	
ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DA TRILHA A (EM SEGUNDOS)							p=0.0011
GRUPO1	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIAN	MIN	
Assintom	30	38.76	16.10	81	35	14	
Sintom	58	50.85	18.62	105	48	15	

HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; DP – Desvio-padrão; MIN – Mínimo; MAX – Máximo.

4.3.4.5. Variáveis laboratoriais

Não houve nenhuma correlação positiva entre as variáveis laboratoriais e as avaliações cognitivas e psicopatológicas. Em relação às alterações encontradas no exame neurológico, pudemos observar uma correlação estatisticamente significativa positiva entre o maior percentual de linfócitos CD8+ e a presença de neuropatia. Encontramos, ainda, relação entre as anormalidades neurológicas de provável etiologia não associada ao HIV-1, com menores índices de contagem de plaquetas, porém, com média ainda dentro da faixa de normalidade. Como último dado positivo, e merecendo destaque, a associação inversa observada entre o grupo com alguma anormalidade neurológica e a dosagem da carga viral plasmática do HIV-1, a qual apresentou menores índices neste grupo, como apontados na tabela 31 e descritos no quadro 5. Em sub-análise, dividindo as anormalidades neurológicas encontradas em dois grupos: anormalidades primariamente relacionadas com o HIV-1 e anormalidades por prováveis outras etiologias, observamos que, os casos com anormalidades não relacionadas ao HIV-1 constituíram o grupo com expressiva menor carga viral plasmática do HIV-1, como exposto na quadro 6.

Tabela 31: Testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (p-valores), para exames laboratoriais, segundo variáveis do exame neurológico. As correlações significativas foram expressas em negrito (n=88).

Variável	IMC	Hg	HT	Leuc.	Pla.	Lin.	CD4+	%CD4	%CD8	Rel.	CV
AnorNeurol	0.2396	0.4313	0.5021	0.7793	0.9898	0.7716	0.4130	0.6340	0.5910	0.3378	0.0192
S.Piramidal	0.2361	0.4857	0.3136	0.3427	0.1986	0.9000	0.2820	0.2830	0.4106	0.1283	0.4718
Mielopatia	0.1838	0.5771	0.5805	0.6357	0.4065	0.3832	0.7151	0.9652	0.3420	0.7599	0.3190
Neuropatia	0.0540	0.1755	0.1264	0.4662	0.3912	0.3999	0.9364	0.7329	0.0464	0.4210	0.9546
HIV-1	0.8776	0.9238	1.000	0.2568	0.5015	1.0000	0.2922	0.6328	0.1162	0.8759	0.2932
Não – HIV-1	0.1156	0.8774	0.8678	0.3485	0.0236	0.7942	0.5525	0.4270	0.9433	0.1710	0.7310

IMC – Índice de massa corporal; Hg – Hemoglobina; HT – Hematócrito; Leuc. – Leucócitos totais; Pla. – Plaquetas; Lin. – Percentual de linfócitos; CD4+ - Contagem absoluta de linfócitos CD4+; %CD4+ - Contagem percentual de linfócitos CD4+; %CD8+ - Contagem percentual de linfócitos CD8+; Rel. – Relação entre as contagens de linfócitos CD4+ e de linfócitos CD8+; CV – Carga viral plasmática do HIV-1.

Quadro 5: Estatísticas descritivas dos exames laboratoriais, para variáveis do exame neurológico, com correlações significativas nos testes não-paramétricos de Mann-Whitney, apresentados na tabela 31 (n=88).

Variáveis do Exame Neurológico/ Avaliações Laboratoriais	Estatísticas descritivas						
Anor.Neurológica - Carga Viral (p=0,0192)	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DA CARGA VIRAL						
	ANOR.NEU	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	70	70822.21	102134.54	499975	32469	500
	V	18	43440.49	72961.49	391658	14016	547
Neuropatia - % Linfócitos CD8+ (p=0,0464)	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE %CD8+						
	NEUROP	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	79	56.71	11.07	72	56	34
	V	09	63.33	14.67	84	63	31
Anorm. não rel. ao HIV - Plaquetas (p=0,0236)	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DE PLAQUETAS						
	NÃO-REL-HIV	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
	F	83	199275.86	52367.45	310000	200000	99000
	V	05	165937.50	51679.10	310000	160000	95000

F= Falso; V= Verdadeiro; DP – Desvio-padrão; MIN – Mínimo; MAX – Máximo.

Quadro 6: Estatísticas descritivas da carga viral plasmática do HIV-1, por anormalidade neurológica, das relações apresentadas na tabela 31 e descritas no quadro 5 (n=88).

CARGA VIRAL							
RELPRHIV	ANORNEU	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
F	F	70	79525.22	102293.44	499980	38630	843
V	V	13	78837.00	123773.04	391660	20005	3070
F	V	05	37439.71	49181.39	210210	14020	500
(p=0.0117) - Teste de Kruskal-Wallis							

F= Falso; V= Verdadeiro.

4.4. AVALIAÇÃO DO PERÍODO LONGITUDINAL

4.4.1. Estatísticas descritivas

Apresentamos as estatísticas descritivas das variáveis de interesse, dos 88 pacientes em estudo, no período de seguimento longitudinal, referentes aos dados colhidos nas avaliações neuropsicológicas, psicopatológicas e teste para o abuso do álcool (quadro 7), exames laboratoriais (quadro 8), avaliações clínicas e índice de massa corporal (quadro 9), dados sobre atividade laborativa e consumo de álcool e drogas (quadro 10), e os dados encontrados nos exames neurológicos (quadro 11), os quais podem ser consultados na seção de anexos.

4.4.2. Análises de correlação do período longitudinal

4.4.2.1. Relação entre as avaliações e suas evoluções através do tempo

A relação entre as avaliações psicopatológicas, neuropsicológicas e neurológicas e suas evoluções nos diversos tempos, foi inicialmente analisada pelos Modelos Lineares Generalizados, o GEE. Iniciamos com o estudo das correlações do HAD-A, apresentado na tabela 32, onde pudemos observar que os escores de pontuação de ansiedade estabeleceram correlação significativa direta com os escores de depressão, o HAD-D. Houve ainda uma diminuição significativa dos escores através do tempo, em T1 e T4.

Tabela 32: Resultados do GEE para HAD-Ansiedade em função do exame neurológico, dos testes de avaliação cognitiva, HAD-D e valores do HAD-A, nos diferentes tempos.

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico	95% Limite de Confidência		Z	Pr> Z
			Erro	Mínimo	Máximo		
HAD – Ansiedade	INTERCEPTO	1.7330	0.5203	0.7132	2.7527	3.3308	0.0009
	HADD	0.0676	0.0074	0.0530	0.0821	9.1114	0.0001
	DS	-0.0580	0.0883	-0.2311	0.1150	-.6572	0.5111
	MEEM	-0.0003	0.0122	-0.0241	0.0236	-.0218	0.9826
	FV	-0.0000	0.0056	-0.0110	0.0110	-.0052	0.9958
	ML	0.0030	0.0077	-0.0120	0.0180	0.3941	0.6935
	RDOD	-0.0124	0.0187	-0.0490	0.0241	-.6673	0.5046
	RDOI	0.0041	0.0172	-0.0296	0.0379	0.2396	0.8106
	TA	-0.0837	0.0745	-0.2297	0.0622	-1.124	0.2609
	TB	0.0110	0.0447	-0.0766	0.0987	0.2466	0.8053
	TEMPO 5.00	-0.1235	0.0721	-0.2648	0.0178	-1.714	0.0866
	TEMPO 4.00	-0.2008	0.0661	-0.3303	-0.0712	-3.038	0.0024
	TEMPO 3.00	-0.1195	0.0699	-0.2566	0.0176	-1.708	0.0876
	TEMPO 2.00	-0.0602	0.0641	-0.1857	0.0654	-.9391	0.3477
	TEMPO 1.00	-0.1145	0.0494	-0.2114	-0.0177	-2.319	0.0204
	Escala	1.1638	.	.	.	.	.
HAD – Ansiedade	INTERCEPTO	1.5868	0.0688	1.4521	1.7216	23.078	0.0000
	ANORM.NEUROL.	0.0529	0.1919	-0.3233	0.4291	0.2756	0.7829
	S.PIRAMIDAL	0.0498	0.2133	-0.3682	0.4679	.2337	0.8152
	NEUROPATIA	0.0588	0.1903	-0.3143	0.4318	0.3087	0.7576

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

Em relação ao HAD-D, os resultados demonstrados na tabela 33, referem associação significativa positiva entre HAD-Depressão e HAD-Ansiedade, como já ocorrera na tabela 32. Houve relação significativa positiva entre a presença de neuropatia e os mais altos escores de depressão, como exposto no gráfico 1 e seu descritivo.

Tabela 33: Resultados do GEE para HAD-Depressão em função do exame neurológico, dos testes de avaliação cognitiva, do HAD-A e dos valores do HAD-D, nos diferentes tempos (N=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência		Z	Pr> Z
				Mínimo	Máximo		
HAD – Depressão	INTERCEPTO	0.9277	0.6692	-0.3839	2.2393	1.3863	0.1657
	HADA	0.1189	0.0110	0.0974	0.1403	10.852	0.0001
	DS	0.0114	0.0971	-0.1789	0.2017	0.1174	0.9065
	MEEM	-0.0111	0.0159	-0.0422	0.0199	-0.7030	0.4821
	FV	-0.0010	0.0071	-0.0149	0.0128	-0.1481	0.8823
	ML	-0.0072	0.0095	-0.0258	0.0113	-0.7641	0.4448
	RDOD	0.0282	0.0196	-0.0102	0.0665	1.4391	0.1501
	RDOI	-0.0169	0.0164	-0.0489	0.0152	-1.031	0.3025
	TA	0.0421	0.0878	-0.1300	0.2143	0.4800	0.6312
	TB	0.0266	0.0553	-0.0818	0.1349	0.4806	0.6308
	TEMPO 5.00	-0.1068	0.0886	-0.2805	0.0669	-1.205	0.2280
	TEMPO 4.00	0.0048	0.0789	-0.1499	0.1595	0.0611	0.9513
	TEMPO 3.00	-0.1157	0.0843	-0.2809	0.0494	-1.373	0.1696
	TEMPO 2.00	-0.0359	0.0832	-0.1989	0.1271	-0.4319	0.6658
	TEMPO 1.00	0.0068	0.0539	-0.0988	0.1123	0.1260	0.8998
	Escala	1.4055	.	.	.	.	.
HAD – Depressão	INTERCEPTO	4.8380	0.3886	4.0764	5.5996	12.450	0.0000
	ANORM.NEUROL	-0.5446	0.5626	-1.6473	0.5581	-0.9679	0.3331
	S.PIRAMIDAL	-0.4647	0.8820	-2.1935	1.2640	-0.5269	0.5983
	NEUROPATIA	2.2233	0.7782	0.6980	3.7485	2.8569	0.0043

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

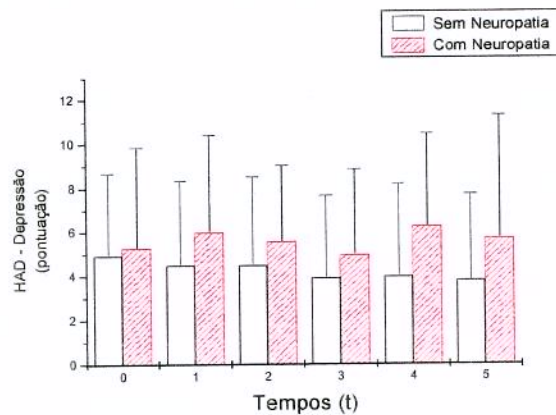


Gráfico 1: Apresentação da performance dos pacientes com e sem neuropatia, no HAD-D, através do tempo, como os respectivos valores descritivos do gráfico (n=88).

VALORES DE HAD - DEPRESSÃO POR TEMPO E POR PRESENÇA DE NEUROPATIA						
TEMPO	NEUROP	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	NÃO	79	4.96	3.73	0.00	15.00
	SIM	09	5.30	4.55	1.00	17.00
T1	NÃO	77	4.53	3.80	0.00	15.00
	SIM	11	6.00	4.40	2.00	17.00
T2	NÃO	75	4.52	4.00	0.00	16.00
	SIM	13	5.60	3.44	2.00	14.00
T3	NÃO	73	3.94	3.71	0.00	16.00
	SIM	15	5.00	3.86	0.00	12.00
T4	NÃO	72	4.00	4.18	0.00	16.00
	SIM	16	6.27	4.20	0.00	14.00
T5	NÃO	71	3.81	3.92	0.00	18.00
	SIM	17	5.72	5.56	0.00	23.00

Na análise de correlação do teste do Dígito-símbolo, conforme resultados expostos na tabela 34, observamos uma significativa melhora da performance do grupo através do tempo, em T2 e T3 e, uma pior performance neste teste, no grupo que apresentava alguma anormalidade no exame neurológico, particularmente, a síndrome piramidal, como demonstrado, respectivamente, nos gráficos 2 e 3, e nos seus descritivos.

Tabela 34: Resultados do GEE para Dígito Símbolo em função do exame neurológico, dos demais testes, e evolução dos escores no tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Mínimo	Confidência Máximo	Z	Pr> Z
Dígito Símbolo	INTERCEPTO	72.2239	13.2927	46.1707	98.2771	5.4334	0.0001
	HADA	-0.4094	0.2431	-0.8859	0.0672	-1.684	0.0922
	HADD	-0.1662	0.1821	-0.5230	0.1907	-.9126	0.3614
	MEEM	-0.1649	0.3345	-0.8206	0.4907	-.4931	0.6220
	FV	0.1274	0.1059	-0.0802	0.3350	1.2025	0.2292
	ML	0.3084	0.2158	-0.1145	0.7313	1.4293	0.1529
	RDOD	0.6379	0.3326	-0.0140	1.2898	1.9178	0.0551
	RDOI	0.1868	0.4261	-0.6484	1.0219	0.4383	0.6612
	TA	-3.5796	2.1262	-7.7468	0.5877	-1.684	0.0923
	TB	-1.8832	0.9631	-3.7708	0.0043	-1.955	0.0505
	TEMPO 5.00	1.8784	1.4327	-0.9297	4.6865	1.3111	0.1898
	TEMPO 4.00	0.4939	1.4085	-2.2667	3.2546	0.3507	0.7258
	TEMPO 3.00	2.6686	1.2529	0.2131	5.1242	2.1300	0.0332
	TEMPO 2.00	2.7523	1.2900	0.2240	5.2806	2.1336	0.0329
	TEMPO 1.00	1.5537	0.9242	-0.2578	3.3652	1.6811	0.0928
	Escala	12.1355	.	.	.	.	.
Dígito Símbolo	INTERCEPTO	3.8766	0.0478	3.7828	3.9703	81.040	0.0000
	ANORM. NEUROL.	-0.1129	0.0544	-0.2194	-0.0063	-2.077	0.0378
	S. PIRAMIDAL	-0.1278	0.0507	-0.2271	-0.0284	-2.5208	0.0117
	NEUROPATIA	0.0682	0.0686	-0.0661	0.2026	0.9952	0.3197

Obs: Para esta análise, em particular, não foi feita a transformação logarítmica do Dígito-símbolo. MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

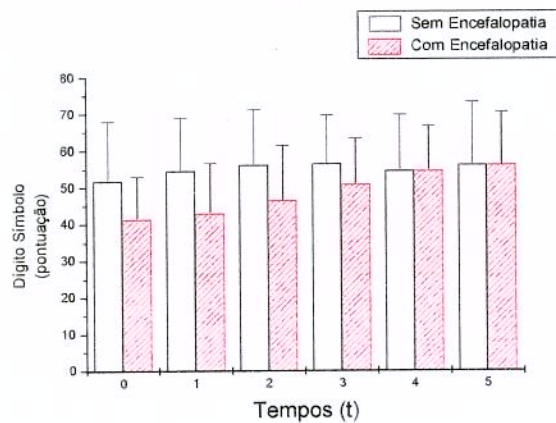


Gráfico 2: Desempenho dos pacientes sem e com síndrome piramidal, nos testes do Dígito-símbolo, através do tempo, com os respectivos valores abaixo (n=88).

VALORES DE DÍGITO SÍMBOLO POR TEMPO E POR PRESENÇA DE S. PIRAMIDAL						
TEMPO	S. PIRAM.	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	NÃO	83	51.92	16.09	3.00	90.00
	SIM	5	41.60	11.50	30.00	54.00
T1	NÃO	82	54.70	14.40	18.00	90.00
	SIM	6	43.17	13.53	32.00	65.00
T2	NÃO	81	56.33	14.92	23.00	100.00
	SIM	7	46.57	14.94	33.00	68.00
T3	NÃO	81	56.63	13.04	28.00	100.00
	SIM	7	51.00	12.40	30.00	74.00
T4	NÃO	80	54.69	15.17	24.00	100.00
	SIM	8	54.75	11.95	37.00	72.00
T5	NÃO	79	56.26	16.96	18.00	100.00
	SIM	09	56.27	14.28	26.00	76.00

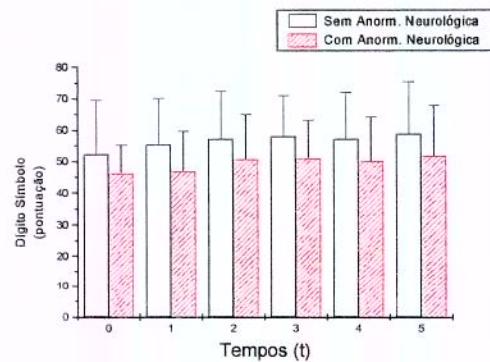


Gráfico 3: Desempenhos dos pacientes sem e com anormalidade neurológica, no teste do Dígito-símbolo, através do tempo, com respectivos valores abaixo (n=88).

VALORES DE DÍGITO SÍMBOLO POR TEMPO E POR ANORMALIDADE NEUROLÓGICA						
TEMPO	ANORNEU	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	NÃO	70	52.52	17.10	3.00	90.00
	SIM	18	46.35	8.87	30.00	59.00
T1	NÃO	68	55.58	14.55	18.00	90.00
	SIM	20	46.94	12.75	32.00	75.00
T2	NÃO	65	57.26	15.09	23.00	100.00
	SIM	23	50.74	14.24	24.00	81.00
T3	NÃO	63	58.11	12.90	28.00	100.00
	SIM	25	51.08	12.13	30.00	74.00
T4	NÃO	61	57.30	14.76	25.00	100.00
	SIM	27	50.13	14.09	24.00	75.00
T5	NÃO	60	58.93	16.45	18.00	100.00
	SIM	28	51.82	16.05	23.00	89.00

Nas análises de correlação do Mini-exame do estado mental, conforme resultados apresentados na tabela 35, observamos associação significativa entre as melhores performances no MEEM e as maiores pontuações nos testes de Memória Lógica e Repetição de Dígitos Ordem Direta.

Tabela 35: Resultados do GEE para o MEEM em função do exame neurológico, dos demais testes, e evolução dos escores no tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Mínimo	Confidência Máximo	Z	Pr> Z
Minimental	INTERCEPTO	3.3449	0.0452	3.2562	3.4336	73.921	0.0001
	HADA	0.0005	0.0013	-0.0021	0.0030	0.3504	0.7261
	HADD	-0.0014	0.0010	-0.0035	0.0006	-1.343	0.1792
	DS	0.0009	0.0083	-0.0154	0.0172	0.1077	0.9142
	FV	0.0002	0.0005	-0.0007	0.0011	0.5295	0.5964
	ML	0.0031	0.0009	0.0014	0.0048	3.5550	0.0004
	RDOD	0.0039	0.0014	0.0012	0.0065	2.8681	0.0041
	RDOI	-0.0013	0.0017	-0.0046	0.0019	-7.951	0.4266
	TA	0.0015	0.0077	-0.0136	0.0166	0.1949	0.8455
	TB	-0.0100	0.0061	-0.0220	0.0020	-1.632	0.1026
	TEMPO 5.00	0.0038	0.0065	-0.0089	0.0165	0.5852	0.5584
	TEMPO 4.00	0.0063	0.0068	-0.0071	0.0197	0.9232	0.3559
	TEMPO 3.00	0.0007	0.0077	-0.0143	0.0158	0.0961	0.9235
	TEMPO 2.00	-0.0105	0.0086	-0.0274	0.0063	-1.223	0.2215
	TEMPO 1.00	-0.0037	0.0062	-0.0158	0.0085	-5.953	0.5517
	Escala	0.2768	.	.	.	.	.
Minimental	INTERCEPT	3.3472	0.0074	3.3327	3.3617	452.72	0.0000
	ANORM.NEUROL.	-0.0112	0.0075	-0.0260	0.0035	-1.490	0.1363
	S.PIRAMIDAL	-0.0042	0.0083	-0.0205	0.0121	-0.5067	0.6124
	NEUROPATIA	0.0128	0.0084	-0.0036	0.0291	1.5265	0.1269

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

Os resultados das análises de correlação do teste de Fluência Verbal, expostos na tabela 36, destacaram associação significativa positiva entre as pontuações no teste de Fluência Verbal e de Memória Lógica, além de uma progressiva melhora do desempenho no teste, em de todos os tempos.

Tabela 36: Resultados do GEE para Fluência verbal em função do exame neurológico, dos demais testes, e dos escores através do tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Mínimo	Confidência Máximo	Z	Pr> Z
Fluência Verbal	INTERCEPTO	7.0699	7.1196	-6.8842	21.0240	0.9930	0.3207
	HADA	0.1513	0.1284	-0.1004	0.4030	1.1779	0.2388
	HADD	-0.1852	0.1054	-0.3918	0.0215	-1.756	0.0790
	DS	2.1877	1.1361	-0.0390	4.4143	1.9256	0.0541
	MEEM	0.1464	0.1292	-0.1068	0.3995	1.1331	0.2572
	ML	0.2173	0.0742	0.0719	0.3626	2.9293	0.0034
	RDOD	0.1086	0.1542	-0.1936	0.4107	0.7041	0.4814
	RDOI	0.2172	0.1432	-0.0635	0.4979	1.5164	0.1294
	TA	-1.1662	0.8394	-2.8115	0.4791	-1.389	0.1648
	TB	-0.4020	0.6120	-1.6015	0.7975	-0.6569	0.5113
	TEMPO 5.00	2.5209	0.5611	1.4212	3.6205	4.4931	0.0001
	TEMPO 4.00	2.4838	0.6110	1.2862	3.6813	4.0649	0.0001
	TEMPO 3.00	1.9387	0.6388	0.6867	3.1908	3.0350	0.0024
	TEMPO 2.00	1.9101	0.6501	0.6360	3.1843	2.9382	0.0033
	TEMPO 1.00	1.4972	0.4808	0.5549	2.4395	3.1142	0.0018
	Escala	5.3005	.	.	.	.	.
Fluência Verbal	INTERCEPTO	2.8227	0.0343	2.7555	2.8899	82.363	0.0000
	ANORM.NEUROL.	0.0012	0.0651	-0.1264	0.1288	0.0188	0.9850
	S.PIRAMIDAL	-0.0967	0.0590	-0.2124	0.0190	-1.6382	0.1014
	NEUROPATIA	-0.0700	0.0669	-0.2011	0.0611	-1.0470	0.2953

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

No teste de Memória Lógica, os resultados das análises de correlação, apresentados na tabela 37, demonstraram associações significativas positivas entre os desempenhos neste teste e em todos os outros testes de avaliação cognitiva, exceto o teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta. Foi ainda observado um significativo aumento dos escores no teste de Memória Lógica ao longo do tempo, em T3, T4 e T5.

Tabela 37: Resultados do GEE para Memória Lógica em função do exame neurológico, dos demais testes, e da evolução dos escores no tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Mínimo	Confidência Máximo	Z	Pr> Z
Memória Lógica	INTERCEPTO	1.3483	0.4234	0.5184	2.1782	3.1841	0.0015
	HADA	-0.0039	0.0053	-0.0142	0.0064	-0.7477	0.4546
	HADD	-0.0015	0.0045	-0.0103	0.0073	-0.3338	0.7385
	DS	0.1663	0.0583	0.0521	0.2805	2.8532	0.0043
	MEEM	0.0304	0.0089	0.0130	0.0479	3.4257	0.0006
	FV	0.0066	0.0024	0.0019	0.0113	2.7336	0.0063
	RDOD	0.0118	0.0066	-0.0012	0.0248	1.7790	0.0752
	RDOI	0.0183	0.0075	0.0037	0.0330	2.4543	0.0141
	TA	-0.1584	0.0383	-0.2334	-0.0834	-4.139	0.0001
	TB	-0.0707	0.0265	-0.1226	-0.0188	-2.672	0.0075
	TEMPO 5.00	0.1188	0.0342	0.0517	0.1858	3.4711	0.0005
	TEMPO 4.00	0.1073	0.0348	0.0390	0.1755	3.0810	0.0021
	TEMPO 3.00	0.0711	0.0342	0.0040	0.1382	2.0769	0.0378
	TEMPO 2.00	0.0516	0.0351	-0.0171	0.1203	1.4723	0.1409
	TEMPO 1.00	-0.0085	0.0281	-0.0635	0.0466	-0.3022	0.7625
	Escala	2.8757	.	.	.	.	.
Memória Lógica	INTERCEPTO	8.9252	0.4043	8.1329	9.7175	22.078	0.0000
	ANORM.NEUROL.	-0.8109	0.6133	-2.0130	0.3911	-1.322	0.1861
	S.PIRAMIDAL	-0.5893	0.7773	-2.1129	0.9343	-0.7581	0.4484
	NEUROPATIA	-0.0578	0.5456	-1.1271	1.0115	-0.1060	0.9156

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

As análises de correlação do teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta, cujos resultados estão apresentados na tabela 38, apontaram associação significativa positiva entre as performances neste teste e o HAD- Depressão, Mini-exame do estado mental, Fluência Verbal e Repetição de Dígitos Ordem Inversa. Foi ainda observada uma significativa progressiva melhora nos desempenhos ao longo do tempo, em T3, T4 e T5. Relação significativa foi ainda vista, entre um pior desempenho neste teste, e o grupo de pacientes com presença de síndrome piramidal, detectada no exame neurológico, como demonstrado no gráfico 4, e nos seus respectivos valores descritivos.

Tabela 38: Resultados do GEE para o teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta em função do exame neurológico, dos demais testes, e da evolução dos escores no tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência Mínimo	Máximo	Z	Pr> Z
Repetição Dígitos Ordem Direta	INTERCEPTO	0.8493	0.3550	0.1535	1.5450	2.3924	0.0167
	HADA	-0.0035	0.0070	-0.0172	0.0103	-0.4980	0.6185
	HADD	0.0099	0.0046	0.0009	0.0190	2.1603	0.0308
	DS	0.0446	0.0574	-0.0680	0.1571	0.7761	0.4377
	MEEM	0.0255	0.0083	0.0092	0.0417	3.0643	0.0022
	FV	0.0068	0.0025	0.0020	0.0116	2.7715	0.0056
	ML	0.0046	0.0042	-0.0037	0.0129	1.0770	0.2815
	RDOI	0.0311	0.0078	0.0159	0.0463	4.0012	0.0001
	TA	-0.0509	0.0433	-0.1357	0.0340	-1.175	0.2401
	TB	-0.0409	0.0280	-0.0957	0.0140	-1.460	0.1444
	TEMPO 5.00	0.0906	0.0314	0.0291	0.1520	2.8881	0.0039
	TEMPO 4.00	0.0944	0.0327	0.0303	0.1585	2.8872	0.0039
	TEMPO 3.00	0.0749	0.0315	0.0132	0.1366	2.3797	0.0173
	TEMPO 2.00	0.0565	0.0300	-0.0023	0.1152	1.8827	0.0597
	TEMPO 1.00	0.0373	0.0290	-0.0195	0.0941	1.2880	0.1978
	Escala	0.6682	.	.	.	.	.
Repetição Dígitos Ordem Direta	INTERCEPTO	1.7078	0.0417	1.6260	1.7896	40.939	0.0000
	ANORM.NEUROL.	-0.0370	0.0392	-0.1138	0.0397	-0.9455	0.3444
	S. PIRAMIDAL	-0.1064	0.0507	-0.2058	-0.0070	-2.0973	0.0360
	NEUROPATIA	0.0240	0.0507	-0.0754	0.1234	0.4737	0.6357

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

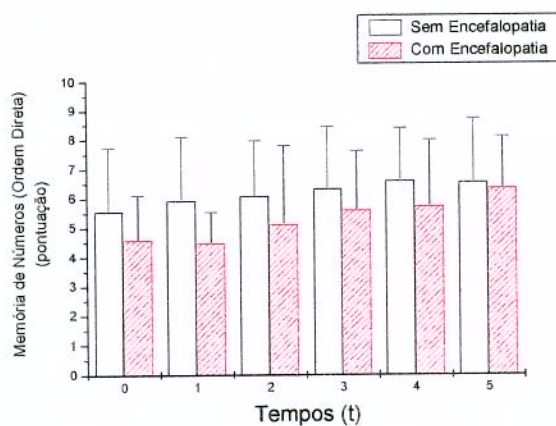


Gráfico 4: Desempenho dos pacientes sem e com síndrome piramidal, nos testes de Repetição de Dígitos Ordem Direta, através do tempo, com respectivos resultados descritivos, abaixo (n=88).

VALORES DE REPETIÇÃO DE DÍGITOS ORDEM DIRETA POR TEMPO E PRESENÇA DE SÍNDROME PIRAMIDAL.

TEMPO	S. PIRAM.	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	NÃO	83	5.58	2.16	2.00	13.00
	SIM	5	4.60	1.52	3.00	7.00
T1	NÃO	82	5.96	2.15	2.00	12.00
	SIM	6	4.50	1.05	3.00	6.00
T2	NÃO	81	6.10	1.89	3.00	11.00
	SIM	7	5.14	2.67	3.00	11.00
T3	NÃO	81	6.35	2.09	3.00	14.00
	SIM	7	5.63	2.00	4.00	10.00
T4	NÃO	80	6.61	1.80	2.00	11.00
	SIM	8	5.75	2.25	2.00	10.00
T5	NÃO	79	6.57	2.16	3.00	11.00
	SIM	09	6.36	1.75	4.00	10.00

O teste de Repetição de Dígitos Ordem Inversa, em suas análises de correlação, como exposto na tabela 39, apresentou associação significativa positiva entre os seus escores e os dos testes de Memória Lógica e Repetição de Dígitos Ordem Direta.

Tabela 39: Resultados do GEE para o teste de Repetição de Dígitos Ordem Inversa em função do exame neurológico, dos demais testes, e da evolução dos escores, no tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência		Z	Pr> Z
				Mínimo	Máximo		
Repetição Dígitos Ordem Inversa	INTERCEPTO	1.8141	0.3154	1.1960	2.4322	5.7522	0.0001
	HADA	-0.0017	0.0067	-0.0148	0.0114	-0.2509	0.8019
	HADD	-0.0004	0.0046	-0.0095	0.0086	-0.0960	0.9236
	DS	0.0214	0.0459	-0.0685	0.1113	0.4667	0.6407
	MEEM	-0.0125	0.0073	-0.0268	0.0018	-1.7170	0.0859
	FV	-0.0018	0.0021	-0.0058	0.0022	-0.8708	0.3839
	ML	0.0130	0.0047	0.0038	0.0222	2.7620	0.0057
	RDOD	0.0434	0.0082	0.0273	0.0594	5.2921	0.0001
	TA	-0.0313	0.0383	-0.1064	0.0439	-0.8150	0.4151
	TB	-0.0292	0.0238	-0.0760	0.0175	-1.2250	0.2205
	TEMPO 5.00	-0.0143	0.0345	-0.0819	0.0533	-0.4148	0.6783
	TEMPO 4.00	-0.0197	0.0316	-0.0817	0.0422	-0.6241	0.5325
	TEMPO 3.00	0.0078	0.0348	-0.0603	0.0760	0.2257	0.8214
	TEMPO 2.00	-0.0318	0.0353	-0.1010	0.0375	-0.8996	0.3683
	TEMPO 1.00	-0.0064	0.0288	-0.0629	0.0501	-0.2228	0.8237
	Escala	0.6991	.	.	.	.	.
Repetição Dígitos Ordem Inversa	INTERCEPTO	1.6029	0.0443	1.5162	1.6896	36.218	0.0000
	ANORM.NEUROL.	0.0616	0.0610	-0.0580	0.1811	1.0097	0.3126
	S.PIRAMIDAL	0.0670	0.0739	-0.0778	0.2119	0.9071	0.3643
	NEUROPATIA	-0.0125	0.0716	-0.1528	0.1278	-1.1752	0.8609

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

As análises de correlação do teste de Trilha-A, apresentadas na tabela 40, detectaram associação significativa positiva entre tempo de execução da Trilha-A e tempo de execução da Trilha-B. Foi ainda observada correlação inversa entre o tempo de execução da Trilha A e os escores do HAD-Ansiedade e o teste de Memória Lógica.

Tabela 40: Resultados do GEE para Tempo Trilha A em função do exame neurológico, dos demais testes, e da evolução dos escores, no tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência Mínimo	Máximo	Z	Pr> Z
Tempo Trilha A (ln)	INTERCEPTO	3.8368	0.4001	3.0526	4.6211	9.5891	0.0001
	HADA	-0.0148	0.0061	-0.0267	-0.0029	-2.4420	0.0146
	HADD	0.0082	0.0050	-0.0015	0.0180	1.6535	0.0982
	DS	-0.1200	0.0671	-0.2515	0.0116	-1.7870	0.0739
	MEEM	0.0042	0.0075	-0.0106	0.0190	0.5575	0.5772
	FV	-0.0055	0.0030	-0.0114	0.0005	-1.7940	0.0729
	ML	-0.0200	0.0054	-0.0306	-0.0093	-3.6770	0.0002
	RDOD	-0.0084	0.0108	-0.0297	0.0128	-0.7792	0.4359
	RDOI	-0.0101	0.0107	-0.0311	0.0109	-0.9384	0.3480
	TB	0.1334	0.0286	0.0774	0.1894	4.6722	0.0001
	TEMPO 5.00	0.0016	0.0389	-0.0747	0.0779	0.0419	0.9666
	TEMPO 4.00	-0.0116	0.0411	-0.0922	0.0689	-0.2834	0.7769
	TEMPO 3.00	0.0670	0.0412	-0.0137	0.1477	1.6278	0.1036
	TEMPO 2.00	0.0516	0.0358	-0.0187	0.1218	1.4386	0.1503
	TEMPO 1.00	0.0243	0.0270	-0.0286	0.0773	0.9016	0.3673
	Escala	0.3283	.	.	.	.	.
Tempo Trilha A (ln)	INTERCEPTO	3.7465	0.0460	3.6564	3.8367	81.4490	0.0000
	ANORM.NEUROL.	-0.0034	0.0580	-0.1170	0.1103	-0.0580	0.9537
	S.PIRAMIDAL	0.0352	0.0591	-0.0807	0.1511	0.5950	0.5519
	NEUROPATIA	0.0490	0.0608	-0.0702	0.1681	0.8056	0.4205

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

As análises de correlação do teste de Trilhas-B, apresentadas na tabela 41, puderam detectar associação significativa positiva entre tempo de execução da Trilha B e da Trilha A, como já apresentado na tabela 40. Correlação inversa foi observada entre o tempo de execução da Trilha B e os escores do teste de Memória Lógica.

Tabela 41: Resultados do GEE para tempo da Trilha B, em função do exame neurológico, dos demais testes, e da evolução dos escores, no tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência Mínimo	Máximo	Z	Pr> Z
Tempo Trilha B (ln)	INTERCEPTO	5.3444	0.6402	4.0896	6.5992	8.3476	0.0001
	HADA	0.0084	0.0097	-0.0106	0.0273	0.8677	0.3856
	HADD	-0.0006	0.0066	-0.0135	0.0123	-0.0891	0.9290
	DS	-0.1730	0.0913	-0.3519	0.0058	-1.8960	0.0580
	MEEM	-0.0315	0.0166	-0.0641	0.0011	-1.8930	0.0583
	FV	-0.0044	0.0037	-0.0117	0.0029	-1.1790	0.2386
	ML	-0.0234	0.0076	-0.0384	-0.0085	-3.0660	0.0022
	RDOD	-0.0147	0.0136	-0.0414	0.0120	-1.0820	0.2791
	RDOI	-0.0260	0.0151	-0.0556	0.0035	-1.7280	0.0840
	TA	0.4195	0.0638	0.2944	0.5447	6.5721	0.0001
	TEMPO 5.00	-0.0252	0.0656	-0.1538	0.1034	-0.3837	0.7012
	TEMPO 4.00	0.0005	0.0637	-0.1243	0.1253	0.0083	0.9934
	TEMPO 3.00	-0.0168	0.0642	-0.1426	0.1089	-0.2623	0.7931
	TEMPO 2.00	-0.0607	0.0697	-0.1972	0.0759	-0.8705	0.3840
	TEMPO 1.00	-0.0611	0.0436	-0.1464	0.0243	-1.4010	0.1611
	Escala	0.4512	.	.	.	.	.
Tempo Trilha B (ln)	INTERCEPTO	1.5873	0.0125	1.5627	1.6119	0.1264	0.0000
	ANORM.NEUROL.	-0.0137	0.0191	-0.0512	0.0237	-0.7189	0.4722
	S.PIRAMIDAL	-0.0089	0.0199	-0.0479	0.0302	-0.4454	0.6561
	NEUROPATIA	0.0374	0.0219	-0.0055	0.0803	1.7104	0.0872

MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

Estudada a correlação entre os testes de avaliação neuropsicológica e psicopatológica com os resultados do exame neurológico, as análises da evolução no tempo, das alterações encontradas nas avaliações neurológicas, apresentados na tabela 42, detectaram um aumento das anormalidades neurológicas através do tempo, sendo estatisticamente significativa em T4 e T5, bem como um aumento da presença de síndrome piramidal, em T5 e, das neuropatias em T2, T3, T4 e T5. As outras anormalidades encontradas nos exames, como miopatias, disfunção cerebelar e mielopatia, não foram passíveis de análise pela pequena prevalência e variabilidade, através do tempo.

Tabela 42: Resultados do GEE para anormalidades encontradas no exame neurológico, em função do tempo (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Mínimo	Confidência Máximo	Z	Pr> Z
Anormalidade Neurológica	INTERCEPTO	0.1845	0.6555	-1.1002	1.4693	0.2815	0.7783
	TEMPO 5.00	0.9417	0.3059	0.3420	1.5413	3.0779	0.0021
	TEMPO 4.00	0.8924	0.3112	0.2823	1.5024	2.8671	0.0041
	TEMPO 3.00	0.5156	0.2935	-0.0597	1.0908	1.7566	0.0790
	TEMPO 2.00	0.4025	0.2668	-0.1204	0.9254	1.5086	0.1314
	TEMPO 1.00	0.0059	0.2441	-0.4726	0.4843	0.0240	0.9809
Síndrome Piramidal	INTERCEPTO	-1.8436	1.1404	-4.0787	0.3916	-1.6170	0.1060
	TEMPO 5.00	0.8610	0.4375	0.0034	1.7185	1.9677	0.0491
	TEMPO 4.00	0.5084	0.4166	-0.3082	1.3249	1.2203	0.2224
	TEMPO 3.00	0.5072	0.3448	-0.1686	1.1830	1.4711	0.1413
	TEMPO 2.00	0.3669	0.3191	-0.2584	0.9923	1.1500	0.2501
	TEMPO 1.00	0.2101	0.3399	-0.4561	0.8763	0.6182	0.5365
Neuropatia	INTERCEPTO	-0.0686	0.8703	-1.7742	1.6371	-0.0788	0.9372
	TEMPO 5.00	1.3567	0.3534	0.6640	2.0495	3.8386	0.0001
	TEMPO 4.00	1.2037	0.3459	0.5257	1.8817	3.4795	0.0005
	TEMPO 3.00	0.7399	0.3394	0.0747	1.4051	2.1801	0.0293
	TEMPO 2.00	0.6013	0.3000	0.0133	1.1893	2.0042	0.0451
	TEMPO 1.00	0.3528	0.2761	-0.1883	0.8938	1.2780	0.2012

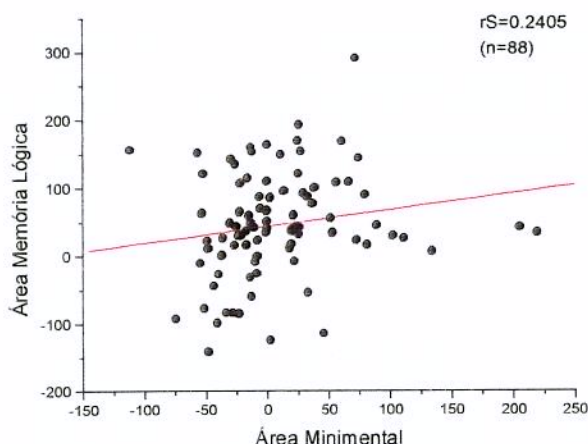
Outro método estatístico utilizado para analisar a relação entre os testes foi a Área sob a Curva - AUC, para variáveis contínuas. A tabela 43 apresenta os p-valores encontrados nos coeficientes de correlação de Spearman, no estudo das relações entre os valores das áreas dos diferentes testes. Observamos, neste modelo de análise, correlação significativa positiva entre os escores do Mini-exame do estado mental e os dos testes de Memória Lógica, conforme apresentado no diagrama de dispersão-1.

Tabela 43: Coeficientes de correlação de Spearman entre as AUC dos testes de avaliação neuropsicológica e psicopatológica (n=88).

	MEEM	FV	DS	HAD-A	HAD-D	HAD-S	RDOD	RDOI	ML	TA
FV	0.03010 0.7807									
DS	-0.01731 0.8728	-0.02473 0.8191								
HAD-A	-0.01245 0.9083	0.00113 0.9917	-0.09979 0.3550							
HAD-D	-0.02545 0.8139	0.01307 0.9038	-0.02552 0.8134	0.44662 0.0002						
HAD-S	-0.01231 0.9094	0.00134 0.9901	-0.03020 0.7800	0.80587 0.0001	0.79937 0.0001					
RDOD	0.20249 0.0585	0.25415 0.0169	0.00638 0.9530	0.06086 0.5732	0.14353 0.1822	0.10081 0.3500				
RDOI	-0.12058 0.2631	0.01291 0.9050	-0.11450 0.2881	-0.19246 0.0724	-0.10642 0.3237	-0.21185 0.0475	-0.13721 0.2024			
ML	0.24050 0.0240	0.24124 0.0236	-0.04896 0.6506	0.02008 0.8527	0.13761 0.2010	0.17574 0.1015	0.12640 0.2406	-0.10013 0.3533		
TA	-0.19045 0.0755	-0.17905 0.0951	0.18948 0.0770	-0.19305 0.0715	-0.14101 0.1900	-0.14267 0.1848	-0.26235 0.0135	0.10762 0.3183	-0.14663 0.1728	
TB	0.16682 0.1203	-0.18531 0.0839	0.14553 0.1761	-0.07998 0.4588	-0.13983 0.1938	-0.05601 0.6042	-0.08462 0.4331	-0.02468 0.8194	0.06551 0.5442	0.10494 0.3305

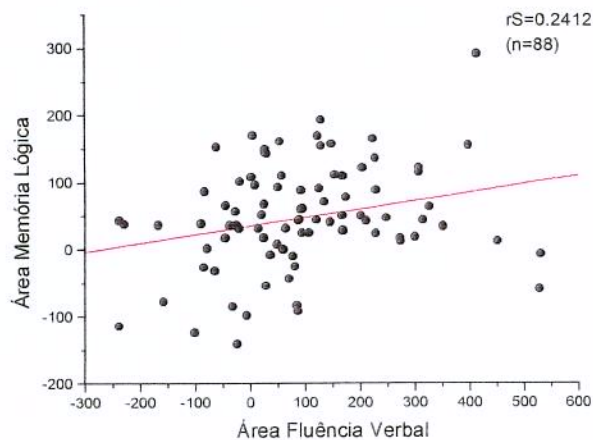
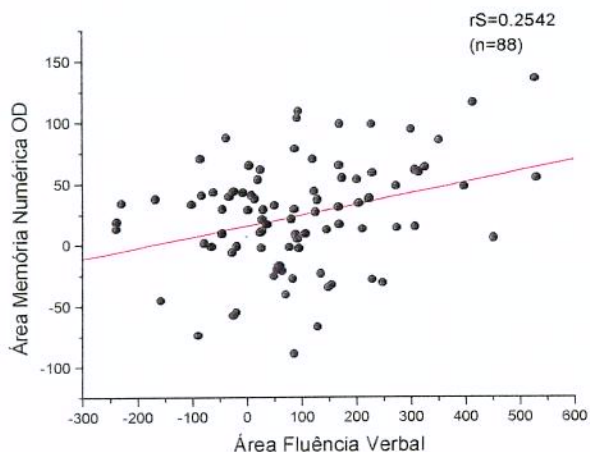
MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

Diagrama de dispersão 1 – Coeficientes de correlação de Spearman, das áreas do Mini-exame do estado mental, em relação ao teste de Memória Lógica nos 88 pacientes incluídos no estudo ($p=0.0240$).



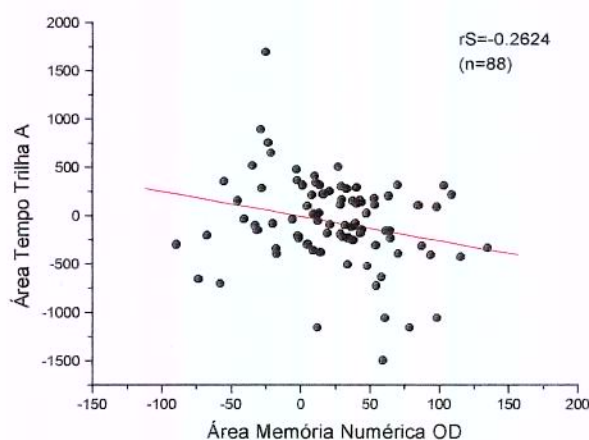
O teste de Fluência Verbal estabeleceu correlações significativas positivas com o teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta e com o teste de Memória Lógica, como exposto nos diagramas de dispersão 2 e 3.

Diagramas de dispersão 2 e 3 – Coeficientes de correlação de Spearman das áreas dos escores dos testes de Fluência Verbal e de Repetição de Dígitos Ordem Direta – Diagrama-2 ($p=0.0169$) e de Memória Lógica – Diagrama-3 ($p=0.0236$), dos 88 pacientes incluídos no estudo.



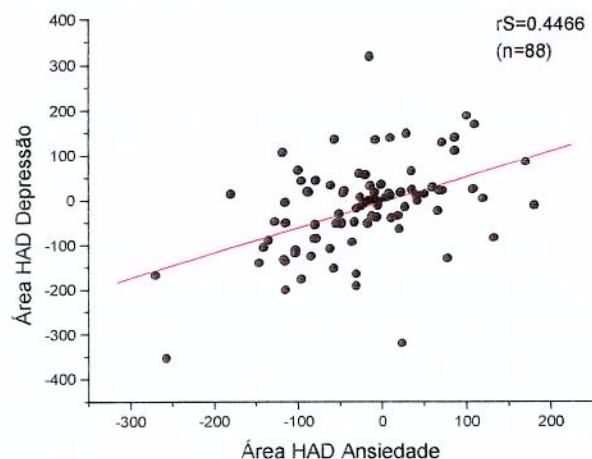
Verificamos ainda uma correlação significativa inversa entre os escores do teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta e o tempo de execução da Trilha-A. Ou seja, quanto maior os escores no primeiro teste, menor o tempo de execução do segundo, conforme apresentado no diagrama de dispersão 4.

Diagrama de dispersão 4 – Coeficiente de correlação de Spearman das áreas dos escores de teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta e do tempo de execução da trilha-A ($p=0.0135$), dos 88 pacientes incluídos no estudo .



Os testes de avaliação psicopatológica não estabeleceram correlação com os testes de avaliação cognitiva. Houve correlação significativa positiva entre os seus segmentos, isto é, quanto maior a área dos escores de ansiedade, maior a dos escores de depressão, como demonstrado no diagrama de dispersão 5.

Diagrama de dispersão 5 – Coeficiente de correlação de Spearman das áreas do HAD-A em relação ao HAD-D ($p=0.0002$), dos 88 pacientes incluídos no estudo.



Para as variáveis categóricas, como as resultantes dos exames neurológicos, foram realizadas tabelas de dupla entrada e frequência, dividindo os grupos em área positiva ou negativa, e presença ou não de tal anormalidade encontrada. Foi encontrada relação significativa positiva entre a área dos escores de ansiedade, o HAD-A e a presença de neuropatia. Ou seja, o grupo com neuropatia teve um aumento dos escores de ansiedade através do tempo, como apresentado na tabela 44.

Tabela 44: Tabela de dupla entrada e frequência, correlacionando a positividade ou negatividade da área do HAD-A com a presença ou ausência de neuropatia, através do teste do Quiquadrado, dos 88 pacientes incluídos no estudo.

HAD-ANSIEDADE vs NEUROPATIA

AREAHAD-A	NEUROPATIA ($p=0.023$) (QUI-QUADRADO)		
	Frequência,		
	NÃO (n/%)	SIM (n/%)	Total
NEGATIVA	46	11	57
	71.88	45.83	
POSITIVA	18	13	31
	28.13	54.17	
Total	64	24	88

4.4.2.2. Relação entre o gênero, a idade e a escolaridade e a evolução psicopatológica, neuropsicológica e neurológica.

A influência do gênero pôde ser detectada no menor tempo de execução da Trilha-B pelas pacientes do sexo feminino ($p=0,0098$). Quanto a idade, houve significativa melhor performance no teste do Dígito-símbolo ($p=0,0007$) e menor tempo de execução da Trilha-A ($p=0,0238$), entre os indivíduos de menor idade. A escolaridade teve influência em todos os testes de avaliação cognitiva neste período e, não influenciou os escores dos testes de ansiedade e depressão, o HAD-A e o HAD-D, bem como o teste para o uso/abuso do álcool, o CAGE.

4.4.2.3. Relação entre uso e problemas prévios com drogas e álcool, antecedentes neuropsiquiátricos e evolução neuropsicológica e neurológica.

Não foram encontradas correlações significativas para nenhuma destas variáveis, como fatores de influência na evolução neurológica e neuropsicológica deste grupo de pacientes.

4.4.2.4. Relação entre consumo de drogas, de álcool e atividade laborativa no período longitudinal e evolução neurológica e neuropsicológica.

Foram verificadas associações significativas entre a presença de atividade laborativa e melhores escores nos testes de Fluência Verbal (gráfico 5) e Memória Lógica (gráfico 6). Houve correlação de significância estatística direta entre o consumo de álcool e o teste de Repetição de Dígitos Ordem Inversa (gráfico-7), como também apresentado na tabela 45. Não foram encontradas correlações positivas entre estas variáveis em estudo e a evolução sob a ótica do exame neurológico.

Tabela 45: Resultados do GEE para testes neuropsicológicos e psicopatológicos em função do uso de álcool, de drogas e atividade laborativa (n=88).

Variável	Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência		Z Pr> Z
Fluência Verbal	INTERCEPTO	2.8713	0.0490	2.7752	2.9674	58.564 0.0000
	DROGAS	0.0197	0.0272	-0.0336	0.0731	0.7251 0.4684
	ÁLCOOL	-0.0422	0.0241	-0.0895	0.0051	-1.7492 0.0803
	TRABALHO	-0.0566	0.0271	-0.1098	-0.0034	-2.0870 0.0369
Memória Lógica	INTERCEPTO	9.3161	0.5712	8.1965	10.4356	16.309 0.0000
	DROGAS	-0.1967	0.3781	-0.9378	0.5444	-0.5202 0.6029
	ÁLCOOL	-0.4580	0.2998	-1.0457	0.1296	-1.5276 0.1266
	TRABALHO	-0.4861	0.2447	-0.9657	-0.0064	-1.9860 0.0470
Repetição de Dígitos Ordem Direta	INTERCEPTO	1.7535	0.0556	1.6446	1.8624	31.560 0.0000
	DROGAS	0.0111	0.0322	-0.0519	0.0742	0.3461 0.7293
	ÁLCOOL	0.0051	0.0295	-0.0527	0.0630	0.1743 0.8617
	TRABALHO	-0.0369	0.0308	-0.0972	0.0235	-1.1970 0.2313
Repetição de Dígitos Ordem Inversa	INTERCEPTO	1.6852	0.0664	1.5551	1.8152	25.391 0.0000
	DROGAS	0.0697	0.0358	-0.0003	0.1398	1.9502 0.0512
	ÁLCOOL	0.0781	0.0285	0.0222	0.1341	2.7370 0.0062
	TRABALHO	-0.0543	0.0357	-0.1242	0.0156	-1.5220 0.1280

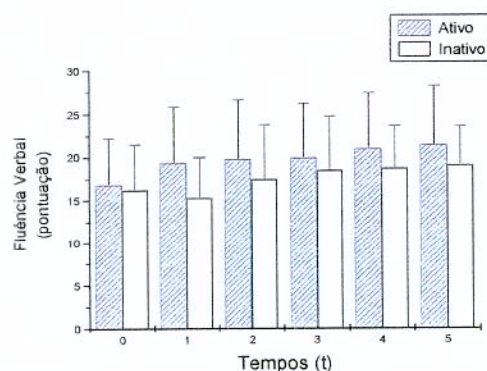


Gráfico 5: Teste de Fluência Verbal em função da atividade laborativa, com respectivos valores, no período longitudinal (n=88).

VALORES DE FLUÊNCIA VERBAL POR TEMPO E POR CONDIÇÃO DE TRABALHO						
TEMPO	TRABALHO	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	ATIVO	64	16.95	5.35	6.00	30.00
	INATIVO	24	16.29	5.25	6.00	26.00
T1	ATIVO	68	19.44	6.43	6.00	35.00
	INATIVO	20	15.40	4.67	4.00	25.00
T2	ATIVO	64	19.89	6.77	2.00	38.00
	INATIVO	24	17.54	6.31	6.00	38.00
T3	ATIVO	65	20.03	6.18	8.00	36.00
	INATIVO	23	18.57	6.21	5.00	33.00
T4	ATIVO	59	21.08	6.37	9.00	44.00
	INATIVO	29	18.76	4.93	9.00	31.00
T5	ATIVO	54	21.48	6.80	7.00	35.00
	INATIVO	34	19.15	4.41	12.00	30.00

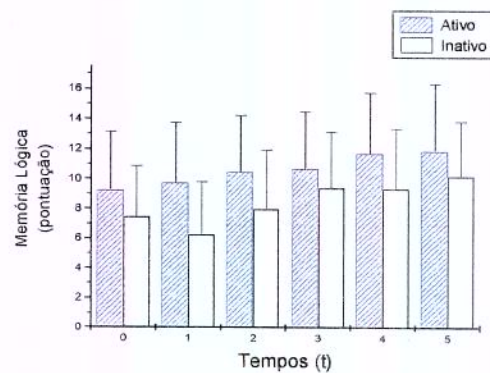


Gráfico 6: Teste de Memória Lógica em função da atividade laborativa, com os respectivos valores, no período longitudinal (n=88).

VALORES DE MEMÓRIA LÓGICA POR TEMPO E POR CONDIÇÃO DE TRABALHO						
TEMPO	TRABALHO	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	ATIVO	64	9.30	3.86	1.50	17.00
	INATIVO	24	7.46	3.42	2.50	16.00
T1	ATIVO	68	9.75	3.99	2.50	17.00
	INATIVO	20	6.28	3.51	0.00	13.50
T2	ATIVO	64	10.49	3.72	3.00	18.00
	INATIVO	24	8.00	3.92	2.50	17.50
T3	ATIVO	65	10.70	3.80	3.00	21.00
	INATIVO	23	9.41	3.73	3.50	17.00
T4	ATIVO	59	11.74	3.97	3.50	22.00
	INATIVO	29	9.40	3.95	2.00	16.50
T5	ATIVO	54	11.92	4.40	4.00	20.00
	INATIVO	34	10.19	3.64	2.50	18.00

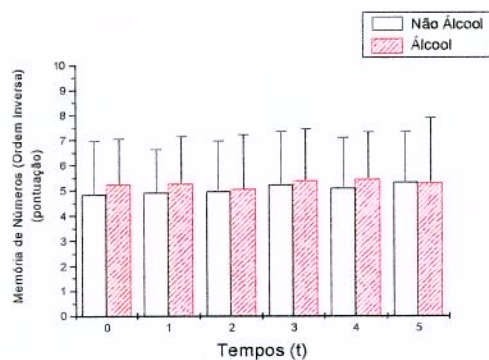


Gráfico 7: Teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta, em função do consumo de álcool, com os respectivos valores, no período longitudinal (n=88).

VALORES DE REPETIÇÃO DE DÍGITOS ORDEM INVERSA POR TEMPO E POR CONSUMO DE ÁLCOOL						
TEMPO	ALCOOL	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	NÃO	58	4.86	2.13	2.00	10.00
	SIM	30	5.27	1.78	2.00	9.00
T1	NÃO	55	4.95	1.70	2.00	9.00
	SIM	33	5.30	1.86	2.00	10.00
T2	NÃO	54	5.00	1.99	2.00	13.00
	SIM	34	5.09	2.14	2.00	12.00
T3	NÃO	53	5.25	2.12	2.00	13.00
	SIM	35	5.43	2.05	2.00	11.00
T4	NÃO	54	5.13	1.99	2.00	13.00
	SIM	34	5.47	1.88	3.00	11.00
T5	NÃO	51	5.35	2.01	2.00	11.00
	SIM	37	5.32	2.58	2.00	13.00

4.4.2.5. Relação entre o modo e o tempo de contaminação e a evolução neurológica e neuropsicológica.

O estudo do tempo de contaminação não apresentou correlações significativas com a evolução neurológica e neuropsicológica, neste período. Contudo, utilizando o GEE, a análise do modo de contaminação apresentou correlação de significado estatístico entre os indivíduos contaminados através do uso de drogas e a maior presença de síndrome piramidal, entre eles ($p=0,0024$), como apresentado na tabela-46.

Tabela 46: Resultados do GEE para síndrome piramidal em função do modo e tempo de contaminação, no período longitudinal ($n=88$).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência		Z	Pr> Z
Síndrome Piramidal	INTERCEPTO	0.2834	0.2174	-0.1427	0.7095	1.3035	0.1924
	MODOTRANS D	-0.1878	0.0618	-0.3089	-0.0666	-3.038	0.0024
	MODOTRANS H	-0.1115	0.0673	-0.2435	0.0205	-1.656	0.0978
	TEMPO-HIV	0.0121	0.0105	-0.0085	0.0328	1.1540	0.2485
	Escala	0.2704	.	.	.	.	.

4.4.2.6. Relação entre os aspectos clínicos e evolução neurológica e neuropsicológica.

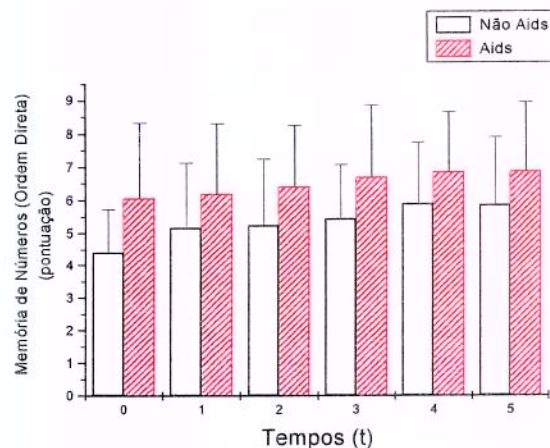
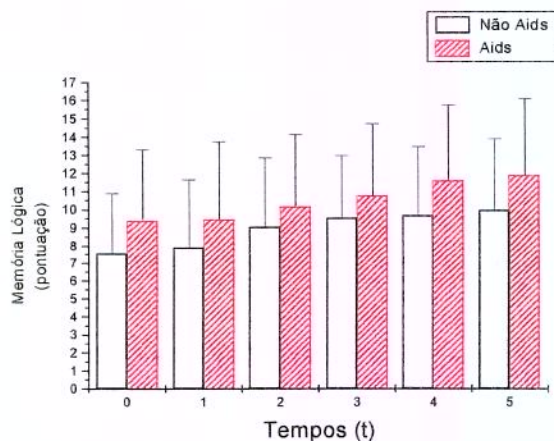
Durante o período de acompanhamento, 8 pacientes (9,1%) apresentaram eventos clínicos relacionados à infecção pelo HIV-1. Destes, 5 pacientes (5,7%) tiveram mudança de classificação clínica, do grupo A ou B para o grupo C. Nas análises de correlação entre a evolução clínica e a evolução neurológica e neuropsicológica foi utilizada inicialmente a divisão dos grupos em aids/não-aids, comparada com os dados encontrados nas avaliações neurológicas e neuropsicológicas. Observamos que os pacientes com aids tiveram significativo melhor desempenho nos testes de Memória Lógica e Repetição de Dígitos Ordem Direta, em relação aos pacientes não-aids, como exposto na tabela 47 e apresentado nos gráficos 8 e 9, com as respectivas descrições dos valores. Não

houve correlação estabelecida com os outros testes ou com anormalidades encontradas no exame neurológico. O IMC, assim como os sinais encontrados nas avaliações clínicas de forma global não estabeleceram correlações significativas com a evolução neurológica e neuropsicológica, no período pós-tratamento.

Tabela 47: Resultados do GEE para avaliações neurológicas e neuropsicológicas em função da classificação clínica - aids/não-aids (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Mínimo	Confidência Máximo	Z	Pr> Z
Memória Lógica	INTERCEPTO	7.7108	0.6141	6.5071	8.9145	12.555	0.0000
	AIDS	1.6178	0.7408	0.1659	3.0698	2.1838	0.0290
Repetição de Dígitos Ordem Direta	INTERCEPTO	1.5789	0.0534	1.4742	1.6837	29.556	0.0000
	AIDS	0.1881	0.0629	0.0649	0.3113	2.9915	0.0028
Repetição de Dígitos Ordem Inversa	INTERCEPTO	1.5046	0.0689	1.3695	1.6397	21.824	0.0000
	AIDS	0.1526	0.0817	-0.0075	0.3128	1.8677	0.0618

AIDS – Síndrome de imunodeficiência adquirida.



Gráficos 8 e 9: Desempenhos dos grupos aids/não-aids nos testes de Memória Lógica e Repetição de Dígitos Ordem Direta através do tempo, com as respectivas descrições de valores (n=88).

DESCRITIVAS DE MEMÓRIA LÓGICA PARA AIDS vs NÃO-AIDS							DESCRITIVAS DE REPETIÇÃO DE DÍGITOS ORDEM DIRETA PARA AIDS vs NÃO-AIDS						
TEMPO	AIDS	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO	TEMPO	AIDS	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	NÃO	29	7.55	3.37	1.50	14.50	T0	NÃO	29	4.41	1.32	3.00	7.00
	SIM	59	9.41	3.89	3.00	17.00		SIM	59	6.07	2.26	2.00	13.00
T1	NÃO	29	7.90	3.73	3.00	15.00	T1	NÃO	29	5.17	1.97	3.00	12.00
	SIM	59	9.48	4.25	0.00	17.00		SIM	59	6.20	2.12	2.00	12.00
T2	NÃO	28	9.05	3.80	2.50	17.50	T2	NÃO	28	5.24	2.01	3.00	10.00
	SIM	60	10.18	3.95	3.00	18.00		SIM	60	6.42	1.83	3.00	11.00
T3	NÃO	27	9.54	3.42	3.50	16.50	T3	NÃO	27	5.45	1.62	3.00	9.00
	SIM	61	10.77	3.94	3.00	21.00		SIM	61	6.69	2.17	3.00	14.00
T4	NÃO	26	9.67	3.78	2.00	17.00	T4	NÃO	26	5.90	1.84	2.00	11.00
	SIM	62	11.60	4.12	2.50	22.00		SIM	62	6.85	1.79	3.00	11.00
T5	NÃO	24	9.97	3.91	2.50	19.00	T5	NÃO	24	5.86	2.05	3.00	10.00
	SIM	64	11.88	4.21	4.00	20.00		SIM	64	6.88	2.07	3.00	11.00

Reclassificando os grupos do ponto de vista clínico, em sintomáticos e assintomáticos em relação à infecção pelo HIV-1 e, analisando as correlações com a evolução neurológica e neuropsicológica dos grupos, observamos correlação significativa entre a maior presença de sintomas clínicos no grupo dos pacientes com neuropatia, como exposto na tabela 48, e apresentado no gráfico 10, com seus respectivos valores descritivos.

Tabela 48: Resultados do GEE para avaliações neurológicas e neuropsicológicas em função da presença de sintomas relacionados à infecção pelo HIV-1 (n=88).

Variável		Resultados GEE					
Neuropatia	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência Mínimo	Máximo	Z	Pr> Z
	INTERCEPTO	-3.3533	0.5319	-4.3959	-2.3107	-6.304	0.0000
	SINTOMAS	1.6630	0.5734	0.5392	2.7868	2.9003	0.0037

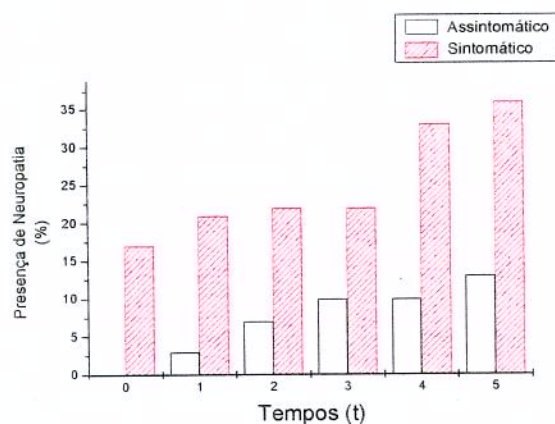


Gráfico 10: Correlação entre presença de sintomas relacionados ao HIV-1 e presença de neuropatia através do tempo, com as respectivas descrições de valores (n=88).

DISTRIBUIÇÃO DA NEUROPATIA PARA CADA TEMPO APENAS PARA OS ASSINTOMÁTICOS

NEUROP	TEMPO						Total
Frequência, Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5	
NÃO	30 100.00	29 96.67	28 93.33	27 90.00	27 90.00	25 86.21	166
SIM	0 0.00	1 3.33	2 6.67	3 10.00	3 10.00	4 13.79	13
Total	30	30	30	30	30	29	179

DISTRIBUIÇÃO DA NEUROPATIA PARA CADA TEMPO APENAS PARA OS SINTOMÁTICOS

NEUROP	TEMPO						Total
Frequência, Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5	
NÃO	49 84.49	48 82.76	47 81.04	46 79.32	45 77.59	46 77.97	281
SIM	09 15.51	10 17.24	11 18.96	12 20.68	13 24.41	13 22.03	68
Total	58	58	58	58	58	59	349

Aprofundamos a análise da influência dos aspectos clínicos, classificando os pacientes pela gravidade dos sintomas e por intervalo de contagem das células CD4+, utilizando a variável letra (CDCL) e a variável número (CDCN) da classificação do CDC (1993), de modo independente. Observamos que os pacientes com classificação 3, ou seja, contagem de células CD4+ < 200/mm³, apresentaram melhor performance nos testes de Memória Lógica e Repetição de Dígitos Ordem Direta (tabela 49 e quadro 12). Os indivíduos assintomáticos ou grupo A apresentaram menor índice de presença de neuropatias do que os indivíduos com sintomas leves ou grupo B, e estes, ainda menor prevalência de neuropatias do que os pacientes com sintomas definidores de aids ou grupo C, como apresentado na tabela 49 e descrito no quadro 13.

Tabela 49: Resultados do GEE para avaliações neurológicas e neuropsicológicas em função dos critérios do CDC (1993), separadamente para letras e para números (n=88).

Variável	Resultados GEE						
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Mínimo	Confidência Máximo	Z	Pr> Z
Memória Lógica	INTERCEPTO	4.1426	2.0297	0.1644	8.1207	2.0410	0.0413
	CDCL	-0.2558	0.5502	-1.3343	0.8226	-1.4649	0.6420
	CDCN	1.9182	0.7510	0.4461	3.3902	2.5540	0.0106
Repetição Dígitos Ordem Direta	INTERCEPTO	1.1205	0.1775	0.7727	1.4684	6.3139	0.0000
	CDCL	0.0254	0.0491	-0.0709	0.1216	0.5165	0.6055
	CDCN	0.2027	0.0625	0.0803	0.3252	3.2462	0.0012
Repetição Dígitos Ordem Inversa	INTERCEPTO	1.3427	Empírico 0.1953	95% Limite de 0.9600	Confidência 1.7254	6.8761	0.0000
	CDCL	0.0190	0.0606	-0.0998	0.1378	0.3133	0.7540
	CDCN	0.0875	0.0780	-0.0653	0.2402	1.1219	0.2619
Neuropatia	INTERCEPTO	-3.4306	Empírico 1.3128	95% Limite de -6.0036	Confidência -0.8575	-2.6130	0.0090
	CDCL	1.3135	0.3738	0.5809	2.0461	3.5141	0.0004
	CDCN	-0.4386	0.4670	-1.3540	0.4768	-0.9391	0.3477

CDCL – Critérios do CDC para presença de sintomas (A, B e C); CDCN - Critérios do CDC para intervalos de contagem de linfócitos CD4+ (2 e 3).

Quadro 12: Estatísticas descritivas para relações significativas entre os grupos divididos por sintomas e contagem de CD4+, separadamente, e as avaliações neurológicas e neuropsicológicas, apresentadas na tabela 49 (n=88).

DESCRIPTIVAS DE MEMÓRIA LÓGICA PARA CDC-NÚMERO						
TEMPO	CDCN	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	2	30	7.45	3.36	1.50	14.50
	3	58	9.49	3.87	3.00	17.00
T1	2	30	7.72	3.80	2.50	15.00
	3	58	9.60	4.19	0.00	17.00
T2	2	30	8.92	3.80	2.50	17.50
	3	58	10.27	3.92	3.00	18.00
T3	2	30	9.33	3.56	3.00	16.50
	3	58	10.91	3.84	3.50	21.00
T4	2	29	9.45	3.91	2.00	17.00
	3	59	11.75	4.00	2.50	22.00
T5	2	29	9.90	3.86	2.50	19.00
	3	59	11.95	4.21	4.00	20.00
DESCRIPTIVAS DE REPETIÇÃO DE DÍGITOS ORDEM DIRETA PARA CDC-NÚMERO						
TEMPO	CDCN	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	2	30	4.33	1.37	2.00	7.00
	3	58	6.14	2.21	3.00	13.00
T1	2	30	5.10	1.97	3.00	12.00
	3	58	6.26	2.10	2.00	12.00
T2	2	30	5.20	1.99	3.00	10.00
	3	58	6.46	1.82	3.00	11.00
T3	2	30	5.40	1.61	3.00	9.00
	3	58	6.74	2.16	3.00	14.00
T4	2	29	5.83	1.84	2.00	11.00
	3	59	6.90	1.76	3.00	11.00
T5	2	29	5.83	2.02	3.00	10.00
	3	59	6.91	2.07	3.00	11.00

Quadro 13: Estatísticas descritivas para relações significativas entre os grupos divididos por sintomas e contagem de CD4+, separadamente, e as avaliações neurológicas e neuropsicológicas, apresentadas na tabela 49 (n=88).

DISTRIBUIÇÃO DA PRESENÇA DE NEUROPATIA PARA CADA LETRA DA CLASSIFICAÇÃO DO CDC (1993)							
CDCL	TEMPO						FREQÜÊNCIA,
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	
A	0	1	2	3	3	3	
	0.00	3.33	6.67	10.00	10.34	10.34	
B	7	7	8	9	9	9	
	14.00	14.00	16.32	18.75	18.75	19.57	
C	2	3	3	3	4	5	
	25.00	37.50	33.33	30.00	36.36	38.46	

4.4.2.7. Relação entre marcadores laboratoriais e evolução neurológica e neuropsicológica.

Nas análises de correlação entre os exames laboratoriais e a evolução neurológica e neuropsicológica, inicialmente utilizamos a análise de Modelos Lineares Generalizados, o GEE. Os resultados desta análise verificaram associação estatisticamente significativa positiva entre a presença de neuropatia e os maiores valores da carga viral plasmática do HIV-1, como exposto na tabela 50 e apresentado no gráfico 11, com seus respectivos valores descritivos.

Tabela 50: Resultados do GEE para as avaliações neurológicas em função dos exames laboratoriais (n=88).

Variável		Resultados GEE					
	Parâmetro	Estimado	Empírico Erro	95% Limite de Confidência		Z	Pr> Z
				Mínimo	Máximo		
Neuropatia	INTERCEPTO	-0.0686	0.8703	-1.7742	1.6371	-0.0788	0.9372
	CD4	-0.1664	0.1274	-0.4161	0.0833	-1.3060	0.1914
	CV	0.0262	0.0126	0.0014	0.0509	2.0743	0.0381
	HB	-0.1013	0.0692	-0.2370	0.0344	-1.4630	0.1433

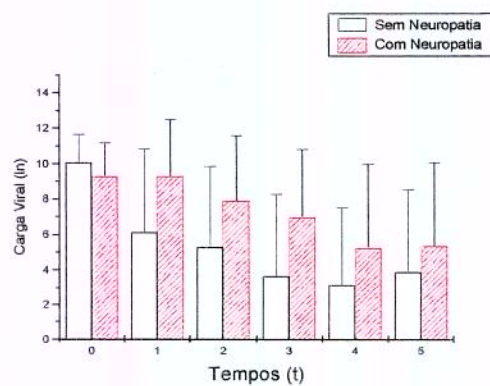


Gráfico 11: Correlação entre a presença de neuropatia e a dosagem plasmática da carga viral do HIV-1, com os respectivos valores através do tempo.

VALORES DE CARGA VIRAL (em logaritmo) POR TEMPO E POR NEUROPATIA						
TEMPO	NEUROP	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
T0	NÃO	79	10.10	1.54	6.22	13.02
	SIM	09	9.31	1.85	6.72	11.93
T1	NÃO	77	6.13	4.71	0.00	12.26
	SIM	11	9.32	3.17	0.00	12.11
T2	NÃO	75	5.31	4.55	0.00	12.95
	SIM	13	7.94	3.64	0.00	12.56
T3	NÃO	73	3.69	4.61	0.00	13.34
	SIM	15	7.00	3.82	0.00	11.77
T4	NÃO	72	3.17	4.35	0.00	12.58
	SIM	16	5.29	4.69	0.00	12.50
T5	NÃO	71	3.93	4.63	0.00	12.64
	SIM	17	5.37	4.72	0.00	12.46

Repetindo a análise da influência das variáveis laboratoriais sobre a evolução neurológica e neuropsicológica destes pacientes, com o uso da área sob a curva, obtivemos como resultados, em relação às avaliações neuropsicológicas, correlação significativa positiva direta entre a área da contagem do CD4+ e a área dos escores da cópia da figura complexa de Rey-Osterrieth, como exposto na tabela 51 e apresentado no diagrama de dispersão 6. Em relação aos testes de ansiedade e depressão, encontramos correlação significativa entre maiores áreas da contagem da carga viral plasmática do HIV-1 e maiores áreas nas pontuações no HAD-A e no HAD-Soma, além de correlações inversas entre as áreas das contagens do CD4+ e as áreas das pontuações do HAD-A e HAD-S, como apresentado na tabela 52.

Tabela 51: Coeficientes de correlação de Spearman, na relação entre as áreas dos exames laboratoriais e as áreas das pontuações do teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth, através do tempo (n=88).

	AREAREYC	AREAREYM
AREACD4	0.28143 0.0079	0.08590 0.4262
AREACV	-0.10358 0.3369	0.09187 0.3946

Para o cálculo das áreas sob a curva dos escores deste teste foram utilizados apenas os tempos T1 a T5. A primeira fase-cópia do teste está designada como REY-C, e a segunda-reconstrução, como REY-M; CD4 – Contagem absoluta de linfócitos CD4+; CV – Carga viral plasmática do HIV-1.

Diagrama de dispersão 6 - Correlação entre área do CD4+ e da cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (p=0,0079) (n=88).

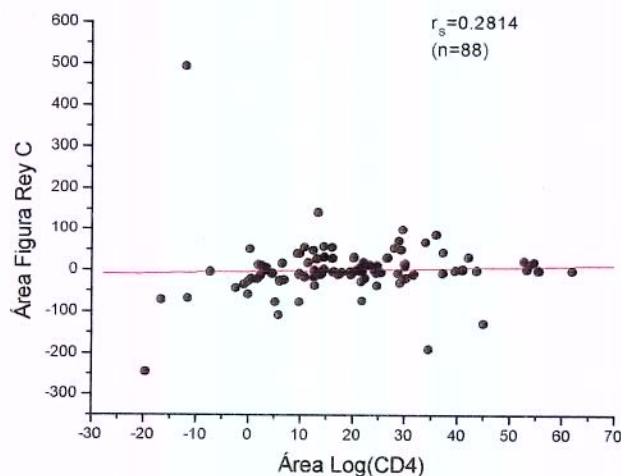


Tabela 52: Coeficientes de correlação de Spearman, para relação entre as áreas das variáveis laboratoriais e as áreas dos escores das avaliações neuropsicológicas e psicopatológicas (n=88).

Coeficiente de Correlação de Spearman / Prob > R under Ho: Rho=0 / N = 88						
	AREACD4	AREAMEEM	AREAFV	AREADS	AREAHAD-A	AREAHAD-D
AREACD4	1.00000 0.0	0.01116 0.9178	0.15328 0.1539	0.11175 0.2999	-0.30002 0.0045	-0.17986 0.0936
AREACV	-0.61230 0.0001	-0.07212 0.5043	-0.15015 0.1626	0.01014 0.9253	0.36567 0.0005	0.04388 0.6848
	AREAHAD-S	AREAMNOD	AREAMNOI	AREAML	AREATA	AREATB
AREACD4	-0.22346 0.0364	-0.12908 0.2307	0.02436 0.8218	0.08754 0.4174	-0.07387 0.4940	0.01680 0.8765
AREACV	0.22836 0.0324	0.04730 0.6617	0.00325 0.9760	-0.17802 0.0970	-0.04442 0.6811	-0.04494 0.6776

No tocante às anormalidades neurológicas, observamos uma correlação significativa positiva entre a área das dosagens da carga viral plasmática do HIV-1 e a presença de neuropatia, isto é, os indivíduos com maiores dosagens de carga viral do HIV-1 tiveram maior prevalência de neuropatias, como apresentado na tabela 53.

Tabela 53: Correlação entre área das dosagens da carga viral plasmática do HIV-1 e presença de neuropatias, entre os 88 pacientes incluídos no estudo.

CARGA VIRAL vs NEUROPATIA				
AREACV Frequência,	NEUROPATIA		<i>p=0.018</i> (FISHER)	
	,NAO	,SIM	, Total	
NEGATIVA	63	20	83	
	98.44	83.33		
POSITIVA	1	4	5	
	1.56	16.67		
Total	64	24	88	

4.4.2.8. Relação entre tratamentos antirretrovirais e evolução neurológica e neuropsicológica.

Para esta análise, o grupo de pacientes foi classificado conforme o seu grupo de tratamento antirretroviral e, utilizada no estudo das correlações, a Análise de Variância - ANOVA com medidas repetidas. Não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das avaliações, segundo a medicação. Observamos uma melhora no desempenho na maioria dos testes através do tempo, exceto no HAD-D, Repetição de Dígitos Ordem Inversa, tempo de execução da Trilha-B e Cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth, como apresentado na tabela 54.

Tabela 54: Resultados da ANOVA com medidas repetidas, para os testes neuropsicológicos e psicopatológicos em função dos medicamentos (n=88).

Variável	p-valor Grupos	p-valor Tempos	p-valor Interação Tempos * Grupos
HAD – Ansiedade	0.9284	0.0395	0.3790
HAD – Depressão	0.6932	0.2155	0.6573
Dígito Símbolo	0.3135	0.0007	0.7866
Mini-exame do estado mental	0.5990	0.0005	0.3600
Fluência Verbal	0.6007	0.0001	0.3486
Memória Lógica	0.4185	0.0001	0.1198
Repetição de Dígitos Ordem Direta	0.0889	0.0001	0.5789
Repetição de Dígitos Ordem Inversa	0.1558	0.0994	0.3137
Tempo da Trilha A	0.4354	0.0017	0.9555
Tempo da Trilha B	0.5502	0.2570	0.6237
Figura Complexa de Rey – Cópia	0.5278	0.5823	0.8136
Figura Complexa de Rey - Memória	0.8283	0.0001	0.7929

O p-valor_{Grupos} compara o desempenho entre os grupos; p-valor_{Tempos} analisa o desempenho na evolução e p-valor_{Interação} verifica se há diferença de evolução por grupo.

Ampliamos a análise da influência dos tratamentos sobre a evolução, realizando a correlação entre a área sob a curva para cada teste e o tempo de uso de cada medicação, contemplando as modificações dos esquemas antirretrovirais através do tempo. Foi verificada correlação significativa positiva para o teste de Memória Lógica e o tempo do uso do AZT, ou seja, quanto maior o tempo de uso AZT ou AZT+3TC, maior o aumento da Memória Lógica e, correlação significativa inversa para a Memória Lógica e o tempo do uso do IDV ou não uso do AZT, isto é, quanto maior o tempo de uso de IDV ou IDV+3TC, menor o aumento da Memória Lógica, como exposto na tabela 55, e apresentado nos diagramas de dispersão 7 a 10.

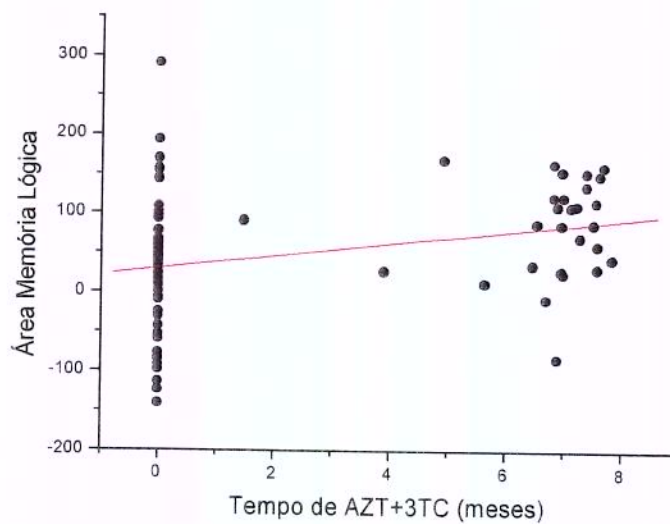
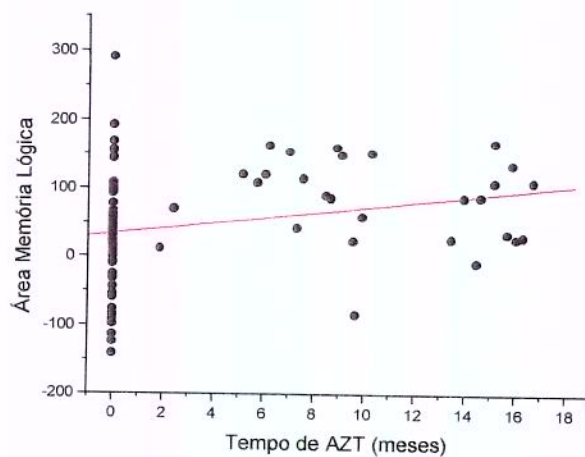
Tabela 55: Coeficientes de correlação de Spearman entre os tempos dos medicamentos e as áreas sob a curva dos testes (n=88).

área-MEEM	área-FV	área-DS	área-HAD-A	área-HAD-D	área-RDOD	
TEMPOA	0.05095 0.6373	0.12497 0.2460	-0.02222 0.8372	0.00925 0.9319	0.05391 0.6179	-0.04555 0.6735
TEMPOI	-0.03221 0.7658	-0.07185 0.5059	-0.01777 0.8695	-0.12594 0.2423	0.02063 0.8487	0.11252 0.2966
TEMPOAI	-0.01484 0.8908	-0.09994 0.3542	0.07423 0.4919	0.11607 0.2815	-0.01925 0.8587	-0.05927 0.5834
TEMPOA3	0.00862 0.9365	0.12723 0.2375	-0.01962 0.8561	0.03307 0.7597	0.07394 0.4935	-0.02898 0.7887
TEMPOI3	-0.03199 0.7673	-0.04932 0.6481	0.01070 0.9211	-0.09891 0.3592	0.00599 0.9558	0.12485 0.2465
TEMPOAI3	0.06045 0.5758	0.06980 0.5182	-0.04912 0.6495	-0.07757 0.4725	-0.13453 0.2114	0.10417 0.3341

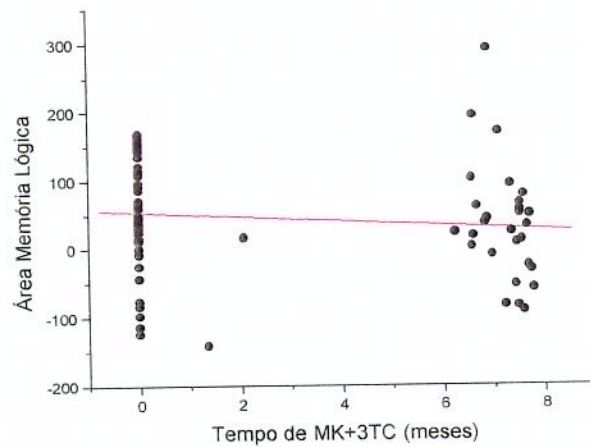
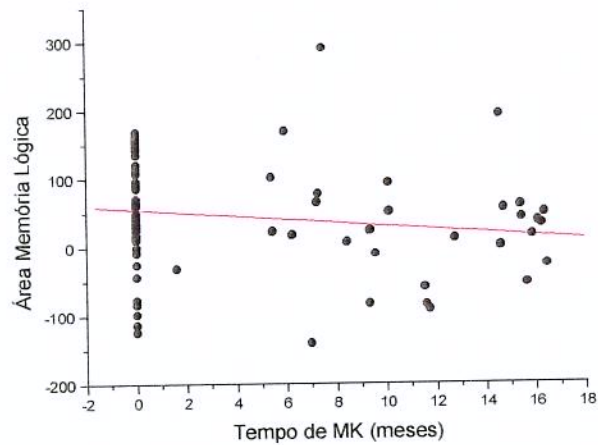
	áreaRDOD	área-ML	área-TA	área-TB	área-REY-C	área-REY-M
TEMPOA	-0.14486 0.1781	0.32501 0.0020	-0.03002 0.7813	0.09202 0.3938	-0.01315 0.9032	0.07391 0.4938
TEMPOI	-0.03733 0.7299	-0.23401 0.0282	0.05967 0.5808	0.03645 0.7360	0.12144 0.2597	0.09411 0.3831
TEMPOAI	0.12012 0.2650	-0.12898 0.2310	0.01002 0.9262	-0.11499 0.2861	-0.16763 0.1185	-0.11409 0.2899
TEMPOA3	-0.15352 0.1533	0.36909 0.0004	-0.03575 0.7409	0.09919 0.3579	0.06499 0.5474	0.05517 0.6097
TEMPOI3	-0.02458 0.8201	-0.24069 0.0239	0.01827 0.8658	0.05513 0.6099	0.07787 0.4708	0.06305 0.5595
TEMPOAI3	0.11572 0.2830	0.07149 0.5081	-0.10089 0.3496	-0.00847 0.9376	-0.09794 0.3640	-0.18224 0.0893

A – AZT; I – Indinavir; 3 – Lamivudina; MEEM – Mini-exame de Estado Mental; FV – Fluência Verbal; DS – Dígito-símbolo; ML – Memória Lógica; RDOD – Repetição de Dígitos Ordem Direta; RDOI – Repetição de Dígitos Ordem Inversa; TA – Trilha-A; TB – Trilha-B; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

Diagramas de dispersão 7 e 8 – Coeficientes de correlação de Spearman das relações entre as áreas dos escores dos testes de Memória lógica em função do tempo de uso do AZT ($p=0,0002$; $r=0,32501$) e do AZT+3TC ($p=0,0004$; $r=0,36909$) ($n=88$).



Diagramas de dispersão 9 e 10 – Coeficientes de correlação de Spearman da relação entre área dos escores do testes de Memória lógica em função do tempo de uso do IDV ($p=0.0282$; $r = -0,23401$) e do IDV+3TC ($p=0.0239$; $r = -0,24069$) ($n=88$).



Nas análises de correlação entre os diferentes esquemas terapêuticos em uso e as anormalidades neurológicas encontradas nos exames neurológicos nos seus planos global e segmentares, não foi encontrada, nenhuma correlação significativa entre as variáveis, ou seja, as distintas anormalidades encontradas no exame neurológico não foram predominantes em nenhum dos grupos, com diferentes esquemas antirretrovirais.



5. DISCUSSÃO

Para discutirmos os dados colhidos neste trabalho, são importantes, a princípio, algumas considerações sobre dos dados de constituição da amostra, dos protocolos de avaliação e da metodologia estatística. Iniciamos por uma avaliação comparativa de nossa amostra ($n=88$), com os outros pacientes participantes do projeto de pesquisa terapêutico original, de onde procedeu o nosso contingente de amostragem, e que não se dispuseram a participar do estudo de acompanhamento neurológico. Este teve o intuito de controlar uma tendência de interesse dos pacientes em participar deste tipo de estudo, fosse pelos seus antecedentes, presença de sintomas neuropsiquiátricos, altamente prevalentes nessa população (RUBINSTEIN & SELWYN, 1998), escolaridade ou outros. Não encontramos entretanto, diferenças significativas para as variáveis biossociodemográficas como gênero, idade, escolaridade, atividade laborativa, bem como para o modo de contaminação, estado clínico prévio, antecedentes neuropsiquiátricos e o uso de substâncias como o álcool e drogas recreacionais, entre o grupo positivo ($n=88$) ou negativo ($n=62$) em relação à participação no estudo neurológico, caracterizando que nossa amostra foi aleatória, independente destes fatores (tabela 24).

No tocante à metodologia, ao contrário dos clássicos métodos utilizados na análise transversal de T0, no período longitudinal, houve necessidade de redesenharmos o modelo da análise estatística. Basicamente optamos pela utilização de Equações Estimadas Generalizadas - GEE, pois as variáveis se definiam como medidas repetidas através do tempo, porém, com mudanças nos dois pontos referenciais da análise. Ou seja, tanto a variável independente como a variável dependente eram passíveis de modificação através do tempo (LIANG & ZEGGER, 1986). Outro método, usado na comparação entre os grupos, foi a área sob a curva. Este, diferente do primeiro, baseia-se em uma redução das medidas colhidas através do tempo em um único score, calculando a área de uma variável, através das medidas dos valores desta variável no tempo, tendo a primeira medida como valor basal (HAND & CROWDER, 1996). Desta forma, os vários valores medidos se transformam em um único valor que espelha toda a trajetória, permitindo estabelecer correlações entre as variáveis contínuas, fruto do cálculo da área, com os métodos de análise das relações entre esses valores, aplicadas no estudo transversal do período pré-terapêutico, como o coeficiente de correlação de Spearman (CONOVER, 1971). Utilizamos, ainda, a ANOVA para análises dos grupos de tratamento pois, estes, ao contrário das outras análises deste

período, tinham a variável independente fixa, no caso, os diferentes esquemas de tratamento, os quais se mantinham, a despeito dos acréscimos ao longo do tempo.

Partimos, então, para uma análise de nossos protocolos, realizando um estudo de correlação entre os desempenhos nos testes da primeira avaliação, para verificar discrepâncias entre os testes de distintas complexidades e domínios da cognição (LEZAK, 1995). Na análise bruta, houve total correlação entre os escores dos testes, demonstrando um desempenho homogêneo da população na bateria, tendo os indivíduos performances proporcionadas na avaliação como um todo (tabela 25). Quando foram controlados por escolaridade, houve um enfraquecimento dessas relações (tabela 26), apontando esta variável como um fator de influência para a diferença entre as resoluções de testes de diferentes complexidades, contudo, ainda tendo permanecido a maior parte delas. Fato que foi reforçado pelas maiores relações estabelecidas pelo Teste de Trilhas e de Memória Lógica, os quais, na avaliação global do grupo, encontraram maiores índices de escores aquém dos padrões de corte estabelecidos em outros estudos, apontando que suas características de envolvimento de complexos sistemas funcionais tiveram impacto na performance do grupo, discriminando indivíduos com melhores e piores desempenhos na bateria como um todo (ABIKOFF ET AL., 1987; CROCKETT ET AL., 1988). Durante o período longitudinal, pela análise do GEE (tabelas 32 a 41), as relações entre os desempenhos nos testes permaneceram, sobretudo, novamente, o teste de Memória Lógica, o qual guardou relação entre suas melhores performances com os melhores escores de todos os outros testes, exceto o teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta, além de um progressivo incremento dos escores do grupo no tempo, após o segundo ano de acompanhamento (tabela 37), onde poderia ser melhor sentida a diferença entre os períodos pré e pós tratamento (PORTEGIES ET AL., 1989). Procedendo a mesma análise com a AUC encontramos relações menos expressivas, talvez em virtude de metodologia mais simplificada de análise, porém, persistiram as correlações predominantes com o teste de Memória Lógica, o qual manteve correlações positivas com o teste de Fluência verbal e o MEEM (tabela 43). Estes dados demonstram, a exemplo do encontrado em T0, uma unidade e abrangência da bateria de avaliação neuropsicológica, com preservação da relação dos escores entre os testes. Sobretudo os testes de maior complexidade, como o teste de Memória Lógica, o qual manteve maiores correlações com os outros. Isto porque,

tendo o paciente capacidade na resolução desta tarefa, a qual envolve elementos de atenção e memória verbal de longo prazo (WECHSLER, 1987), sistema entre os de maior complexidade, o mesmo indivíduo tenderá a ter boas performances também nos outros testes componentes da bateria, refinando a capacidade discriminatória na monitorização da evolução neuropsicológica, principalmente no tipo de declínio cognitivo esperado nos pacientes com infecção pelo HIV-1 (NAVIA ET AL., 1986a; SELNES ET AL., 1991).

Para aprofundar a influência da escolaridade sobre as avaliações cognitivas, procedemos o cruzamento direto entre estas variáveis. O nível de escolaridade dos pacientes esteve acima dos 4 anos em 84,1% dos pacientes. A ausência do analfabetismo, pelos critérios de admissão no estudo, juntamente com o pequeno contingente de pacientes com baixos níveis de escolaridade, foram fatores positivos na capacidade discriminatória das avaliações neuropsicológicas, entretanto, houve heterogeneidade do grupo (tabela 3). Encontramos correlação entre escolaridade e todos os testes da bateria (tabela 27), tanto na primeira avaliação, quanto no período longitudinal, definindo a necessidade do controle desta variável para estudo das correlações entre os possíveis fatores de influência sobre a evolução neuropsicológica desses indivíduos em acompanhamento. Fato já amplamente reportado por outros autores (SPREEN & STRAUSS, 1991; LEZAK, 1995).

Pontos de destaque ainda, fruto desta correlação, foi a relação inversa encontrada entre o consumo abusivo de álcool, através do CAGE e a escolaridade (tabela 27). Encontramos significativa relação entre menor escolaridade e maior consumo de álcool, reforçando ainda mais a necessidade da subtração de fatores associados, na interpretação dos resultados. Entretanto, nenhuma relação foi observada entre o nível de escolaridade e os escores de ansiedade e depressão, medidos pelo HAD (tabela 27). Assim, concluímos que a presença destes transtornos atingem de forma universal a amostra, um conflito independente do grau de instrução dos indivíduos (BROWN ET AL., 1993).

Outro ponto, enfocado nesta primeira fase, foi o estudo de correlação entre os instrumentos de monitorização da evolução. Buscamos, neste tópico, a congruência entre os achados no exame neurológico e as avaliações neuropsicológicas e psicopatológicas, ou seja, elementos de concordância entre os meios de acesso aos diferentes sistemas, na monitorização dos três eixos de disfunções componentes do CCMHIV, a esfera cognitiva,

motora e comportamental (JANSSEN ET AL., 1991). Nos resultados da primeira avaliação, encontramos que o teste do Dígito-símbolo foi o que melhor correlação guardou com as anormalidades neurológicas, sobretudo, de modo específico com a presença de síndrome piramidal e neuropatia (tabela 29 e quadro 2). Semelhantes resultados foram observados no período longitudinal, onde o grupo com alguma anormalidade neurológica e com presença de síndrome piramidal apresentou piores desempenhos neste mesmo teste, ao longo do tempo (tabela 34 e gráficos 2 e 3). Este, um teste com forte enfoque nos elementos de atenção e agilidade psicomotora, tem sido advogado como de destacada importância em baterias para avaliação de pacientes com infecção pelo HIV-1, pelas suas particulares características de comprometimento cognitivo e da motricidade (SELNES ET AL, 1991). Encontramos em nossa análise reforço para estes dados, com significativas correlações entre seus baixos escores e as alterações neurológicas sensitivo-motoras. Foi o único teste a manter correlação com a presença de neuropatia, provavelmente pela dependência de performance gráfica mais complexa e agilidade psico-motora, uma vez controlado pelo tempo. Já as anormalidades do SNC, como a síndrome piramidal, na primeira avaliação, manteve correlações também com o teste de Fluência verbal e o teste de Repetição de Dígitos em suas duas dimensões (tabela 29 e quadro 2), sendo a última, mantida no período longitudinal (tabela 38 e gráfico 4). Estes, testes dependentes da atenção, linguagem, controle mental e memória de curto prazo, convergem com as alterações do sistema piramidal, na presença de encefalopatia difusa, como a em questão. Obrigatória a reflexão, da ausência de correlações estabelecidas entre o teste de Memória Lógica e as anormalidades do exame neurológico sensitivo-motor, pois, este, vinha se destacando no poder discriminatório das avaliações cognitivas do grupo. Este fato aponta a possibilidade de um diferencial na convergência dos sistemas em disfunção (SELNES ET AL., 1991).

Escore significativamente mais altos para ansiedade apareceram nos pacientes com síndrome piramidal e anormalidades neurológicas relacionadas com a infecção pelo HIV-1, com impacto sobre o escore total, o HAD-S, na avaliação inicial, como apresentado na tabela 29 e descrito no quadro 2. No período longitudinal, através da análise com o GEE, foi observada uma relação significativa entre os mais altos escores do HAD-D e a presença de neuropatia, isto é, indivíduos com neuropatia apresentaram maiores pontuações na medida da depressão através do tempo (tabela 33 e gráfico 1). Utilizando a área sob a

curva, encontramos uma relação positiva entre a presença de maiores escores do HAD-A e a presença de neuropatia (tabela 44). Estes dados encontrados nestas correlações são sustentados pela característica clínica do comprometimento neurológico pelo HIV-1. Comprometendo tanto o SNC como o SNP, muitas vezes de modo concomitante e difuso, é sensato esperar uma simetria das alterações mentais com as alterações do SNP, quando estes se alinham à base orgânica do CCMHIV (SELNES ET AL., 1991; LYKETSOS ET AL., 1993). Por outro lado, a presença de sintomas neurológicos pode ter impacto sobre o estado psíquico destes pacientes, como um dos motivos de maior vulnerabilidade deste grupo para os transtornos mentais (BROWN ET AL., 1992).

Em relação aos resultados dos testes de avaliação cognitiva, encontramos na primeira aplicação do teste de Fluência verbal, 29,5% (n=26) dos indivíduos com escores significativamente baixos para o corte padrão de normalidade em nossa população, apesar da média do grupo ter ficado acima desse valor, como exposto na tabela 14. No entanto, esse teste mostrou um progressivo aumento estatisticamente significativo dos escores em todos os tempos do período longitudinal (tabela 36). No teste do Dígito-símbolo, tivemos uma média de pontuação de 51,2 pontos, e performance relativamente homogênea, refletida pela mediana de 49 pontos, ambos acima do padrão de corte estabelecidos em referências internacionais, porém, 36 pacientes (40,9%) estiveram nesta primeira avaliação, abaixo deste valor de corte de normalidade, como apontado na tabela 15. Este teste mostrou um significativo aumento dos escores através do tempo, a saber no tempo-2 e tempo-3 (tabela 34). Em relação ao Mini-exame do estado mental, obtivemos em sua primeira aplicação, uma boa média de performance do grupo (tabela-16). Contudo, 3,4% dos pacientes tiveram escores abaixo do corte de normalidade da população brasileira (BERTOLUCCI ET AL., 1993). Teste de relativa simples execução, com boa discriminação para comprometimentos mentais mais severos e de natureza orgânica, aponta para a presença de indivíduos com disfunções cognitivas mais sérias em nossa população. Este dado é reforçado no fato de que indivíduos com más performances no MEEM apresentaram desempenho abaixo dos padrões de corte de outros 6 testes (1/3 pacientes) e em outros 7 testes (2/3 pacientes). O MEEM, provavelmente pelos seus altos escores, desde o princípio, não teve incremento das suas pontuações ao longo do tempo (tabela 35). O teste de Repetição de Dígitos, na primeira avaliação, mostrou em seu segmento por Ordem

Direta, uma performance média dos indivíduos, acima do padrão de corte internacional (tabela 17), no entanto, 45,5% dos membros de nossa amostra tiveram escores brutos abaixo desse padrão. Por outro lado, quando feita a correção por idade e escolaridade, 75,8% estiveram dentro da normalidade, minimizando as cifras de performance aquém do padrão normal. Nas avaliações subseqüentes deste teste, foi observado um significativo aumento dos seus escores, a partir do T3 (tabela 38). Já no teste de Repetição de Dígitos em Ordem Inversa, o desempenho médio de execução da população esteve no limite do padrão de corte internacional do teste (tabela-17). Na análise dos escores brutos, 53,4% dos pacientes tiveram escore abaixo desse valor, contrastando com 68,7% de normalidade, após correção por idade e escolaridade, não mostrando alteração dos seus escores através do tempo (tabela 39). O teste de memória lógica do Wechsler apresentou muito maior complexidade de execução para os participantes, com média e mediana abaixo dos padrões de corte de normalidade internacionais, como descrito na tabela 18 (LEZAK, 1995). Este foi o teste de maior percentual de anormalidade entre todos, pois 73,9% dos indivíduos tiveram escores abaixo deste valor, na avaliação inicial. No entanto, em análise segmentar, observamos que a primeira parte do teste (Estória-A) obteve, em média, escores bem superiores (10,8 pontos) que a segunda parte, ou na Estória-B (7,0 pontos) (tabela-19). Enquanto 58,2% dos pacientes ficaram abaixo do valor de corte normal na parte-A do teste, 85,7% deles estiveram nessa posição na parte-B. Talvez o prolongamento do teste tenha comprometido a adesão e o empenho na sua resolução por parte dos pacientes, ou ainda, isto pode significar fadiga, com queda da atenção na execução da segunda parte, dados coincidentes com várias outras séries da literatura, em pacientes não infectados pelo HIV-1 (IVINSON, 1986). No entanto, este teste apresentou significante e progressivo aumento dos escores após o T3 (tabela 37). No teste de trilhas A e B, obtivemos no desempenho do grupo analisado, na primeira avaliação, uma média do tempo de execução acima dos padrões de corte de normalidade internacionais, em ambos os testes (ALEKOUMBIDES ET AL., 1987). O valor do desvio-padrão foi mais alto na parte-B do teste, o que reforçado pelo valor da mediana (120 segundos), distante da média (156,6 segundos), refletiu uma performance heterogênea do grupo (tabela 20). No entanto, 34 indivíduos (38,6%) tiveram desempenho abaixo do valor de corte na parte-A, contra 31,8% na parte-B, sem ganhos significativos de escores ao longo do tempo (tabelas 40 e 41). Estes dados reforçam a já

conhecida sensibilidade desse teste para anormalidades cognitivas, pareado nessa bateria com o teste de Memória Lógica, devendo entretanto e posteriormente, ser analisado na dependência de fatores de influência não relacionados de modo específico com a infecção pelo HIV-1, em relação aos seus padrões de normalidade (CROCKETT ET AL., 1988). Observamos, através destes dados, uma melhora global na performance do grupo nas avaliações neuropsicológicas através do tempo, a qual, entre outros, pode ser atribuída ao aprendizado, uma vez que os testes foram aplicados semestralmente, por seis vezes, tendo o intervalo de tempo de aplicação como um minimizador deste componente, porém, não de modo absoluto (SPREEN & STRAUSS, 1991). Com relação à este fato, apesar das avaliações pelos padrões de corte terem ficado grande parte aquém dos limites normais, estes foram estabelecidos para outras populações, sendo difícil atribuir real impacto de anormalidade funcional a estes indivíduos por este critério, na ausência de um grupo controle. Aliás, este é outro fator que aponta a irreabilidade desses dados, pois apesar da amostra selecionada, em período de risco para alterações cognitivas relacionadas à infecção pelo HIV-1, a prevalência destas supostas anormalidades seriam demasiado expressivas para qualquer outra referência anterior, mesmo nos estudos com fatores de influência secundários, não relacionados ao HIV-1, sombreando as reais taxas de prevalência das alterações cognitivas do CCMHIV, como no início da epidemia (GRANT ET AL., 1987). Deste modo, optamos por analisar os dados de modo comparativo, no intuito de detectar fatores de influência sobre a evolução neurológica e neuropsicológica desse grupo e não entre padrões normal/anormal, para diagnóstico do CCMHIV. Encontramos nas avaliações neurológicas iniciais, como esperado, pelo grupo de pacientes constituintes da amostra, já com imunossupressão expressiva e presença de sintomatologia clínica, uma gama numerosa e variada de sintomas e sinais convergentes às anormalidades neurológicas, classificadas por sistemas e subclassificadas em ligadas à infecção pelo HIV-1 ou provavelmente não relacionadas, quando outras etiologias concomitantes estavam ou estiveram presentes e com maior força de correlação do que a infecção pelo HIV-1 (MCARTHUR ET AL., 1993). Concordante com a literatura, predominaram os referentes ao ciclo sono-vigília e da esfera mental, seguidos pelos convergentes às disfunções do SNP como fraqueza, parestesias e hipoestésias (tabela-21) (CORNBLATH ET AL., 1986; MCARTHUR ET AL., 1995; RUBINSTEIN ET AL., 1998). Estes corroboraram os sinais clínicos

(tabela 22), quando 10,2% dos pacientes configuraram neuropatias, 5,7% síndromes piramidais, 2,2% mielopatias e 1,1% miopatias (tabela 23). Estes números são concordantes com os de outras séries (BERGER ET AL., 1992), pois tendo examinado pacientes já com imunossupressão e sintomas clínicos correlatos ao HIV-1, enfocamos o período de destaque, onde se localizam os maiores percentuais de anormalidades neurológicas (quadro-1). As anormalidades neurológicas, durante o período de seguimento, apresentaram aumento de sua prevalência no tempo, entretanto, as alterações do SNP a partir do tempo-2, enquanto as anormalidades de modo geral e alterações do SNC, como a síndrome piramidal, apenas nas fases mais tardias do acompanhamento, denotando uma possível distinção dos fatores determinantes destas afecções. Um grande percentual de anormalidades, como esperado, também foi encontrado nos exames clínicos dos pacientes constituintes da amostra. Com franco predomínio na região do ouvido, nariz e garganta (42%) e adenomegalias, as quais se apresentavam em mais da metade dos indivíduos (56,8%). Pela taxa de ataque, houve nítida sobreposição das anormalidades nos pacientes, nos diferentes sistemas, chegando a um total de 96,6% dos indivíduos com alguma anormalidade no exame físico de entrada. É importante ressaltar, contudo, que estas anormalidades não constituíam doenças oportunistas em atividade, as quais configurariam critério de exclusão para o estudo. Em relação aos resultados colhidos nesta pesquisa, dirigidos aos possíveis fatores interferenciais sobre a evolução neurológica e neuropsicológica de nossos pacientes, iniciamos pela descrição do perfil de nossa amostra.

A faixa etária de nossa população foi a de indivíduos adultos, de modo relativamente homogêneo (tabela 2), bastante semelhante ao perfil dos indivíduos não incluídos no estudo, por variados critérios de exclusão, que não a idade, como apontado na tabela-1, e da faixa etária onde a infecção pelo HIV-1 é mais prevalente na população brasileira e mundial (CASTILHO & CHEQUER, 1987; RIBEIRO ET AL., 1999).

No tocante ao gênero dos indivíduos participantes do estudo, obtivemos um predomínio do gênero masculino, na proporção de 2:1, em relação ao gênero feminino, como apontado na figura 3. Este perfil se assemelhou ao total dos pacientes não incluídos no estudo (figura 1), e ao perfil atual da população mundial infectada pelo HIV-1. O inicial grande predomínio da população masculina tem se transformado nos últimos tempos,

fenômeno este mundialmente observado no avançar da epidemia, com o progressivo aumento da participação do sexo feminino, para uma epidemia inicialmente de homens, sobretudo homossexuais masculinos (HOROWITZ ET AL., 1982; RIBEIRO ET AL., 1999). Nas análises de correlação dessas variáveis, encontramos no período longitudinal, nos indivíduos do gênero feminino, menor tempo de execução da Trilha-B, resultados já descritos em outras populações, livres da infecção pelo HIV-1 (CHIULLI ET AL., 1989). Quanto à idade, observamos uma melhor performance no teste do Dígito-símbolo e na Trilha-A, entre os pacientes com menor idade, elemento também clássico, largamente reportado em outras séries, sendo inclusive a idade, um fator de correção para estes escores de testes de avaliação neuropsicológica (IVNIK ET AL., 1992).

No quesito atividade laborativa, observamos um expressivo contingente de pacientes inativos, por situação de desemprego. Esta, uma questão já complexa em nosso país, pode se agravar neste contingente populacional, por problemas específicos da infecção pelo HIV-1 (RIBEIRO ET AL., 1999). Chama ainda atenção o dado que 10,9% dos indivíduos empregados referiram dificuldade na execução de suas tarefas profissionais e 6,8% do total, dificuldade no gerenciamento prático do cotidiano, podendo isto refletir um declínio cognitivo de variadas magnitudes, quando excluídos outros fatores interferenciais (SACKTOR, 2001). Nesses estudos, de fato, a atividade laborativa se mostrou como um elemento associado aos melhores desempenhos nos testes de Fluência verbal e de Memória Lógica, no período pós-tratamento, sendo estatisticamente significante em relação ao grupo em situação de inatividade, sobretudo em nossa casuística, ligada ao desemprego (tabela 45). Esses dados levantam a suspeita de que alterações cognitivas possam estar envolvidas na situação de inatividade na esfera profissional. Contudo, a falta de elementos específicos de mensuração neste plano, no desenho do estudo, não permite uma resposta definitiva a esta questão.

Os antecedentes neuropsiquiátricos constituem um importante fator de confusão em relação às anormalidades cognitivas relacionadas à infecção pelo HIV-1 (GRANT ET AL., 1987). Sobretudo porque, como já foi descrito anteriormente, pacientes com alterações neuropsiquiátricas, em determinadas circunstâncias, podem estar mais vulneráveis à exposição ao HIV-1 (CATALAN & STEFAN, 1995). Por outro lado,

indivíduos com infecção pelo HIV-1 estão mais sujeitos à presença de sintomas mentais que a população geral (BROWN ET AL., 1992). Encontramos em nossa amostra, em um expressivo contingente de pacientes, presença de sintomas de transtornos mentais (41%, n=36). Apesar da alta prevalência destes sintomas, a frequência de pacientes que buscou assistência médica por esse motivo foi de 21,5% (n=19), sendo esta inferior ao número de pacientes que referiram sintomas mentais (41%; n=36). Um total de 25 pacientes (28%) procuraram a psicoterapia, como método de alívio destes sintomas, sendo ainda inferior aos que referiram sintomas mentais (41%; n=36), porém, superior aos que referiram ter procurado assistência médica (21,5%; n=19). Encontramos, ainda, uma prevalência significativa de 5% de transtornos psiquiátricos mais graves em nossa amostra, com internação psiquiátrica anterior, ressaltando, em concordância com a bibliografia (BORNSTEIN ET AL., 1993), a forte necessidade da monitorização destes antecedentes, bem como dos transtornos mentais ao longo da evolução, como importantes fatores de potencial influência, na análise da evolução cognitiva desses pacientes.

Nas avaliações psicopatológicas iniciais, através do HAD, nas suas várias dimensões, observamos que, apesar da média ter ficado dentro da normalidade, tanto para ansiedade quanto para a depressão (tabela-12), 21,5% dos pacientes (n=19) apresentaram escores superiores ao padrão de corte para a presença de ansiedade. Valores coincidentes foram encontrados para a sub-escala depressão desse mesmo teste. Estes valores, longe de serem surpreendentes, são convergentes com os dados encontrados em outras análises presentes na literatura, os quais são positivos com a mais alta prevalência desses transtornos nessa população (BROWN ET AL., CATALAN & STEFAN, 1995). Estes valores estão fiéis ao número de pacientes que referiram ter recorrido à assistência médica para abordagem dos seus sintomas mentais (21,5%), apontando este contingente como provável grupo, em que estes sintomas seriam de maior impacto clínico, porém, são inferiores ao seu relato subjetivo, presente em 41% da amostra. No entanto, em nosso estudo, discordante dos dados pregressos (GRANT ET AL., 1987; SELNES ET AL., 1990; BORNSTEIN ET AL., 1993), estes antecedentes, como variável isolada, não exerceram influência significativa sobre a evolução cognitiva destes pacientes, tanto no período de pré-tratamento, quanto no seguimento clínico durante o uso de antirretrovirais. Houve correlação estatisticamente significativa entre os antecedentes psiquiátricos e as escalas de

medida de ansiedade e depressão na primeira avaliação (tabela 30 e quadro 3), porém, com a melhora destes escores, sobretudo da ansiedade (tabela-32), ao longo do tempo de tratamento, o grupo positivo para estes antecedentes não apresentou mais a significativa diferença, comparado ao grupo sem sintomas mentais, como observado na primeira avaliação (LYKETSOS ET AL., 1996). Já em relação aos transtornos mentais atuais, medidos pelo HAD, estudando a sua influência sobre a avaliação neuropsicológica em T0, obtivemos que a soma dos escores do HAD influenciou negativamente as performances em todos os testes, exceto o tempo da Trilha-B, na dependência sobretudo dos escores de depressão, pois os mais altos escores de depressão influenciaram negativamente a performance de todos os testes que estabeleceram correlação com o HAD-S, exceto o MEEM. Os escores mais altos de ansiedade, por sua vez, tiveram interferência negativa com as performances do MEEM, do teste de Fluência verbal e do Dígitos-símbolo (tabela 28). Isto reflete uma interferência direta dos transtornos mentais sobre o desempenho nos testes de avaliação cognitiva e, também, a necessidade da ponderação e controle destas variáveis na interpretação de alterações cognitivas ligadas ao HIV-1. No período longitudinal, entretanto, através da análise pelo GEE, o HAD-A mostrou-se correlato apenas com as medidas do HAD-D, de forma direta, e com ele mesmo, através do tempo de modo inverso, ou seja, teve queda significativa nos seus escores no tempo-1 e no tempo-4, porém não mais estabeleceu relações com os testes de avaliação cognitiva (tabela 32). O HAD-D não apresentou variação significativa através do tempo, porém manteve correlação direta apenas com as medidas do HAD-A, e não com os testes de avaliação cognitiva (tabela 33). Na análise, utilizando a AUC, também poucas relações foram encontradas entre os valores do HAD e os testes neuropsicológicos. Apenas a área dos valores dos escores do HAD-A apresentou correlação inversa com o tempo de execução da Trilha-A e a área do HAD-D relação direta com os escores dos valores das áreas do teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta. No entanto, os testes de avaliação psicopatológicas mantiveram relação entre seus segmentos, com correlações significativas positivas encontradas entre a parte do HAD-A com a parte HAD-D (tabela 43 e diagrama de dispersão 5) e também com a soma – HAD-S (tabela 43). Provavelmente a queda dos valores do HAD no tempo, sobretudo do HAD-A, influenciando o escore global, e a melhora dos desempenhos nos testes de avaliação cognitiva no período de seguimento

clínico, minimizaram esta influência. De qualquer modo, é sempre necessária uma análise crítica e comparativa das relações estabelecidas entre os possíveis fatores de interferência sobre a evolução cognitiva e os transtornos mentais. Como exemplo, voltamos a enfocar os antecedentes neuropsiquiátricos. Estes, como já foi exposto, não influenciaram, como variável isolada, a performance nas avaliações cognitivas. No entanto, estabeleceram forte relação com as medidas de ansiedade e depressão na primeira avaliação, as quais, por sua vez, tiveram forte influência sobre os escores dos testes neuropsicológicos. Ou seja, houve uma influência indireta dos antecedentes neuropsiquiátricos sobre o desempenho cognitivo, quando estes persistiram até o momento da entrada no estudo.

Convergente com os transtornos mentais, o uso do álcool também constitui um importante fator de interferência na análise cognitiva desses pacientes (HARRISON & MCARTHUR, 1995). Isto foi concordante com os nossos dados, onde 59,2% dos pacientes (n=52) usaram bebidas alcoólicas nos últimos cinco anos, sendo um expressivo contingente (26,4%; n=23), em uso freqüente. Apesar da queda no uso nos últimos três meses (40%; n=35) e nos últimos dias precedendo a entrada no estudo (34,1%; n=30), e o significativo decréscimo entre os consumidores diários (tabela-4), 19 indivíduos (21,5%) referiram ter tido problemas anteriores nos âmbitos pessoal, social ou profissional, em virtude do consumo de bebidas alcoólicas. Apesar desta alta prevalência de relatos de problemas gerados pelo álcool, entretanto, 5 pacientes (5,6%) foram submetidos a tratamento específico para este fim. De qualquer forma, mesmo considerando que estes, talvez, sejam os casos mais graves, esta é uma considerável taxa de interferência em estudos de avaliação cognitiva, pois além de agressor direto ao sistema nervoso central e periférico, é elemento de impacto negativo sobre a adesão aos tratamento antirretrovirais, bem como fator interferencial da ação específica de alguns medicamentos constituintes dos esquemas terapêuticos (PRICE, 1998), somado ao fato de que, no período de acompanhamento, apesar da queda no contingente de consumidores diários, o uso moderado persistiu elevado por todo o tempo (quadro 10). Estes dados são corroborados pelos resultados da aplicação da escala de abuso/dependência de álcool, o CAGE, onde 14,8% dos pacientes (n=13) se postaram acima do escore indicativo de positividade para este dado, na primeira avaliação. Estes valores ficaram portanto, em plano inferior em relação aos pacientes que referiram problemas ligados ao uso do álcool (21,5%), entretanto, bastante acima dos submetidos a

tratamento específico para este problema (5,6%). Isto mostra o uso do álcool como um importante fator a ser controlado na análise dos dados e preocupante, o subtratamento destes pacientes, com conseqüente persistência do uso e repercussões negativas sobre o tratamento e a evolução. Estas interferências foram confirmadas nas análises de correlação sobre o uso do álcool. Os consumidores diários em períodos anteriores ao estudo tiveram piores performances nos testes de Fluência verbal e Repetição de Dígitos Ordem Direta, ao contrário dos consumidores eventuais, que apresentaram melhores performances em comparação aos não consumidores, nesses mesmos testes, na primeira avaliação (tabela 30 e quadro 3). Estes dados concordam com referências anteriores que apontam o álcool como um fator de influência sobre a evolução cognitiva de indivíduos com alto consumo (SELNES ET AL., 1990; PRICE, 1998), e são reforçados pelo significativo melhor desempenho entre os usuários eventuais, no teste de Repetição de Dígitos Ordem Inversa (tabela 45 e gráfico-7), sob a luz de expressiva queda dos consumidores diários, no período longitudinal. Reforçando estas relações, os valores do CAGE, na primeira avaliação, também mostraram um impacto negativo sobre os desempenhos na maioria dos testes, exceto o MEEM e o teste de Repetição de Dígitos em suas duas dimensões, ressaltando esta variável, realmente como um elemento complicador, e a influência do álcool sobre a evolução neurológica e neuropsicológica destes pacientes (tabela 28). No período longitudinal, entretanto, em virtude da queda do consumo e conseqüente queda nos valores do CAGE, essas relações não persistiram.

O uso de drogas recreacionais, sobretudo intravenoso, além de ser um fator de risco para a infecção, já tem sido aventado como fator corroborador para o declínio cognitivo (BELL ET AL., 1996). Encontramos em nosso grupo de pacientes certa hesitação em assumir o uso de drogas recreacionais, quando 29,6% dos indivíduos (n=26) relataram o uso de alguma droga em questionário direcionado (tabela-5). Entretanto, 32% (n=28) referiram dificuldades cotidianas secundárias ao seu uso, em outra abordagem. Em relação ao consumo, é franco o predomínio da cannabis, da cocaína, ou ambos, na amostra, sendo eventual o uso de substâncias de outro tipo (tabela-5). Somente 5,6% dos casos foram positivos em relação a terem feito tratamentos específicos para este tópico. Número bastante tímido, quando comparado aos percentuais dos problemas gerados por elas. Apesar da alta taxa de consumo anterior e mesmo durante o período de seguimento longitudinal

(quadro 10) e de referências de problemas gerados por este, discordando de outros relatos (KOSTEIN, 1993), nossos dados não revelaram influência desse fator sobre a evolução neurológica, neuropsicológica ou sobre a presença de transtornos mentais, tanto no período de evolução natural, quanto no período de tratamento antirretroviral (tabelas 30 e 45).

As crises epiléticas anteriores estiveram presentes em 10 pacientes (11,4%), número elevado em relação à prevalência de crises na população geral, mesmo quando estas são superestimadas (SANDER & SHORVON, 1987). Seis pacientes foram submetidos a tratamento com drogas anticonvulsivantes, tendo os demais crises únicas espontâneas (3,4%; n=3) ou desencadeadas pelo uso de drogas (2,3%; n=2), o que foi considerado como problemas correlacionados ao uso de drogas recreacionais, na descrição anterior, e pode apontar fatores de elevação da prevalência de crises epiléticas nesta população, não diretamente relacionados à infecção pelo HIV-1 (WONG ET AL., 1990; PRICE, 1998). A infecção primária, entretanto, também é um sabido fator desencadeante de crises epiléticas, pelo processo inflamatório crônico de SNC, podendo responder por cerca de 30% das crises epiléticas, nos pacientes com infecção pelo HIV-1, durante a evolução da doença (WONG ET AL., 1990; HARRISON & MCARTHUR, 1995). Além disto, a epilepsia já tem sido relacionada a outras alterações do sistema imune, não correlacionadas à infecção pelo HIV-1 (AARLI, 2000). As análises de correlação, contudo, não demonstraram as crises epiléticas, de modo isolado, em nossos dados, como um fator de influência para a evolução neurológica e neuropsicológica desses pacientes.

A maior participação do sexo feminino em nossa amostra repercutiu também sobre o modo de transmissão, com predomínio da transmissão heterossexual (56,8%), seguida dos homossexuais masculinos (22,7%) e dos usuários de drogas intravenosas (13,7%), com menor participação da contaminação por hemoderivados (3,4%) (tabela 6). Notamos aqui, em um movimento geral da epidemia, com a sua difusão na sociedade, uma menor prevalência dos clássicos grupos de risco do período inicial (HOROWITZ ET AL., 1982; RIBEIRO ET AL., 1999). O comportamento de risco, nos estudos de correlação, demonstrou uma maior prevalência da síndrome piramidal entre o grupo dos usuários de drogas (tabela 46). Isto converge com os dados anteriores (CONCHA ET AL., 1997), e se destaca, pois, o uso de drogas recreacionais, de modo geral, contemplando todas as drogas,

onde foi predominante a cannabis, não manteve correlação com anormalidades neurológicas ou neuropsicológicas. Desta forma, imaginamos que o tipo de droga, bem como a via de administração possam de fato estar envolvidas em agressão direta ao SNC, como nas referências anteriores (BELL ET AL., 1996). Este dado é confrontado, entretanto, com a ausência de correlação entre o uso de drogas e o desempenho nos testes de avaliação cognitiva, mostrando ou uma seletiva vulnerabilidade de sistemas, ou outros fatores interferenciais que não puderam ser detectados e diferenciados neste estudo.

Quanto ao provável tempo suposto da contaminação, é desperta uma suspeita do desconhecimento pelos pacientes do provável momento do contato infectivo, tendo 38,6% (n=34) referido menos de um ano e, apenas 12,5% (n=11) localizam este contato em período superior a 6 anos. A despeito de haver casos de rápida evolução, entre a contaminação e o desenvolvimento de imunossupressão e sintomas (OLIVEIRA ET AL., 1996), estes constituem menor contingente em contraste com o período médio de 7 a 10 anos entre a contaminação e o desenvolvimento de imunossupressão e sintomas correlatos (LEVY, 1989). Observamos, portanto, que provavelmente, a maioria dos pacientes desconhece ou se distancia do momento real do provável de contato suspeito. Isto vulnerabiliza o valor desta variável no estudo da influência do tempo de contaminação sobre a evolução neurológica desse grupo de pacientes. Este achatamento do período de contaminação, talvez, seja a justificativa para a ausência de relações encontradas entre o tempo estimado de contaminação pelo HIV-1 e a evolução neurológica e neuropsicológica desses pacientes, divergindo dos resultados esperados, com base em outros estudos anteriores (PRICE & BREW, 1988).

Em relação à classificação clínica na fase de pré-tratamento, a despeito das rigorosas condições clínicas e laboratoriais usadas, houve predomínio dos indivíduos sintomáticos (65,9%; n=58) em relação aos assintomáticos (34,1%; n=30), provavelmente em decorrência dos intervalos de contagem do CD4+, situação de especial vulnerabilidade às complicações primárias e secundárias relacionadas à infecção pelo HIV-1. No entanto, em virtude desses mesmos critérios de admissão, predominaram os pacientes com sintomas menos graves (grupo B), com 56,9% (n=50), comparados aos de sintomatologia mais expressiva, grupo C (9%; n=8) (tabela-8). Isto devido ao fato de serem permitidos pacientes

sintomáticos, no entanto, em bom estado geral e fora do curso terapêutico de ataque para doenças oportunistas, sobretudo com comprometimento do sistema nervoso central ou periférico de maior expressão clínica. Estes parâmetros clínicos e laboratoriais de seleção da amostra têm grande implicação no contingente das anormalidades neurológicas encontradas, pois não refletem todo o período de evolução da infecção, mas sim, um período já avançado, onde um maior impacto destas anormalidades é usualmente observado, ainda que suprimidas as afecções mais sérias, nos critérios de inclusão (PRICE & BREW, 1988; PRICE, 1998). No tocante ao estágio de evolução da imunossupressão, encontramos um maior contingente de pacientes no grupo 3, ou seja, com contagem de células CD4+ abaixo de 200/mm³, como apresentado na tabela 8. Cabe a colocação que o intervalo de contagem de linfócitos CD4+, como critério de inclusão no estudo, estava entre 50 e 250 células/mm³. Desta forma, este se apresenta como um grupo selecionado, e estes foram os determinantes para a constituição deste tipo de amostra, o que converge também com o grande número de anormalidades encontradas nos exames clínicos desses pacientes, tanto no período anterior (tabela 9), quanto posterior à instituição das drogas antirretrovirais (quadro 9), ainda que de modo menos expressivo, no segundo momento. Quanto à influência da evolução clínica, espelhada pela classificação do CDC (1993), sobre a evolução neurológica e neuropsicológica desses pacientes, não encontramos diferenças entre os grupos, quando classificados em aids e não aids, nos instrumentos utilizados, durante o período de evolução pré-tratamento. Porém, a divisão entre sintomáticos e assintomáticos teve outro contexto. Tal diferença se reflete nas relações encontradas entre a presença de sintomas e piores desempenhos em vários testes como o teste de Fluência Verbal, o Dígitos-símbolo e o teste de Trilhas parte-A (quadro 4). A divisão dos grupos em assintomáticos e sintomáticos, no momento inicial do envolvimento no estudo, fornece-nos elementos clínicos relevantes em relação à evolução da doença de base. Diferentes das classificações anteriormente mencionadas, esta não leva em conta a contagem das células CD4+, podendo, desta forma, analisar-se exclusivamente do ponto de vista clínico. Pois se a contagem do CD4+ é um bom indicador da disfunção imune e, conseqüentemente, marcador de vulnerabilidade para as complicações clínicas sistêmicas, ainda que as alterações neurológicas virais primárias guardem correlação com a deficiência sistêmica do CD4+, sabemos que outros elementos podem ser de influência para a deterioração clínica

em relação ao SNC, em que a patogenia envolve fenômenos mais complexos de toxicidade celular mediada, em grande parte ainda desconhecidos, sendo menos dependentes do efeito citopático viral, principal mecanismo da patogenia sistêmica da infecção pelo HIV-1, ainda que não de modo exclusivo (BELL ET AL., 1996; QURESHI ET AL., 1998; SACKTOR ET AL., 2001; KAUL ET AL., 2001). Durante o período de tratamento antirretroviral, 8 pacientes (9,1%) apresentaram eventos clínicos não neurológicos relacionados à infecção pelo HIV-1, sendo que destes, apenas 5 casos (5,7%) mudaram o seu grupo de classificação, sendo os demais 3 casos (3,4%) pertencentes já ao grupo C, sem modificação de classificação em decorrência deste evento. O estudo do paralelo entre a evolução clínica e a evolução neurológica e neuropsicológica deste período apresentou como resultados de destaque, na divisão dos grupos em aids/não-aids, que o grupo com aids revelou melhor desempenho nos testes de Memória Lógica e Repetição de Dígitos Ordem Direta (tabela 47 e gráficos 8 e 9). Na divisão dos grupos em sem e com presença de sintomas relacionados ao HIV-1, observamos correlação positiva entre a maior presença de neuropatias periféricas no grupo sintomático e, nenhuma correlação com alterações do SNC, seja na esfera sensitivo-motora ou cognitiva (tabela 48 e gráfico-10). Isto demanda uma reflexão entre a congruência dos aspectos de evolução sistêmica e da infecção no SNC. Assim sendo, a presença de neuropatia se correlacionou progressivamente com a presença de sintomas e com sua crescente gravidade. Pois, as alterações do SNP se alinharam com as manifestações sistêmicas, de patogenia convergente, o que não acontece com as alterações de SNC, sabidamente de distinção patogênica, onde outros mecanismos que não apenas o efeito citopático estão envolvidos. Procedendo na verticalização desses resultados, analisamos os fatores componentes da classificação, ou seja, levando em conta o desenvolvimento de sintomas e o estágio de evolução da imunossupressão, como variáveis independentes. Reclassificamos os grupos, utilizando distintamente as letras e os números da classificação do CDC (1993). As primeiras refletem as manifestações clínicas, porém subdividindo os sintomas em ausentes (letra-A), leves (letra-B) e graves (letra-C), enquanto a segunda se dirige à contagem sérica dos linfócitos CD4+, sendo o número 2 para contagem de linfócitos CD4+ > 200 células/mm³ e 3 para contagem de linfócitos CD4+ < 200 células/mm³. Encontramos que as neuropatias continuaram significativamente mais persistentes nos grupos sintomáticos, e de modo progressivo, ou seja, quanto mais graves

os sintomas clínicos, mais prevalentes as neuropatias (tabela 48; gráfico 10 e quadro 13). Nenhuma outra correlação foi encontrada na avaliação deste tópico. No tocante à divisão pelos valores de CD4+, encontramos que os pacientes do grupo-3, com menores contagens de CD4+ tiveram melhores escores no teste de Memória Lógica e no teste de Repetição de Dígitos Ordem Direta (tabela 49 e quadro 12), fato que deve ter influenciado na correlação entre o melhor desempenho nesses testes dos pacientes com aids, e demonstrando que, como anteriormente descrito por alguns autores, o nível de imunossupressão guarda correlação com as alterações centrais, porém, de distinta e parcialmente compreendida forma (PRICE 1998; SACKTOR ET AL., 2001). Uma vez que os valores da contagem dos linfócitos CD4+, como variável contínua não estabeleceu relação com esses testes. O nivelamento de faixa de contagem dos linfócitos CD4+, como critério de inclusão, pode, no entanto, ter influenciado essa relação. Outro ponto de destaque nesta análise, são as diferenças das relações encontradas nos períodos pré e pós tratamento. A presença de sintomas, que foi um fator associado às piores performances cognitivas na avaliação inicial (quadro 4), passou a estabelecer correlações apenas com as alterações do SNP, e de maneira progressiva (tabela 48; gráfico 10 e quadro 13). A contagem dos linfócitos CD4+, dividida em intervalos, que não estabeleceu correlações na primeira análise, passa a tê-las com os desempenhos cognitivos, porém de modo inverso do esperado (QURESHI ET AL., 1998). Estes fatos remetem à reflexão sobre o paralelo entre a evolução sistêmica da infecção pelo HIV-1 e o seu comportamento biológico no SNC, antes e após o uso dos antirretrovirais. Houve uma importante modificação das relações entre essas evoluções. As afecções do SNP, após as drogas, passam a evoluir em sincronia com a evolução sistêmica, estando presentes as neuropatias no grupo com pior evolução clínica e laboratorial, pela sua relação também com as maiores contagens da carga viral plasmática do HIV-1 (tabela 50). No entanto, as alterações centrais parecem perder esta relação. Talvez pelo impacto dissociado destas drogas no plasma e no SNC, dependente ao mesmo tempo da sua menor concentração no último sítio, mas também da sua complexa patogenia, em que o contingente viral não estabelece correlação com o dano tecidual ou com as alterações clínicas (ROSEMBLUM, 1990; ADDLE-BIASSETTE ET AL., 1999). Essas drogas, sem dúvida, mudaram o comportamento da história natural da doença, no entanto, de modo parcializado e incompleto para as alterações do SNC, fato já relatado por vários autores no

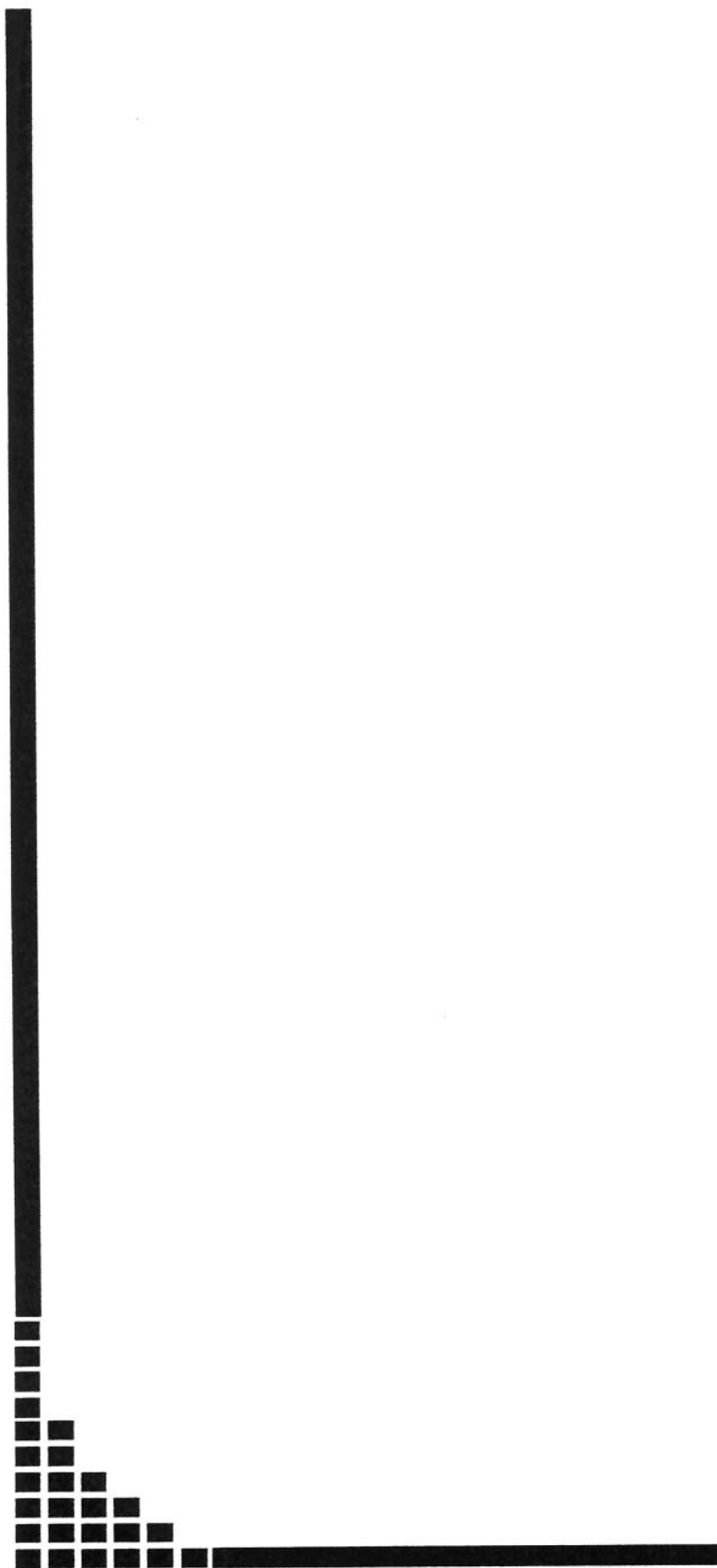
decorrer da epidemia, mormente após a segunda metade dos anos 90, após o advento das novas classes de antirretrovirais (MAJOR ET AL., 2000; SACKTOR, 2001).

Os exames laboratoriais de relevância, como a hemoglobina, hematócrito, leucócitos totais e plaquetas estiveram em média dentro dos limites da normalidade, na primeira avaliação, pois tinham intervalos fixados para admissão no estudo. Os exames específicos como a contagem de linfócitos CD4+, com intervalos controlados, o percentual dos mesmos, o percentual dos linfócitos CD8+, a relação entre eles e a carga viral plasmática do HIV-1, estiveram dentro das expectativas para esta fase de evolução da infecção pelo HIV-1, com média de linfócitos CD4+ inferior a 200 células/ mm³, alto percentual de CD8+ (60,3%), baixa relação entre os linfócitos CD4+ e CD8+ , com média de 0,3 e altas taxas de contagem do RNA-viral plasmático, com média de 56.959 cópias/mm³ (tabela 11) (LEVY, 1989). Estes são pacientes com grande possibilidade de presença ou desenvolvimento de anormalidades relacionadas ao HIV-1 primárias ou secundárias, em curto espaço de tempo e conseqüente possibilidade de percepção da interferência terapêutica, mudando o curso da história natural da doença. O estudo das relações de influência das variáveis laboratoriais sobre a evolução neurológica e neuropsicológica desse grupo de pacientes no período prévio aos tratamentos antirretrovirais, teve pouca expressão, provavelmente em virtude dos seus intervalos controlados para admissão (tabela 31 e quadro 5). Um dos mais importantes resultados positivos foi a relação positiva entre o maior percentual de CD8+ e a presença de neuropatias. Dado bastante interessante, uma vez que esta foi uma das variáveis não controladas e, sendo sabido que o CD8+ tem destaque na patogenia das neuropatias primárias ligadas ao HIV-1 (CORNBLATH ET AL, 1987). Outro resultado de difícil interpretação foi a associação significativa entre a presença de anormalidade neurológica não associada à infecção pelo HIV-1 e a menor contagem de plaquetas, entretanto, apesar de encontrar significância estatística, a média de contagem de plaquetas de ambos os grupos, com e sem anormalidade neurológica estavam dentro dos limites de normalidade. Dado surpreendente foi a correlação entre menor carga viral plasmática e a presença de anormalidades neurológicas (tabela 31 e quadro 5). A dosagem da carga viral plasmática e mesmo a dosagem da carga viral líquórica não são elementos de consenso como marcadores de alterações neurológicas virais primárias, sejam estas motoras ou cognitivas

(BREW ET AL., 1997; MCARTHUR ET AL., 1997; PRICE, 1998). Entretanto, encontramos uma correlação inversa entre as anormalidades neurológicas e dosagem plasmática quantitativa do HIV-1. Em aprofundamento da análise, contudo, foi comprovada a importância dos indivíduos com anormalidades não relacionadas à infecção pelo HIV-1, os quais tinham significativa menor carga viral, relação que não se estabeleceu entre os pacientes com anormalidades ligadas à infecção primária, sendo os primeiros responsáveis pelo ocorrido (quadro 6). Isto, de certa forma, caracteriza o conteúdo aleatório da associação, o que pode ocorrer quando um grande número de correlações são estudadas, reforçado pela falta de referências sobre a presença de alterações neurológicas prévias, sobretudo em variados sistemas, como um elemento de interferência sobre a história natural da evolução da infecção pelo HIV-1. Ainda nas análises da influência das variáveis laboratoriais sobre a evolução neurológica e neuropsicológica no período longitudinal, encontramos a presença da neuropatia relacionada com as maiores contagens de carga viral plasmática do HIV-1, tanto pelo análise utilizando o GEE, como pela análise utilizando a AUC, fato já anteriormente descrito nesta seção (tabela 50; 53 e gráfico 11). Outra correlação significativa encontrada foi entre as maiores contagens dos linfócitos CD4+ e uma melhor performance na cópia da figura complexa de Rey-Osterrieth (tabela 51 e diagrama 6). Este, o único teste aplicado a partir de T1, pode ter estado livre do referencial controle desta variável em T0. Fato que explicaria sua relação ímpar com esta variável, concordante com vários outros estudos anteriores (BELL ET AL., 1996; QURESHI ET AL., 1998). Esta associação relativiza os dados anteriores sobre as correlações inversas encontradas entre os intervalos de contagem dos linfócitos CD4+ e os testes de Memória Lógica e Repetição de Dígitos Ordem Direta. Outro dado importante, que enfraquece estas correlações, foi que a contagem dos linfócitos CD4+, como variável contínua, não estabeleceu as mesmas relações encontradas entre os seus intervalos menores ou maiores que 200 células/mm³. Em relação às escalas de ansiedade e depressão, na análise com a AUC, encontramos uma significativa maior presença da ansiedade, medida pelo HAD-A, com impacto no escore global do teste HAD-S, nos pacientes com baixos níveis de CD4+ e com maiores contagens de carga viral plasmática do HIV-1 (tabela 52). É necessário comentar que os pacientes durante todo o tempo tinham acesso aos valores dos seus exames e informações necessárias sobre a importância desses marcadores sobre a evolução

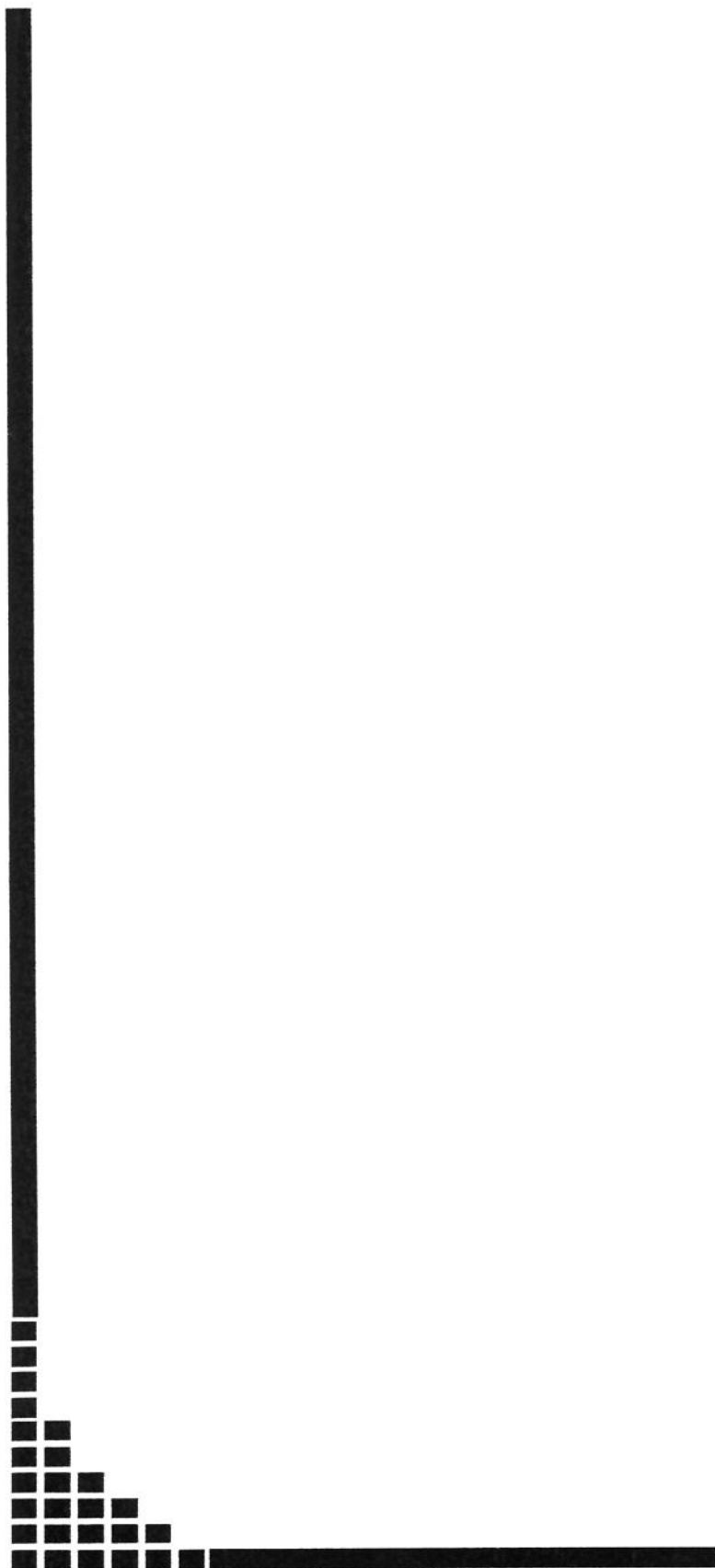
de sua doença, fator que talvez possa ter interferido nesta associação, atuando como fatores corroboradores desses transtornos (BROWN ET AL., 1992).

A grande distinção do período de seguimento longitudinal para o período de evolução natural, está centrada no uso dos tratamentos antirretrovirais. A primeira análise realizada para determinar a sua influência sobre a evolução neurológica e neuropsicológica desse grupo de pacientes, utilizando a ANOVA, dividiu os três grupos, determinando a variável independente, ou grupo de medicamento, como variável fixa. Encontramos, aqui, como já reportado nas análises anteriores pelo GEE e AUC, uma evolução progressiva dos escores no tempo, porém de modo independente de algum esquema antirretroviral (tabela 54). Porém, em virtude das interferências referidas na metodologia sobre as alterações ocorridas no modelo do estudo através do tempo, novamente analisamos, usando a AUC, baseados no tempo de uso de cada esquema antirretroviral. Nesta análise, contemplamos a primeira fase do período cego, a segunda fase, com o acréscimo de 3TC, e a terceira fase, esta já em regime aberto, com a uniformização dos esquemas em AZT+3TC+IDV. Encontramos, então, uma forte influência de melhor desempenho no teste de Memória Lógica, nos grupos que fizeram uso do AZT, quando comparados aos grupos que prescindiram desta medicação em seu esquema terapêutico, reforçado pelo destacado poder discriminatório deste teste na bateria de avaliação neuropsicológica (tabela 55 e diagramas 7 a 10). Estes dados apontam que o AZT, a primeira droga introduzida em nosso arsenal terapêutico, continua tendo destaque como fator protetor para o declínio cognitivo dos pacientes com infecção pelo HIV-1 (PORTEGIES ET AL., 1989; BELL ET AL., 1996), mesmo após o advento de outras drogas de maior potência sistêmica, como os inibidores de protease, porém de duvidoso efeito protetor sobre as alterações primárias do HIV-1 no SNC e, com notório dissociado impacto de ação neste local e sistêmico (DORE ET AL., 1999; MAJOR ET AL., 2000; SACKTOR ET AL., 2001). Nenhuma outra relação de destaque entre as avaliações de monitorização da evolução neurológica e neuropsicológica sofreram significativas influências na sua evolução, através do tempo, atribuíveis a algum dos diferentes esquemas terapêuticos. No entanto, ocorreu uma importante mudança no comportamento dos fatores associados à evolução neurológica e neuropsicológica do nosso grupo de pacientes, nos períodos pré e pós-tratamento, o que destaca a necessidade de outros modelos de estudo que desatem este complexo nó.



6. CONCLUSÕES

1. Houve correlação entre a presença de sintomas clínicos ligados à infecção pelo HIV-1 e alterações cognitivas, no período pré-terapêutico.
2. O consumo diário do álcool esteve associado às alterações cognitivas, no período pré-terapêutico.
3. A presença de neuropatia periférica esteve associada aos maiores percentuais de linfócitos CD8+, no período pré-terapêutico.
4. No período de seguimento em uso de antirretrovirais, os pacientes com intervalo de contagem dos linfócitos CD4+ inferior a 200 células/mm³ tiveram melhor evolução cognitiva.
5. As maiores contagem dos linfócitos CD4+ como variável contínua correlacionaram-se com melhores desempenhos no teste de cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth.
6. A atividade laborativa se associou com melhor evolução cognitiva, no período de tratamento antirretroviral.
7. Houve associação entre o uso do AZT e melhor evolução no teste de Memória Lógica.
8. A síndrome piramidal foi mais prevalente no grupo com contágio pelo uso de drogas ao longo da evolução.
9. Houve correlação entre sintomas clínicos ligados à infecção pelo HIV-1 e presença de neuropatia, no período de tratamento antirretroviral.
10. Houve correlação entre presença de neuropatia e maiores contagens de carga viral plasmática do HIV-1, no período de tratamento antirretroviral.
11. Houve dissociação entre os padrões evolutivos e os fatores determinantes das alterações do SNC e do SNP, nos períodos prévio e posterior à introdução dos antirretrovirais.



7. SUMMARY

Neurological disorders in HIV-1 patients have been the object of study for many clinicians since the beginning of the epidemics in the 80's. These complications can be early manifested coinciding with seroconversion or later on the course of the disease. The symptoms are polymorphic and vary in severity for different patients. It is worthwhile mentioning that these complications are very frequent, affecting survival rates and overall quality of life.

Dementia associated with the human immunodeficiency virus is a form of a subcortical dementia, characterized by cognitive, behavioral, and/or motor decline over weeks to months in HIV-1 infected people. However, there is still a limited knowledge concerning to the pathophysiology of this condition and predictive factors associated with an increased risk for the subsequent HIV-1 dementia development as well as in vacuolar myelopathy. HIV-1 specific treatment approach is controversial. AZT was the first antiretroviral drug applied. Studies conducted by different authors have proved its efficacy in preventing neuropsychological decline, and for this reason it is the most diffusely used drug for neurological disturbances treatment. There have been controversial data about other anti-retroviral drugs, particularly on the new promising drugs such as protease inhibitors, but some authors fail to associate the highly active antiretroviral therapy – HAART with a decline in HIV-1 incidence.

This study aims a prospective investigation of the neurological, neuropsychological and psychopathological aspects of HIV-1 patients treated with different antiretroviral therapies and deals with the identification of socio-demographic, clinical, laboratorial, virological and immunological variables associated with neurological and neuropsychological evolution in HIV-positive subjects.

Patients (n=88) were all antiretroviral therapy-naïve, HIV-1 seropositive, either male or female patients, at least 18 years old with a pre-study CD4 cell count of 50-250 cells/mm³, and free of previous neurological disorders. Information on, age, gender, risk group, instruction, neurological and psychiatric history composed the questionnaire in the first evaluation. A clinical, laboratorial, neurological, psychopathological and a neuropsychological assessment including mini-mental state examination, verbal fluency, digit-symbol, logical memory test, numerical span from Wechsler Memory test,

Rey-Osterrieth complex figure, the hospitalar anxiety and depression scale and a screening test for alcohol abuse and dependence (CAGE) were applied each six months, during 3 years.

Data were analysed using descriptive and analytical methods. Groups comparisons were done with Student's t test and Chi-square, Mann-Whitney non parametric test, Spearman correlation coefficient, Generalized Estimating Equations, ANOVA and Area Under Curve, when appropriated to study patients neurological and neuropsychological evolution before and after different antiretroviral therapies – (AZT;IDV;AZT+IDV).

On the results, the group of 88 patients were distributed by gender in 31,8% female and 68,2% male. The average age was 33 years old, from 18 to 67 years old. Analysis before treatment: Patients with previous HIV-related symptoms had a significant worse performance in neuropsychological tests. Neuropathy was directly related to CD8+ count. Alcohol use was associated with a worse neuropsychological performance. After treatment: AZT use was associated with a better performance in logical memory test. Rey complex figure performances were directly related to CD4+ count. Patients in professional activity had a significant better performance in neuropsychological tests during the time of this study. Neuropathy was directly related to HIV-1 viral load and HIV-1 related symptoms. Pyramidal syndrome was more prevalent in IVDU. Distinct related factors had influence on central and peripheral nervous system evolution before and after antiretroviral therapy.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARLI, J. A. - Epilepsy and the immune system. **Arch. Neurol.**, **57**: 1689-1692, 2000.
- ABIKOFF, H.; ALVIR, J.; HONG, G.; SUKOFF, R.; ORAZIO, J.; SOLOMON, S.; SARAVAY, S.- Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale. Age and education norms and alternate-form reliability os two scoring systems. **Journal of Clin. and Experimental Neuropsychology**, **9**: 435-448, 1987.
- ADAMSOM, D.C; WILDEMAN, B.; SASKI, M.; GLASS, J.D.; MCARTHUR, J.C.; CHRISTOV, V.I.; DAWSON, T.M.; DAWSON, V.L -. Immunologic NO synthase elevation in severe AIDS dementia and induction for HIV-1 gp41. **Science**, **274**: 1917-1921, 1996.
- ADLE-BIASSETTE, H.; CHRÉTIEN, F.; WINGERTSMANN, L.; HÉRY, C.; EREAU, T.; SCARAVILLI, F.; TARDIEU, M.; GRAY, F.- Neuronal apoptosis does not correlate with dementia in HIV-1 infection but is related to microglial activation and axonal damage. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, **25**: 123-133, 1999.
- AKSAMIT, A. J. - Nonradioactive in situ hybridisation in progressive multifocal leukoencephalopathy. **Mayo Clin. Proc.**, **68**: 899-910, 1993.
- ALEKOUMBIDES, A.; CHARTER, R.A.; ADKINS, T.G.; SEACAT, G.F.- The diagnosis of brain damage by the WAIS, WMS, and Reitan Battery utilizing standardized scores corrected for age and education. **International Journal of Clinical Neuropsychology**, **9**: 11-28, 1987.
- AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE - Human immunodeficiency virus - HIV infection and the nervous system. **Neurology**, **39**: 119-122, 1989.
- AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. - Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, **50**: 21-26, 1996.

- ANTINORI, A.; DE LUCA, A.; AMMASSARI, A.; CINGOLANI, A.; MURRI, R.; COLOSIMO, G.; ROSELLI, R.; SCERRATI, M.; TAMBURRINI, E. - Failure of cytarabine and increased JC virus-DNA burden in the cerebrospinal fluid of patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. **AIDS**, **8**: 1022-1024, 1994.
- ANTINORI, A.; AMMASSARI, A.; DE LUCA, A.; CINGOLANI, A.; MURRI, R.; SCOPPETTUOLO, G.; FORTINI, M.; TARTIGLIONE, T.; LAROCCA, L. M.; ZANNONI, G.; CATTANI, P.; GRILLO, R.; ROSELLI, R.; IACOANGELI, M.; SCERRATI, M.; ORTONA, L. - Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions : a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. **Neurology**, **48**: 687-694, 1997.
- ANTHONY, J.C.; LERESCHE, L.; NIAZ, U. - Limits of the Mini-Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. **Psychological Medicine**, **12**: 397-408, 1982.
- APPLEMAN, M.; MARSHALL, D.; BREY, R.; HOUK, R.; BEATTY, D. C.; WINN, R. E.; MELCHER, G. P.; WISE, M. G.; SUMAYA, C. V.; BOSWELL, R. N. - Cerebrospinal fluid abnormalities in patients without AIDS who are seropositive for the human immunodeficiency virus. **J. Infect. Dis.**, **158**: 193-199, 1988.
- ARAÚJO, A.Q.C.; PRUFER, A.Q.C.; NOVIS, S.A.P.- A Neuropatia do Vírus da Imunodeficiência Humana. **Arch. Neuropsiquiatr.**, **54**: 335-354, 1996.
- ARMY INDIVIDUAL TEST BATTERY. **Manual of Directions and Scoring**. Washington, D.C.; War Department. Adjutant General's Office. 1994.
- ASBURY, A.K.; THOMAS, P. K. - Peripheral neuropathies in human immunodeficiency virus type I infection. In falta autor **Peripheral nerve disorders 2**. Oxford, Butterworth Heinemann, 1995.

- ASENSIO, V.C.; CAMPBELL, I.L. – Chemokines in the CNS: plurifunctional mediators in diverse states. **Trends. Neurosci.**, **22**: 504-512, 1999.
- BACELLAR, H.; MUÑOZ, A.; MILLER, E. N.; COHEN, B. A.; BESLEY, D.; SELNES, O. A.; BECKER, J. T.; McARTHUR, J. C. - Temporal trends in the incidence of HIV-1 related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. **Neurology**, **44**: 1892-1900, 1994.
- BAGASRA, O.; LAVI, E.; BOBROSKI, L.; KHALILI, K.; PESTANER, J. P.; TAWADROS, R.; POMERANTZ, R. J. - Cellular reservoirs of HIV-1 in the central nervous system of infected individuals: identification by the combination of in situ polymerase chain reaction and immunohistochemistry. **AIDS**, **10**: 573-585, 1996.
- BAILEY, R. O.; BALTCH, A. L.; VENKATESH, R.; SINGH, J. K.; BISHOP, M. B. Sensory motor neuropathy associated with AIDS. **Neurology**, **38**: 886, 1988.
- BALASUBRAMANIAM, V.; KANAKA, T. S.; RAMAMURTHI, B. - Cerebral cysticercosis in India. **Int. Surg.**, **56**: 182, 1971.
- BARRÉ-SINOUSSE, F.; NUGEYRE, M.; DAUGUET, C. - Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. **Science**, **220**: 868-871, 1983.
- BARROGA, C. F.; ELLIS, R.; NELSON, J.; HEATON, R. K.; ATKINSON, J. H.; McCUTCHAN, J. Á.; SPECTOR, S. A. - HIV-1 neurocognitive disorders and chemokine receptors. **AIDS**, **11**: 1651-1664, 1997.
- BAUMGARTNER JE, RACHLIN J R, BECHSTEAD J H. -Primary central nervous system lymphomas natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. **J. Neurosurg.**, **73**: 206-211, 1990.
- BELL, J. E.; DONALDSON, Y. K.; LOWRIE, S.; McKENZIE, C. A.; ELTON, R. A.; CHISWICK, A.; BRETTLE, R. P.; IRONSIDE, J. W.; SIMMONDS, P. - Influence of risk group and zidovudine therapy on the development of HIV encephalitis and cognitive impairment in AIDS patients. **AIDS**, **10**: 493-499, 1996.

- BEN YOUNÈS-CHENNOUFI, A.; SAID, G.; EISEN, H.; DURAND, A.; HONTEBEYRIE-JOSKOWICZ, M. Cellular immunity to *trypanosoma cruzi* is mediated by helper T cells (CD4+). **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, **82**: 84-89, 1988.
- BERENGUER, J.; MORENO, S.; LAGUNA, F.; VICENTE, T.; ADRADOS, M.; ORTEGA, A.; GONZÁLEZ-LALLOS, J.; BOUZA, E. - Tuberculous meningitis in patients with the human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, **326**: 668-672, 1992.
- BERGER, J. R.; SHEREMATA, M. D.; RESNICK, M. D.; ATHERTON, S.; FLETCHER, M. A.; NOREMBERG, M. - Multiple-sclerosis-like illness occurring with human immunodeficiency virus infection. **Neurology**, **38**: 1060-1064, 1988.
- BERGER, J. R.; LEVY, R.M. - The human immunodeficiency virus type-1: the virus and its role in neurologic disease. **Semin. Neurol.**, **12**: 1-9, 1992.
- BERGER, J. R.; TORNATORE, C.; MAJOR, E. O.; BRUCE, J.; SHAPSHAK, P.; YOSHIOKA, M.; HOUFF, S.; SHEREMATA, W.; HORTON, G. F.; LANDY, H. - Relapsing and remitting human immunodeficiency virus-associated leukoencephalopathy. **Ann. Neurol.**, **31**: 34-38, 1992.
- BERGER, J. R.; WASKIN, H.; PALL, L.; HENSLEY, G.; LHMEDIAN, I.; POST, M. J. - Syphilitic cerebral gumma with HIV infection. **Neurology**, **42**: 1282-1287, 1992.
- BERGER, J. R.; LEVY, R. M. - Complicações neurológicas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. **Clin. Med. Norte Am.**, **1**: 1-26, 1993.
- BERGER, J. R.; LEVY, R. M. - **AIDS and the nervous system**. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
- BERRY, I.; GAILLARD, J. F.; GUO, Z.; CORDOLIANI, Y. S.; MASSIP, P.; MANELFE, C.; DANET, B. - Cerebral lesions in AIDS. What can be expected from scintigraphy? Cerebral tomographic scintigraphy using thallium-201: a contribution to the differential diagnosis of lymphomas and infectious lesions. **J. Neuroradiol.**, **22**: 218-228, 1995.

- BERTOLUCCI, P.H.F.; BRUCKI, S.MD.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. -O Mini-Exame do Estado Mental – Impacto da Escolaridade. **Arq. Neuropsiquiatr.** **52:** (1): 1-7, 1994.
- BLICK, G.; WHITESIDE, M.; GRIEGOR, P.; GRIEGOR, P.; HOPKINS, U.; GARTON, T.; LAGRAVINESE, L. - Successful resolution of progressive multifocal leukoencephalopathy after combination therapy with cidofovir and cytosine arabinoside. **Clin. Infect. Dis.**, **26:** 191-192, 1998.
- BONFOCO, E.; KRAINIC, D.; ANKARCRONA, M.; NICOTERA, P.; LIPTON, S.A. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, **92:** 7162- 7166, 1995.
- BORNSTEIN, R.A.; PACE, P.; ROSENBERGER, P.; NASALLAH, H.; PARA, M.F.; WHITACRE, C.C.; WHITACRE, C.C.; FASS, R.J. – Depression and Neuropsychological performance in symptomatic and asymptomatic HIV infection. **AIDS**, **7:** 519 – 524, 1993.
- BOTEGA, N.J.; BIO, M.R.; ZOMIGNANI, M.A. – Transtornos de humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev. Saúde Pública**, **29:** 355-363, 1995.
- BRADLEY, W.; VERMA, A. - Painful vasculitic neuropathy in HIV-1 infection: Relief of pain with prednisone therapy. **Neurology**, **47:** 1446-1451, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Bol. Epidemiol. - AIDS**. Dez. 1996.
- BREW, B. J.; BHALLA, R. B.; PAUL, M.; GALLARDO, H.; McARTHUR, J. C.; SCHUWARTZ, M. K.; PRICE, R. W. - Cerebrospinal fluid neopterin in human immunodeficiency virus type 1 infection. **Ann. Neurol.**, **28:** 556-560, 1990.

- BREW, B. J.; BHALLA, R. B.; PAUL, M.; SIDTIS, J. J.; KEILP, J. J.; SADLER, A. E.; GALLARDO, H.; MCARTHUR, J. C.; SCHUWARTZ, M. K.; PRICE, R. W. - Cerebrospinal fluid α 2-microglobulin in patients with AIDS dementia complex: an expanded series including response zidovudine treatment. **AIDS**, **6**: 461-465, 1992.
- BREW, B.J.; MILLER, J. - Human immunodeficiency virus-related headache. **Neurology**, **43**: 1098-1100, 1993.
- BREW, B. J.; PAUL, M. O.; NAKAJIMA, G.; KHAN, A.; GALLARDO, H.; PRICE, R. W. - Cerebrospinal fluid HIV-1 p24 antigen and culture: sensitivity and specificity for AIDS-demencia complex. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **57**: 784-789, 1994.
- BREW, B. J.; DUNBAR, N.; PEMBERTON, L.; KALDOR, J. - Predictive markers of AIDS dementia complex: CD4 cell count and cerebrospinal fluid concentrations of α 2-microglobulin and neopterin. **J. Infect. Dis.**, **174**: 294-298, 1996.
- BREW, B.; PEMBERTON, L.; CUNNINGHAM, P.; LAW, M. G. - Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlax with AIDS demencia stage. **J. Infect. Dis.**, **175**: 963-966, 1997.
- BREW, B.; TINDALL, B. - Neurological manifestations of primary human immunodeficiency virus-1 infection. In: BERGER, J.; LEVY, R. ed. - **AIDS and the nervous system**. 2nd ed. Philadelphia, Lippicott-Raven, 1997. p. 517-526.
- BRINK, N. S.; MILLER, R. F. - Clinical presentation, diagnosis and therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy. **J. Infect.**, **32**: 97-102, 1996.
- BRINKMANN, R.; SCHWINN, A.; NARAYAN, O.; ZINK, C.; KRETH, H. W.; ROGGENDORF, W.; DÖRRIES, R.; SCHWENDER, S.; IMRICH, H.; TER MEULEN, V. - Human immunodeficiency virus infection in microglia: correlation between cells infected in the brain and cells cultured from infectious brain tissue. **Ann. Neurol.**, **31(4)**: 361-365, 1992.

- BRITTON, C.B.; MARQUARDT, M.D.; KOPPEL, B. Neurological complications of the gay immunosuppressed syndrome: clinical and pathological features. **Ann. Neurol.**, **12**: 80, 1982.
- BRODT, H. R.; KAMPS, B. S.; GUTE, P.; KNUPP, B.; STASZEWSKI, S.; HELM, E. B. - Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. **AIDS**, **11**: 1731-1738, 1997.
- BROSGART, C.; ROBERTS, T.; SAFRIN, S.; MARRA, C. M.; COLSON, N.; JAFFE, H. S. - 1-5. Cidofovir therapy for progressive multifocal leukoencefalopathy in two AIDS patients. **ICAAC**, 1997. **17-I Poster session**.
- BROUWERS, P.; BELMAN, A. L.; EPSTEIN, L. - Central nervous system involvement: manifestations, evaluation, and pathogenesis. In: PIZZO, P. A.; WILFERT, C. M. - **Pediatric AIDS**. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.
- BROWN, M. M.; THOMPSON, A.; GOH, B. T.; FORSTER, G. E.; SWASH, M. - Bell's palsy and HIV infection. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **51**: 425, 1988.
- BROWN, G.R.; RUNDELL, J.R.; MCMANIS, S.E. - Prevalence of psychiatric disorders in early stage of HIV infection. **Psychosom. Med.** **54**: 588-601, 1992.
- BUDD, S.L.; TENNETI, L.; LISHNAK, T.; LIPTON, S.A. - Mitochondrial and extramitochondrial apoptotic signaling pathways in cerebrocortical neurons. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, **97**: 6161- 6166, 2000.
- BUDKA, H. - Human immunodeficiency virus (HIV) envelope and core proteins in CNS tissues of patients with acquired immune deficiency syndrome - AIDS. **Acta Neuropathol.**, **79**: 611-619, 1990.
- BUDKA, H. - Cerebral pathology in AIDS: a new nomenclature and pathogenetic concepts. **Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.**, **5**: 917-923, 1992.
- BURSTAIN, J.M.; GRIMPEL, E.; LUKEHART, S.A. Sensitive detection of *Treponema pallidum* by using the polymerase chain reaction. **J. Clin. Microbiol.** **29**: 62-68, 1991.

- CARNE, C. A.; TEDDER, R. S.; SMITH, A.; SUTHERLAND, S.; ELKINGTON, S. G.; DALY, H. M.; PRESTON, F. E.; CRASKE, J. - Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV III. **Lancet**, **2**: 1206-1208, 1985.
- CASTILHO, E.A.; E CHEQUER, P.- **A epidemia de AIDS no Brasil**: situações e tendências. Simpósio satélite. Ministério da Saúde, 9-11, 1987.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. **MMWR**, **42**: 1-8, 1992.
- CHARIOT, P.; BENBRIK, E.; SCHAEFFER, A.; GHERARDI, (FALTA NOME). Tubular aggregates and partial cytochrome c oxidase deficiency in skeletal muscle of patients with AIDS treated with zidovudine. **Acta Neuropathol.**, **85**: 431-436, 1993.
- CHARIOT, P.; MONNET, I.; GHERARDI, R. - Cytochrome c oxidase reaction improves histopathological assessment of zidovudine myopathy. **Ann. Neurol.**, **34**: 562-565, 1994.
- CHENG-MAYER, C.; SHIODA, T.; LEVY, J. A. - Small regions of the env and tat genes control cellular tropism, cytopathology, and replicative properties of HIV-1. In: ROSSI G. B. et al. **Science challenging AIDS**. Basel, S. Karger, 1992. p. 188-195.
- CHEVALIER, X.; AMOURA, Z.;VIARD, J. P.; SOUISSI, B.; SOBEL, A.; GHERARDI, R. - Muscle lymphoma in patients with AIDS: a diagnostic problem with pyomyositis. **Arthritis Rheum.**, **36**: 426-427, 1993.
- CHIMOWITZ, M. I.; AUDET, A. J.; HALLET, A.; KELLY, J. J. - HIV-associated CIDP. **Muscle Nerve**, **12**: 695, 1989.
- CHIULLI, S.J.; YEO, R.A.; HAALAND, K.Y.; GARRY, P.J. - Complex figure copy and recall in the elderly. **Paper presented to the International Neuropsychological Society**, Vancouver, 1989.

- CHONG, W. K.; SWEENEY, B.; WILKINSON, I. D.; PALEY, M.; HALL-CRAGGS, M. A.; KENDALL, B. E.; SHEPARD, J. K.; BEECHAM, M.; MILLER, R. F.; WELLER, I. V. D.; NEWMAN, S. P.; HARRISON, M. J. G. - Proton Spectroscopy of the brain in HIV infection: correlation with clinical, immunologic, and MR imaging findings. **Radiology**, **188**: 119-124, 1993.
- CHUCK, S. L.; SANDE, M. A. - Infections with *cryptococcus neoformans* in acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, **321**: 794-799, 1989.
- CINQUE, P.; VAGO, L.; CERESA, D.; MAININI, F.; TERRENI, M. R.; VAGANI, A.; TORRI, W.; BOSSOLASCO, S.; LAZZARIN, A. - Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis. **AIDS**, **12**: 389-394, 1998.
- CLIFFORD, D.B. - Human immunodeficiency virus-associated dementia. **Arch. Neurol.**, **57**: 321-324, 2000.
- Clinical confirmation of the American Academy of Neurology algorithm for HIV-1-associated cognitive/motor disorder. The Dana Consortium on therapy for HIV dementia and related cognitive disorders. **Neurology**, **47**: 1247-1253, 1996.
- CLINTON WHITE JR., A.; DAKIK, H.; DIAZ, P. - Asymptomatic neurocysticercosis in a patient with AIDS and cryptococcal meningitis. **Am. J. Med.**, **99**: 101-102, 1995.
- CONCHA, M.; SELNES, A.; VLAHOV, D.; NANCE-SPROSON; UPDIKE, M.; ROYYAL, W.; PALENICEK, J.; MCARTHUR, J. - Comparison of Neuropsychological Performance between AIDS - Free injecting Drug Users and Homosexual Men. **Neuroepidemiology**, **16**: 78-85, 1997.
- COMBADIÈRE, C. ET AL.- Identification CX3CR1. A chemotactic receptor for the human CX3C chemokine fractalkine and a fusion coreceptor for HIV-1. **J. Biol. Chem.**, **273**: 23799-23804, 1998.
- CONNOLLY, S.; MANJI, H.; McALLISTER, R. H.; FELL, M.; LOVEDAY, C.; KIRKIS, C.; HERNS, M.; SWEENEY, B.; SARTAWI, O.; DURRANCE, P.; GRIFFIN, G. B.; BOLAND, M.; FOWLER, C. J.; NEWMAN, P.; WELLER, I. V. D.; HARRISON, M. J. G. - Long-latency event-related potentials in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection. **Ann. Neurol.**, **35**: 189-196, 1994.

- CONNOLLY, S.; MANJI, H.; McALLISTER, R. H.; GRIFFIN, G. B.; LOVEDAY, C.; KIRKIS, C.; SWEENEY, B.; SARTAWI, O.; DURRANCE, P.; FELL, M.; BOLAND, M.; FOWLER, C. J.; NEWMAN, S. P.; WELLER, I. V. D.; HARRISON, M. J. G. - Neurophysiological assessment of peripheral nerve and spinal cord function in asymptomatic HIV-1 infection: results from the UCMSM/Medical Research Council neurology cohort. **J. Neurol.**, **242**: 406-414, 1995.
- CONOVER, W.J.- **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons. 1971
- CORBOY, J. R.; BUZY, J. M.; ZINK, M. C.; CLEMENTS, J. E. - Expression directed from HIV long terminal repeats in the central nervous system of transgenic mice. **Science**, **258**: 1804-1808 1992.
- CORNBLATH, D.R.; McARTHUR, J. C.; GRIFFIN, J.W. - The spectrum of peripheral neuropathies in HTLV III infection. **Muscle Nerve**, **9**: S76, 1986.
- CORNBLATH, D. R.; McARTHUR, J. C.; KENNEDY, G. E.; WITTE, A. S.; GRIFFIN, J. W. - Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-lymphocytic virus type III infection. **Ann. Neurol.**, **21**: 32-40, 1987.
- CORNBLATH, D. R.; McARTHUR, J. C.; PARRY, G. J. G.; GRIFFIN, J. W. - Peripheral neuropathies in human immunodeficiency virus infection. In: DYCK, P. J.; THOMAS, P. K.; GRIFFIN, J. W. et al. - **Peripheral neuropathies**. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.
- CRAIK, F.I.M. - Changes in memory with normal aging: A functional view. **Advances in neurology : alzheimer's disease**, **51**. New York: Raven Press, 1990.
- CROCKETT, D.; TALLMAN, K.; HURWITZ, T.; KOZAK, J. - Neuropsychological performance in psychiatric patients with or without documented brain dysfunction. **International Journal of Neuroscience**, **41**: 71-79, 1988.
- CUNNINGHAM, P.H.; SMITH, D.G.; SARCHELL, C.; COOPER, D.A.; BREW, B.- Evidence for independent development of resistance to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors the cerebrospinal fluid. **AIDS**, **14**: 1949-1954, 2000.

- DALAKAS, M. C.; PEZESHKPOUR, G. H. - Neuromuscular complications of AIDS. **Muscle Nerve**, 9: 92, 1986.
- DALAKAS, M. C.; PEZESHKPOUR, G. H.; FLAHERTY, M. - Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. **N. Engl. J. Med.**, 317: 1602, 1987.
- DALAKAS, M. C. - Inflammatory myopathies. **Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.**, 3: 689, 1990.
- DALAKAS, M. C.; PEZESHKPOUR, G. H. - Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. **Ann. Neurol.**, 235: 38, 1998.
- DALAKAS, M. C. - Retrovirus-related muscle diseases. In: ENGEL, A. G.; FRANZINI-ARMSTRONG, C. - **Myology**. New York, McGraw-Hill, 1994.
- DALAKAS, M. C.; LEON-MONZON, M. E.; BERNARDINI, I.; GAHL, W. A.; JAY, C. A. - Zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage. **Ann. Neurol.**, 35: 482-487, 1994.
- D'AMATI, G.; LEWIS, W. - Zidovudine causes early increases in mitochondrial ribonucleic acid abundance and induces ultrastructural changes in cultured mouse muscle cells. **Lab. Invest.**, 71(6): 879-884, 1994.
- DEJONG'S.; HAERER, A.F.- **The Neurological Examination**. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Pennsylvania , 1992.
- DE LA MONTE, S.M.; GABUZDA, D.H.; HO, D.D.BROW, R.H.; HEDLEY-WHITE, E.T.; SCHOOLEY, R.T.; HIRSCH, M.S.; BRANK, A.K. Peripheral neuropathy in the acquired imunodeficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, 23: 485-492, 1988.
- DELANEY, R.C.; PREVEY, M.L.; CRAMER, L.; MATTSON, R.H. - Test retest comparability and control subject data for PASAT, Rey- AVLT, and Rey- Osterreith/ Yaylor figures. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, 10: 44, 1988.

- DENNING, D. W.; ANDERSON, J.; RUDGE, P.; SMITH, H. - Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. **BMJ**, **294**: 143-4, 1987.
- DENNING, D. W.; ARMSTRONG, R. W.; LEWIS, B. H.; STEVENS, D. A. - Elevated cerebrospinal fluid pressures in patients with cryptococcal meningitis and acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.**, **91**: 267-272, 1991.
- DESMET, P.; KAYEMBE, K. D.; DE VROEY, C. - The value of cryptococcal serum antigen screening among HIV-1/AIDS patients in Kinshasa, Zaire. **AIDS**, **3**: 77-78, 1989.
- DINA, T. S. - Primary central nervous system lymphoma versus toxoplasmosis in AIDS. **Radiology**, **179**: 823-828, 1991.
- DORFMANN, H. - Encyclopedie Medico-Chirurgicale. Editions Techniques, Paris, France.
- DOMINGO, P.; GUARDIOLA, J. M.; IRANZO, A.; MARGALL, N. - Remission of progressive multifocal leucoencephalopathy after antiretroviral therapy. **Lancet**, **349**: 1554-1555, 1997.
- DORE, G.J.; HOY, J.F.; MALLAL, S.A.; LI, Y.; MIJCH, A.M.; FRENCH, M.A.; COOPER, D.A.; KALDOR, J.M.- Trends in incidence of AIDS illnesses in Australia from 1983 to 1994: the Australian AIDS cohort. **J. Acquir. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, **16**: 39-43, 1997.
- DORE, G. J.; CORRELL, P. K.; LI, Y.; KALDOR, J. M.; COOPER, D. A.; BREW, B. J. - Change to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, **13**: 1249-1253, 1999,
- DÖRRIES, K.; ARENDT, G.; EGGERS, C.; ROGGENDORF, W.; DÖRRIES, R. - Nucleic acid detection as a diagnostic tool in polyoma virus JC induced progressive multifocal leucoencephalopathy. **J. Med. Virol.**, **54**: 196-203, 1998.

- DUBINSKY, R. M.; DALAKAS, M.; YARCHOAN, R.; BRODER, S. - Follow-up of neuropathy from 2'3'-dideoxycytidine. **Lancet**, **1**: 832, 1988.
- DYCK, P. J.; BENSTEAD, T. J.; CONN, D. L.; STEVENS, J. C.; WINDEBANK, A. J.; LOW, P. A. - Nonsystemic vasculitic neuropathy. **Brain**, **110**: 843, 1987.
- ELDER, G.; DALAKAS, M.; PEZESHKPOUR, G.; SEVER, J. - Ataxic neuropathy due to ganglioneuritis after probable acute human immunodeficiency virus infection. **Lancet**, **2**: 1275-6, 1986.
- ELLIOT, B.; AROMIN, I.; GOLD, R.; FLANIGAN, T.; MILENO, M. - 2-5 year remission of AIDS- associated progressive multifocal leukoencephalopathy with combined antiretroviral therapy. **Lancet**, **349**: 850, 1997.
- ELLIS, R.J.; DEUTSCH, R.; HEATON, R.K.; MARCOTTE, T.D.; MCCUTCHAN, J.A.; NELSON, J.A.; ABRAMSON, I.; THAL, L.J.; ATKINSON, J.H.; WALLACE, M.R.; GRANT, I. - Neurocognitive impairment is na independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. **Arch. Neurol.**, **54**: 416-424, 1997.
- ELOVAARA I, IIVANAINEN M, VALLE S. CSF protein and cellular profiles in various stages of HIV infection related to neurological manifestations. **J. Neurol. Sci.**, **78**: 331-342, 1987.
- EMA, J.; CRESPO, M. J.; VALLS, V.; DE SALAMANCA, E. - Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid : a useful test for meningeal tuberculosis, even in patients with AIDS. **J. Infect. Dis.**, **158**(4): 896, 1988.
- ENGEL, A. G.; EMOLIE SMITH, A. M. - Inflammatory myopathies. **Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.**, **2**: 695, 1989.
- ENGSTROM, J. W.; LOWENSTEIN, D. H.; BREDESEN, D. E. - Cerebral infarctions and transient neurological deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.**, **86**: 528-532, 1989.

- ENTING, R.H.; HOETELMANS, R.M.; LANGE, J.M.; BURGER, D.M.; BEIJNEN, J.H.; PORTEGIES, P. – Antiretroviral drugs and the central nervous system. **AIDS**, **12**: 1941-1955, 1998.
- EPSTEIN, S. A.; GENDELMAN, H. E. - Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms. **Ann. Neurol.**, **33**: 429-436, 1993.
- EPSTEIN, L.G. - HIV infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms. **J. Neurovirol.**, **2**: 5-6, 1996.
- ESTES, M.L.; CALABRESE, L.H.; YEN-LIEBERMAN, B. Human immunodeficiency virus (HIV) and necrotizing peripheral nerve vasculitis: An autoimmune phenomenon? (Abstract). **Neurology**, **39 (Suppl. 1)**: 293, 1989.
- EVENHOUSE, M.; HAAS, E.; SNELL, E.; VISSER, J.; PAWL, L.; GONZALEZ, R. - Hypotension in infection with the human immunodeficiency virus. **Ann. Intern. Med.**, **107**: 598, 1987.
- EVERAL, I. P.; CHONG, W. K.; WILKINSON, I. D.; PALEY, M. N. J.; CHINN, R. J. S.; HALL-CRAGGS, M. A.; SCARAVILLI, F.; LANTOS, P. L.; LUTHER, P. J.; HARRISON, M. J. G. - Correlation of MRI and neuropathology in AIDS. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **62**: 92-95, 1997.
- FERRANDO, S.; VAN GORP, W.; MCELHINEY, M.; GOGGIN, K.; SEWELL, M.; RABKIN, J. – Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. **AIDS**, **12**: F65-70, 1998.
- FIALA, M.; LOONEY, D.J.; STINS, M.; WAY, D.D.; ZHANG, L.; GAN, X.; CHIAPPELLI, F.; SCHWEITZER, E.S.; SHAPSHAK, P.; WEINAND, M.; GRAVES, M.C.; WITTE, M.; KIM, K.S. – TNF- alpha opens a paracellular route for HIV-1 invasion across the blood-brain barrier. **Mol. Med.**, **3**: 553-564, 1997.
- FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R.- “Mini-mental state”. **Journal of Psychiatric Research.**, **12**: 189-196, 1975.

- FONG, I. W.; TOMA, E.; CANADIAN PML STUDY GROUP - The natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. **Clin. Infect. Dis.**, **20**: 1305-1310, 1995.
- FORMENTI, S. C.; GILL, P. S.; LEAN, E.; RARICK, M.; MEYER, P. R.; BOSWELL, W.; PETROVICH, Z.; CHAK, L.; LEVINE, A. M. - Primary central nervous system lymphoma in AIDS: results of radiation therapy. **Cancer**, **63**: 1101-1107, 1989.
- FORSYTH, P.A.; DE ANGELIS, L.M.- Biology and management of AIDS- associated primary CNS lymphomas. **Hematol. Oncol. Clin. North. Am.**, **10**: 1125-1134, 1996.
- FULLER, G. N.; JACOBS, J. M.; GUILLOF, R. J. - Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **56**: 372-381, 1993.
- GABBAI, A. A.; SCHMIDT, B.; CASTELO, A. - Muscle biopsy in AIDS and ARC : analysis of 50 patients. **Muscle Nerve**, **13**: 541, 1990.
- GABUZDA, D.H.; HO, D.D.; DE LA MONTE, S.M. HIRSCH, M.S.; ROTA, T.R.; SOBEL, R.A. Immunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brains of patients with AIDS. **Ann. Neurol.** **20**: 289-295, 1986.
- GAL, A. A.; EVANS, S.; MEYER, P. R. - The clinical laboratory evaluation of cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, **7**: 249-254, 1987.
- GALLETO, G.; LEVINE, A. - AIDS-associated primary central nervous system lymphoma: Oncology Care Committe, AIDS Clinical Trials Group. **JAMA**, **269**: 92-93, 1993.
- GALLO, R. C.; SALAHUDDIN, S. Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G. M.; KAPLAN, M.; HAYNES, B. F.; PALKER, T. J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B. - Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from a patient with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, **224**: 500-502, 1984.

- GALLO, B. V.; SHULMAN, L.M.; WEINER, W. J.; PETITO, C. K.; BERGER, J. R. - HIV encephalitis presenting with severe generalized chorea. **Neurology**, **46**: 1163-1165, 1996.
- GARCIA, C. A.; WEISBERG, L. A.; LACORTE, W. S. - Cryptococcal intracerebral mass lesions: CT-pathologic considerations. **Neurology**, **35**: 731-734, 1985.
- GARTNER, S.; MARKOVITS, P.; MARKOVITS, D. M.; BETTS, R. F.; POPOVIC, M. - Virus isolation from and identification of HTLV-III/LAV-producing cells in brain tissue from a patient with AIDS. **JAMA**, **256**: 2365-2371, 1986.
- GARTNER, S. - HIV infection and dementia. **Science**, **287**: 602-604, 2000.
- GAZZARD, B.; MOYLE, G. - 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. **Lancet**, **352**: 314-316, 1998.
- GHATAN, S.; LAMER, S.; KINOSHITA, Y.; HETMAN, M.; PATEL, L.; XIA, Z.; YOLE, R.J.; MORRISON, R.S. - p38 MAP mediates bax translocation in nitric oxide-induced apoptosis in neurons. **J. Cell. Biol.**, **150**: 335-347, 2000.
- GENDELMAN, E.; LIPTON, A.S.; EPSTEIN, L. **The neurology of AIDS**. New York: Chapman & Hall, 1988.
- GEVORKIAN, G.; SOLER, C.; VIVEROS, M.; PADILLA, A.; GOVEZENSKY, T.; LARRALDE, C. - Serologic reactivity of a synthetic peptide from human immunodeficiency virus type 1 gp41 with sera from Mexican population. **Clin. Diagn.-Lab. Immunol.**, **6**: 651-653, 1996.
- GHERARDI, R.; LEBARGY, F.; GAULARD, P.; MHIRI, C.; BERNAUDIN, J. F.; GRAY, F. - Necrotizing vasculitis and HIV replication in peripheral nerves. **N. Engl. J. Med.**, **321**: 658, 1989.
- GHERARDI, R.; CHARIOT, P.; AUTHIER, F. J. - Les atteintes musculaires au cours de l'infection par le VIH. **Rev. Neurol., Paris**, **151**(11): 603-607, 1995.

- GHKA-SCHMID, F.; KUNTZER, T.; CHAVE, J. P.; MIKLOSSY, J.; REGLI, F. - Diversité de l'atteinte neuromusculaire de 47 patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. **Schweiz. Med. Wochenschr.**, **124**: 791-800, 1994.
- GILLESPIE, S.M.; CHANG, Y.; LEMP, G.; ARTHUR, R.; BUCHBINDER, S.; STEIMLE, A.; BAUMGARTNER, J.; RANDO, T.; NEAL, D.; RUTHERFORD, G. - Progressive multifocal leukoencephalopathy in persons infected with human immunodeficiency virus, San Francisco, 1981-1989. **Ann. Neurol.**, **30**: 597-604, 1991.
- GILQUIN, J.; PIKETTY, C.; THOMAS, V.; GONZALES-CANALI, G.; BELEC, L.; KAZATCHKINE, M. D. - Rapid decay of HIV RNA in the cerebrospinal fluid during antiretroviral combination therapy. **AIDS**, **11**(13): 1655-1660, 1997.
- GIULIAN, D.; VACA, K.; NOONAN, C. A. - Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. **Science**, **250**: 1593-1596, 1990.
- GLASS, J. D.; FEDOR, H.; WESSELINGH, S. L.; McARTHUR, J. C. - Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain; correlations with dementia. **Ann. Neurol.**, **38**: 755-762, 1995.
- GLUCKSTEIN, D.; CIFERRI, F.; RUSKIN, J. Chaga's disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. **Am. J. Med.**, **92**: 429-432, 1992.
- GOLNIK, K. C.; NEWMAN, S. A.; WISPELWAY, B. - Cryptococcal optic neuropathy in the acquired immune deficiency syndrome. **J. Clin. Neuro Ophthalmol.**, **11**: 96-103, 1991.
- GOPINATHAN, G.; LAUBENSTEIN, L.J.; MONDALE, B. Central nervous system manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in homosexual men. **Neurology** **33** (Suppl 2): 105, 1983.
- GOZLAN, J.; SALORD, J. M.; ROULLET, E.; BAUDRIMONT, M.; CABURET, F.; PICARD, O.; MEYIHAS, M. C.; DUVIVIER, C.; JACOMET, C.; PETIT, J. C. - Rapid detection of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid of AIDS patients with neurologic disorders. **J. Infect. Dis.**, **166**: 1416-1421, 1992.

- GOZLAN, J.; AMRANI, M.E.; BAUDRIMONT, M. A prospective evaluation of clinical criteria and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for the diagnosis of Cytomegalovirus-related neurological diseases during AIDS. **AIDS** 9 (3): 253-260, 1995.
- GRANT, I.; ATKINSON, J. H.; HESSELINK, J. R.; KENNEDY, C. J.; RICHMAN, D. D.; SPECTOR, S. A.; McCUTCHAN, J. A. - Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome - AIDS and other human immunodeficiency virus - HIV infections. **Ann. Int. Med.**, 107: 828-836, 1987.
- GRANT, I.; GOLD, J.; ROSEMBLUM, M. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. **AIDS** 4: 519, 1990.
- GRAU, J.-M.; MASANÉS, F.; PEDROL, E.; CASADEMONT, J.; FERNÁNDEZ-SOLÁ, J.; URBANO-MÁRQUEZ, A. - Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy: clinical relevance of zidovudine therapy. **Ann. Neurol.**, 34: 206-211, 1993.
- GRAY, F.; GHERARDI, R.; SCARAVILLI, F. - The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome - AIDS. **Brain**, 111: 245-266, 1988.
- GRAY, F.; CHIMELLI, L.; MOHR, M.; CLAVELOU, P.; SCARAVILLI, F.; POIRIER, J. - Fulminating multiple sclerosis-like leukoencephalopathy revealing human immunodeficiency virus infection [see coments]. **Neurology**, 41: 105-109, 1991.
- HAGBERG, L.; MALMVALL, B. E.; SVENNERHOLM, L.; ALESTIG, K.; NORKRANS, G. - Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection. **Scand. J. Infect. Dis.**, 18: 591-592, 1986.
- HAND, D.; CROWDER, M. -**Practical Longitudinal Data Analysis**. London: Chapman & Hall. 1986.
- HARRISON, M. J. G.; MCARTHUR, J. C. - AIDS and neurology. **Clinical neurology and neurosurgery monographs**. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995.

- HARRISON, M. J. G.; NEWMAN, S. P.; HALL-CRAGGS, M. A.; FOWLER, C. J.; MILLER, R.; KENDALL, B. E.; PALEY, M.; WILKINSON, I.; SWEENEY, B.; LUNN, S.; CARTER, S.; WILLIAMS, I. - Evidence of CNS impairment in HIV infection: clinical, neuropsychological, EEG, and MRI/Mrs study. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **65**: 301-307, 1998.
- HE, J.; CHEN, Y.; FARZAN, M.; CHOE, H.; OHAGEN, A.; GARTNER, S.; BUSCIGLIO, J.; YANG, X.; HOFMAN, W.; NEWMAN, W.; MacKAY, C. R.; SODROSKI, J.; GABUZDA, D. - CCR3 and CCR5 are co-receptor for HIV-1 infection of microglia. **Nature**, **385**: 645-649, 1997 .
- HEIDE, W.; KÜMPF, D.; REUSCHE, E.; BODEMER, M.; WEBER, T. -Failure of Cytarabine/ Interferon Therapy in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. **Ann. Neurol.**, **37**: 412-413, 1995.
- HENIN, D.; MASSON, C.; RATINAHIRANA, H. Morphometric and immunohistochemical study of the L5 posterior root ganglia. Correlation with superficial peroneal nerve abnormalities in 26 cases of AIDS. **J. Neurol. Sci.** **98** (Suppl.) **158**, 1990.
- HERMAN, P. - Neurologic complications of acquired immunologic deficiency syndrome. **Neurology**, **33**(Suppl. 2): 105, 1983.
- HERRERA, L. A.; SANTIAGO, P.; ROJAS, G.; SALAZAR, P. M.; TATO, P.; MOLINARI, J. L.; SCHIFFMANN, D.; OSTROSKY-WEGMAN, P. - Immune response impairment, genotoxicity and morphological transformation induced by *taenia solium* metacestode. **Mutat. Res.**, **305**: 223-228, 1994.
- HICKS, C. B.; BENSON, P. M.; LUPTON, G.; TRAMONT, E. C. - Seronegative secondary syphilis in a patient infected with the human immunodeficiency virus - HIV with Kaposi sarcoma: a diagnostic dilemma. **Ann. Intern. Med.**, **107**: 492-495, 1987.

- HINRICHSEN, S. L.; ATAÍDE, J. R. L.; TRAVASSOS, F.; TRAVASSOS, P.; ALBUQUERQUE, E.; MOURA, L.; ARRAES, L. C.; ROCHA, L. V.; AMORIM, M. R. G.; LUZ, L. M. D. R.; BRAGA, A. - Líquido cefalorraqueano em 50 pacientes com AIDS. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **54**: 227-231, 1996.
- HO DD.; ROTA, T.R.; SCHOOLEY, R.T. - Isolation of HTLV III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.** **313**: 1493-1497, 1985.
- HOFF, R; TEIXEIRA, R. S.; CARVALHO, J. S.; MOTT, K. E. - *Trypanossoma cruzi* in the cerebrospinal fluid during the acute stage of Chaga's disease. **N. Engl. J. Med.**, **298**: 604-606, 1978.
- HOLLAND, N.R.; POWER, C.; MATHEWS, V.P.; GLASS, J.D.; FORMAN, M.; MCARTHUR, J.C. - CMV encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Neurology**, **44**: 507-514, 1994.
- HOLLANDER, H.; STRINGARI, S. - Human immunodeficiency virus-associated meningitis: clinical course and correlations. **Am. J. Med.**, **83**: 813-816, 1987.
- HOOK, E. W. - Syphilis and HIV infection. **J. Infect. Dis.**, **160**: 530-534, 1989.
- HOROWITZ, S.L.; BENSON, D.F.; GOTTLIEB, M.S. Neurologic complications of gay-related immunodeficiency disorder. **Ann. Neurol.** **12**: 80, 1982.
- ILLA, I.; NATH, A.; DALAKAS, M. C. - Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies. Similarities with polymyositis. **Ann. Neurol.**, **29**: 474, 1991.
- IVNIK, R.J.; MALEC, J.F.; SMITH, G.E.- Mayo's older Americans normative studies: WAIS-R norms for ages 56-97. *The Clinical Neuropsychologist*, 6:1-30, 1992b.
- JACOBSON, M.A.; BESCH, C.L.; CHILD, C.; HAFNER, R.; MATTS, J.P.; MUTH, K.; WENTWORTH, D.N.; NEATON, J.D.; ABRAMS, D.; RIMLAND, D.- Primary prophylaxis with pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in patients with advanced human immunodeficiency virus disease: results of a randomized trial Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. **J. Infect. Dis.**, **169**: 384-394, 1994.

- JANOWSKY, J.S.; SHIMAMURA, A.P.; KRITCHEVSKY, M.; SQUIRE, L.R.- Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. **Behavioral Neuroscience**, **103**: 548-560, 1989.
- JANSSEN, R. S.; SAYKIN, A. J.; CANNON, L.; CAMPBELL, J.; PINSKY, P. F.; HESSOL, N. A.; O'MALLEY, P. M.; LIFSON, A. R.; DOLL, L. S.; RUTHERFORD, G. W.; KAPLAN, J. E. - Neurological and neuropsychological manifestations of HIV-1 infection: association with AIDS-related complex but not asymptomatic HIV-1 infection. **Ann. Neurol.**, **26**: 592-600, 1989.
- JANSSEN, R. S.; CORNBLATH, D. R.; EPSTEIN, L. G.; FOA, R. P.; McARTHUR, J. C.; PRICE, R. W. - Nomenclatura and research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus type-1 - HIV-1 infection: report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. **Neurology**, **41**: 778-785, 1991.
- JANSSEN, R. S.; NWANYANWU, O. C.; SELIK, R. M.; STEHR-GREEN, J. K. - Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. **Neurology**, **42**: 1472-1476, 1992.
- JOHNS, D. R.; TIERNEY, M.; FELSENSTEIN, D. - Alterations in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, **316**: 1569-1572, 1987.
- JOHNSON, B.A.; FRAM, E.K.; JOHNSON, P.C.; JACOBOWITZ, R.- The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. **AJNR - Am. J. Neuroradiol.**, **18**: 563-572, 1997.
- KALAYJIAN, R.C.; COHEN, M.L.; BONOMO, R.A.; FLANIGAN, T.P. - Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in AIDS. A syndrome with distinct clinical and pathologic features. **Medicine**, **72**: 67-77, 1993
- KAPLAN, J.E.; OSAME, M.; KUBOTA, H.; IGATA, A.; NISHITANI, H.; MAEDA, Y.; KHABBAZ, R.F.; JANSSEN, R.S. - The risk of development of HTLV-I- associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.**, **3**: 1096-1101, 1990.

- KAUFFMAN, A.S.; MCLEAN, J.E.; REYNOLDS, C.R.- Sex, race, residence, region, and education differences on the 11 WAIS-R subtests. **Journal of Clinical Psychology**, **44**: 231-248, 1988.
- KAUL, M.; LIPTON, S.A.- A chemokine and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, **96**: 8212- 8216, 1999.
- KAUL, M.; GARDEN, G.A.; LIPTON, S.A. – Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. **Nature**, **410**: 988-994, 2001.
- KNOWLES, W.A.; SHARP, I.R.; EFSTRATIOU, L.; HAND, J.F.; GARDNER, S.D.- Preparation of monoclonal antibodies to JC virus and their use in the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. **L Med Virol**, **34**: 127-131, 1991.
- KOENIG, S.; GENDELMAN, H.E.; ORENSTEIN, J.M.; DAL CANTO, M.C.; PEZESHKPOUR, G.H.; YUNGBLUTH, M.; JANOTTA, F.; AKSAMIT, A.; MARTIN, M.A.; FAUCI, A.S. - Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. **Science**, **233**: 1089-1093, 1986.
- KOSTEN, T. – Treatment of substance abusing AIDS patients. **Psychopharmacol. Research. Direct.** National Institute of Mental Health, Washington, D.C. 27-28, 1993.
- KOVACS, J.A.; KOVACS, A.A.; POLIS, M.; WRIGHT, W.C.; GILL, V.J.; TUAZON, C.U.; GELMANN, E.P.; LANE, H.C.; LONGFIELD, R.; OVERTURE, G. - Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Intern. Med.**, **103**: 533-538, 1985.
- KUPKE, T.; LEWIS, R.- Relative influence of subject variables and neurological parameters on neuropsychological performance of adult seizure patients. **Archives of Clinical Neuropsychology**, **4**: 351-363, 1989.
- LAMBERT, J.S.; SEIDLIN, M.; REICHMAN, R.C.; PLANK, C.S.; LAVERTY, M.; MORSE, G.D.; KNUPP, C.; MCLAREN, C.; PETTINELLI, C.; VALENTINE, F.T. - 2'3'-dideoxycytidine (ddI) in patients with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. **N. Engl. J. Med.**, **322**: 1333- 1340, 1989.

- LANSKA, M. J.; LANSKA, D. J.; SCHMIDLEY, J. W. - Syphilitic polyradiculopathy in an HIV-positive man. **Neurology**, **38**: 1297-1301, 1988.
- LAVI, E.; STRIZKI, J. M.; ULRICH, A. M.; ZHANG, W.; FU, L.; WANG, Q.; O'CONNOR, M.; HOXIE, J.A.; GONZÁLEZ-SCARANO, F.- CXCR-4 (Fusin), a co-receptor for the type 1 human immunodeficiency virus (HIV-1), is expressed in the human brain in a variety of cells types, including microglia and neurons. **Am. J. Pathol.**, **151**: 1035-1042, 1997.
- LAZARINI, F.; CASANOVA, P.; THAM, T.N.; DE CLERCQ, E.; ARENZANA-SEISDEDOS, F.; BALEUX, F.; DUBOIS-DALCQ, M.- Differential signalling of the chemokine receptor CXCR4 by stroma cell – derived factor 1 and the HIV glycoprotein in rat neurons and astrocytes. **Eur. J. Neurosci.**, **12**: 117-125, 2000.
- LEGER, J.M.; BOUCHE, P.; BOLGERT, F.; CHAUNA, M.P.; ROSENHEIM, M.; CATHALA, H.P.; GENTILINI, M.; HAUW, J.J.; BRUNET, P. - The spectrum of polyneuropathies in patients infected with HIV. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **52**: 1369-1374, 1989.
- LEIGUARDA, R.; RONCORONI, A.; TARATUTO, A. L.; JOST, L.; BERTHIER, M.; NOGUES, M.; FREILIJ, H. - Acute CNS infection by *Trypanosoma cruzi* (Chaga's disease) in immunosuppressed patients. **Neurology**, **40**: 850-851, 1990.
- LETENDRE, S.L.; LANIER, E.R.; MCCUTCHAN, J.A. – Cerebrospinal fluid beta chemokine concentrations in neurocognitively impaired individuals infected with human immunodeficiency virus type 1. **J. Infect. Dis.**, **180**: 310-319, 1999.
- LEVINE, S.R.; DEEGAN, M.J.; FUTRELL, N.; WELCH, K.M.A. – Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. **Neurology**, **40**: 1181-1189, 1990.
- LEVY, J. A.; SHIMABURO, J.; HOLLANDER, H.. Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. **Lancet** **2**: 586 - 588, 1985.

- LEVY, J. A. – Human immunodeficiency viruses and the pathogenesis of AIDS (review). **JAMA**, **261**: 2997-3006.
- LEVY, R. M.; BREDESEN, M. L. - Neurological manifestations of the acquired immune deficiency syndrome - AIDS. **J. Neurosurg.**, **62**: 475-495, 1985.
- LEVY, R. M.; ROSENBLOOM, S.; PERRET, L. V. - Neuroradiologic findings in AIDS: a review of 200 cases. **AJR**, **147**: 977 - 983, 1986.
- LEVY, R.M.; RUSSEL, E.; YUNGBLUTH, M.; HIDVEGI, D.F.; BRODY, B.A.; DAL CANTO, M.C. - The efficacy of image-guided stereotactic brain biopsy in neurologically symptomatic acquired immunodeficiency syndrome patients. **Neurosurgery**, **30**: 186-190, 1992.
- LEZAK, M.D. – **Neuropsychological Assessment** (2nd ed). New York: Oxford University Press, 1983.
- LEZAK, M. D. - **Neuropsychological assesment**. Batteries for assessing specific conditions - HIV+. 3th ed. Oxford, Oxford University Press, 723-724, 1995.
- LIANG, K.Y.; ZEGER, S.L.- Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, **73**: 13-22, 1986.
- LIPKIN, W. I.; PARRY, G.; KIPROV, D. D.; ABRAMS, D. - Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. **Neurology**, **35**: 1479, 1985.
- LIPTON, S. A.; GENDELMAN, H. E. - Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome (review). **N. Engl. J. Med.**, **332**: 932-940, 1995.
- LIPTON, S. A. - Neuropathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome demencia. **Curr. Opin. Neurol.**, **10**: 247-253, 1997.
- LYKETOS, C.G.; HOOVER, D.R.; GUCCIONE, M.; DEW, M.A.; WESCH, J.; BING, E.G.; TREISMAN, G.J. – Depressive symptoms as predictors of medical outcomes in HIV infection. **JAMA**, **270**: 2563 – 2567, 1993.

- LYKETOS, C.G.; HOOVER, D.R.; GUCCIONE, M.; DEW, M.A.; WESCH, J.; BING, E.G.; TREISMAN, G.J. – Changes in depressive symptoms as AIDS develops. **Am. J. Psychiatry**, **153**: 1430- 1437, 1996.
- MAGGI, P.; DE MARI, M.; DE BLASI, R.; ARMENISE, S.; ROMANELLI, C.; ANDREULA, C.; ZIMATORE, G.; ANGARANO, G. - Choreoathetosis in acquired immune deficiency syndrome patients with cerebral toxoplasmosis. **Mov. Disord.**, **11**: 434 - 436, 1996.
- MAHIEUX, F.; GRAY, F.; FENELON, G.; GHERARDI, R.; ADAMS, D.; GUILLARD, A.; POIRIER, J. - Acute myeloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestation of AIDS. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **52**: 270-274, 1989.
- MAJOR, E.O.; RAUSCH, D.; MARRA, C.; CLIFFORD, D. – HIV – associated dementia. **Science**, **288**: 440-442, 2000.
- MANNS, A.; BLATTNER, W. A. - The epidemiology of the human T-cell lymphotropic type I and type II: etiologic role in human disease. **Transfusion**, **31**: 67-75, 1991.
- MANSUR, J.; MONTEIRO, M.G.- Valitation of the “CAGE”, alcoholism screening test in the Brazilian psychiatric in patient hospital setting. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, **16**: 215-218, 1983.
- MARDER, K.; LIU, X.; STERN, Y.; DOONEIEF, G.; BELL, K.; SCHOFIELD, P.; SACKTOR, N.; TODAK, G.; FRIEDMAN, R.; EHRHARDT, A.; STEIN, Z.; GORMAN, J.; MAYEUX, R. - Neurologic signs and symptoms in a cohort of homosexual men followed for 4.5 years. **Neurology**, **45**: 261-267, 1995.
- MARSHALL, D.W.; BREY, R.L.; CAHILL, W.T.; HOUK, R.W.; ZAJAC, R.A.; BOSWELL, R.N. - Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. **Arch. Neurol.**, **45** : 954 - 958, 1988.
- MAYTAL, J. M.; HOROWITZ, S.; LIPPER, S.; POIESZ, B.; WANG, C. Y.; SIEGAL, F. - Progressive nemaline rod myopathy in a womwn coinfectd with HIV-1 and HTLV-2. **Mount. Sinai. J. Med.**, **60**: 242-246, 1993.

- MAYFIELD, D.; MCLEOD, G.; HSLL. P. – The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism instrument. **Am. J. Psychiatry**, **131**: 1121-3, 1974.
- MCALLISTER, R. H.; HERNS, M. V.; HARRISON, M. J. G.; NEWMAN, S. P.; CONNOLY, S.; FOWLER, C. J.; FELL, M.; DURRANCE, P.; MANJI, H.; KENDALL, B. E.; VALENTINE, A. R.; WELLER, I. V. D.; ADLER, M. - Neurological and neuropsychological performance in HIV seropositive men without symptoms. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **55**: 143-148, 1992.
- MCARTHUR, J. C. - Neurologic manifestations of AIDS. **Medicine**, Baltimore, **66**:407-437, 1987.
- MCARTHUR, J.C.; COHEN, B.A.; FARZEDEGAN, H. Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. **Ann. Neurol.** **23**: S34-S37, 1988.
- MCARTHUR, J. C.; COHEN, B. A.; SELNES, O. A.; KUMAR, A. J.; COOPER, K.; McARTHUR, J. H.; SOUCY, G.; CORNBATH, D. R.; CHMIEL, J. S.; WANG, M. C.; STARKEY, D. L.; GINZBURG, H.; OSTROW, D. G.; JOHNSON, R. T.; PHAIR, J. P.; POLK, B. F. - Low prevalence neurological and neuropsychological abnormalities in otherwise healthy HIV-1-infected individuals: Results from the multicenter AIDS cohort study. **Ann. Neurol.**, **26**: 601- 611, 1989.
- MCARTHUR, J. C.; NANCE-SPROSON, T. E.; GRIFFIN, D. E.; HOOVER, D.; SELNES, A. O.; MILLER, E. N.; MARGOLIK, J. B.; COHEN, B. A.; FARZADEGAN, H.; SAAH, A. - The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid β 2-microglobulin in HIV-1 dementia. **Neurology**, **42**: 1707-1712, 1992.
- MCARTHUR, J. C.; HOOVER, D. R.; BACELLAR, H.; MILLER, E. N.; COHEN, B. A.; BECKER, J. T.; GRAHAN, N. M. H.; McARTHUR, J. H.; SELNES, O. A.; JACOBSON, L. P.; VISSCHER, B. R.; CONCHA, M.; SAAH, A. - Dementia in AIDS patients: Incidence and risk factors. **Neurology**, **43**: 2245-2252, 1993.

- MCARTHUR, J. C. - Neurologic diseases associated with HIV-1 infection. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, **8**: 74-84, 1995.
- MCARTHUR, J. C.; HARRISON, M. J. G. - Cerebral infections in AIDS: Mycobacterial and other bacterial infections. **Infect. Med.**, **14**: 162-168, 1997.
- MCARTHUR, J. C.; HARRISON, M. J. G. - Cerebral Infections in AIDS: neurosyphilis. **Infect. Med.**, **14**: 60, 65-74, 1997.
- MCARTHUR, J. C.; McCLERNON, D. R.; CRONIN, M. F.; NANCE-SPROSON, T. E.; SAAH, A. J.; CLAIR, M. S.; LANIER, E. R. - Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. **Ann. Neurol.**, **42**: 689-698, 1997.
- MCARTHUR, J. C. - Neurologic disorders. **Clin. Care Options HIV Online J.**, **4**: 1-14, 1998.
- MERIGAN, T.C.; SKORON, G.; BOZZETTE, A.S. and the DDC Study Group of the AIDS Clinical Trials Group : Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infections ; a phase I and II study. **Ann. Intern. Med.** **110**: 189, 1989.
- MERRIL, J. E.; KOYANAGI, Y.; CHEN, I. S. Y. - Interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha can be induced from mononuclear phagocytes by human immunodeficiency virus type 1 binding to the CD4 receptor. **J. Virol.**, **63**: 4404-4408, 1989.
- MERRIL, J. E.; KOYANAGI, Y.; ZACK, J.; THOMAS, L.; MARTIN, F.; CHEN, I. S. Y. - Induction of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in brains cultures by human immunodeficiency virus type 1. **J. Virol.**, **66**: 2217-2225, 1992.
- METZE, K.; MACIEL, J. A. . Aids and Chagas' disease. **Neurology**, **43**: 447-448, 1993.
- MEUCCI, O.; FATATIS, A.; SIMEN, A.A.; BUSHELL, T.J.; GRAY, P.W.; MILLER, R.J.- Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp 120 neurotoxicity. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, **95**: 14500-14505, 1998.
- MICHAEL, N.L.; MOORE, J.P.- HIV-1 entry inhibitors evading the issue. **Nature Med.**, **5**: 740-742, 1999.

- MILLER, R. G.; STORY, J. R.; GRECO, C. M. - Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. **Neurology**, **40**: 569, 1990.
- MIRÓ, Ò.; PEDROL, E.; CEBRIAN, M.; MANASÉ, F.; CASADEMONT, J.; MALLOLAS, J.; GRAU, J. M. - Skeletal muscle studies in patients with HIV-related wasting syndrome. **Neurol. Sci.**, **150**: 153-159, 1997.
- MONNO, L.; DI STEFANO, M.; ZIMATORE, G. B.; ANDREULA, C. F.; APPICE, A.; PERULLI, L. M.; FIORE, J. R.; PASTORE, G.; ANGARANO, G. - Measurement of viral sequences in cerebrospinal fluid of AIDS patients with cerebral white-matter lesions using polymerase chain reaction. **AIDS**, **12**: 581-590, 1998.
- MONROY-OSTRIA, A.; MONROY-OSTRIA, T. J.; GÓMEZ, G. J.; HERNÁNDEZ, M. O. - Some studies on the experimental infection of Golden Hamsters with *taenia solium*. **Rev. Lat. Amer. Microbiol.**, **35**: 91-98, 1993.
- MONTGOMERY, D.C. - **Design and Analysis of Experiments**. 3rd ed. New York: JohnWiley & Sons, 1991,
- MORENO, S.; MIRALLES, P.; DÍAZ, M. D.; BERENGUER, J.; BERNALDO, D. E.; QUIRÓS, J. C. L.; BLÁZQUEZ, R.; COSÍN, J.; BOUZA, E. - Cytarabine therapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. **Clin. Infect. Dis.**, **23**: 1066-1068, 1996.
- MUNIZ, M. R. - Detecção do *mycobacterium tuberculosis* no líquido cefalorraquidiano por meio da reação em cadeia por polimerase para o diagnóstico precoce da meningite tuberculosa. Sao Paulo, 1998. (Tese de doutoramento. Universidade de São Paulo)
- MUSHER, D. M. - Syphilis, neurosyphilis, penicillin, and AIDS. **J. Infect. Dis.**, **63**: 1201-1206, 1991.
- NARAIN, J.P.; RAVIGLIONE, M.C.; KOCHI, A. -HIV- associated tuberculosis in developing countries: Epidemiology and strategies for prevention. **Tubercle Dis.**, **73**: 311-321, 1992.

- NATH, A.; JANKOVIC, J.; PETTIGREW, L. C. - Movement disorders and AIDS. **Neurology**, **37**: 37-41, 1987.
- NAVIA, B.A.; JORDAN, B.D.; PRICE, R.W.- The AIDS dementia Complex, I: clinical feature. **Ann. Neurol.**, **19**: 517-524, 1986 a.
- NAVIA, B. A.; CHO, E.-S.; PETITO, C. K.; PRICE, R. W. - The AIDS dementia complex : II. Neuropathology. **Ann. Neurol.**, **19**: 525-535, 1986b.
- NAVIA, B.A.; PETITO, C.K.; GOLD, J.W.; CHO, E.S.; JORDAN, B.D.; PRICE, R.W. - Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: Clinical and neuropathological findings in 27 patients. **Ann. Neurol.**, **19**: 224-238, 1986c.
- NAVIA, B.A.; DAFNI, U.; SIMPSON, D.; TUCKER, T.; SINGER, E.; MCARTHUR, J.C.; YIANNOUTSOS, C.; ZABORSKI, L.; LIPTON, S.A. – A phase I/II trial of nimodipine for HIV- related neurologic complications. **Neurology**, **51**: 221-228, 1998.
- NITRINI ,R.; LEFEVRE, B.H.; MATHIAS, S.C.; CARAMELLI, P.; CARRILHO, P.E.; SUAIAI; MASSADE; TAKIGUTI, C.; SILVA, I.O.; PORTO, C.S.; MAGILA, M.C.; SCAFF, M. - Testes Neuropsicológicos de aplicação simples para o Diagnóstico de Demência, **Arq. Neuropsiquiatr.**, **52**: 457-465, 1994.
- NUWER, M. R.; MILLER, E. N.; VISSCHER, B. R.; NIEDERMEYER, E.; PACKWOOD, J. W.; CARLSON, L. G.; SATZ, P.; JANKEL, W.; McARTHUR, J. C. - Asymptomatic HIV infection does not cause EEG abnormalities: results from multicenter AIDS cohort study (MACS). **Neurology**, **42**: 1214-1219, 1992.
- O'MALLEY, J.P.; ZIESSMAN, H.A.; KUMAR, P.N.; HARKNESS, B.A.; TALL, J.G.; PIERCE, P.F. - Diagnosis of intracranial lymphoma in patients with AIDS: value of 201 TL single-photo emission computed tomography. **AJR – Am. J. Roentgenol.**, **163**: 417 - 421, 1994.

- O'BRIEN, M. D.; HOVANAR, M. - Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with cytosine arabinoside: 12 year follow up and postmortem findings. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **62**: 427-428, 1997.
- O'BRIEN, W. - Genetic and biologic basis of HIV-1 neurotropism. In: PRICE, R.; PERRY, S. ed. **HIV, AIDS and the brain**. New York, Raven Press, 1994. p. 47-70.
- OLDSTONE, M. B. A.; VITKOVIC, L. - HIV and dementia. In: NIH-SPONSORED CONFERENCE - **Pathogenesis of HIV infection of the brain: impact on function and behavior**. Berlin, Springer-Verlag, 1995.
- OLIVEIRA, A. C. P.; ABREU, W. B.; NOUER, S. A.; REIS, M.; LIMA, J. N.; AOKI, F. H. - Neurotoxoplasmosis: a five year experience in the University of Campinas - Brazil. IN: TENTH INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS - **Abstract book, v. 2**. 1994. PB0627 : p.153.
- OLIVEIRA, A. C. P.; AOKI, F. H.; LIMA, V. M. S. F.; SABIONI, C.M. - Acute HIV infection and meningoencephalitis with sinus thrombosis. **J. Neurovirol.**, **2**: 45, 1996.
- OLIVEIRA, A. C. P.; AOKI, F. H.; SCHULTE, G.; LIMA, V. C. P.; ANDRADE, M. O. S. R. - HIV infection and neurocysticercosis – an unanswered relationship. **J. Neurovirol.**, **3**: 99, 1997.
- OLIVEIRA, A. C. P.; PEREIRA JÚNIOR, L. C.; BONASSER, F. - Treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy with cidofovir: a case report. **J. Neurovirol.**, **4**: 361, 1998.
- OLIVEIRA, A.C.P.; ANNES, M.; CASSEB, J. - Manifestações Neurológicas. **Retrovíroses Humanas. HIV/ AIDS**. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R.; LOMAR, A.V. São Paulo, 211-235 , 1999.
- OSTERGAARD, L.; NIELSEN, A. K.; BLACK, F.T. - DNA amplification on cerebrospinal fluid for diagnosis of cerebral toxoplasmosis among HIV-positive patients with signs or symptoms of neurological disease. **Scand. J. Infect. Dis.**, **25**: 227-237, 1993.

- OSTERRIETH, P.A. – Le test de copie d'une figure complex: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. **Archives de Psychologie**, **30**: 286-356, 1944.
- PARRY, G. H. - Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infections. **Ann. Neurol.**, **23**: S49, 1988.
- PETERS, B. S.; WINER, J.; LANDON, D. N.; STOTTER, A.; PINCHING. A. J. - Mitochondrial myopathy associated with chronic zidovudine therapy in AIDS. **Q. J. Med.**, **86**: 5-15, 1993.
- PETITO, C.K.; NAVIA, B.A.; CHO, E.S.; JORDAN, B.D.; GEORGE, D.C.; PRICE, R.W.- Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, **312**: 874-891, 1985.
- PETITO, K.; VECCHIO, D.; CHEN, Y. T. - HIV antigen and DNA in AIDS spinal cords correlate with macrophage infiltration but not with vacuolar myelopathy. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, **53**: 86-94, 1994.
- PETITO, C. K.; ROBERTS, B. - Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. **Am. J. Pathol.**, **146**(5): 1121-1130, 1995.
- PITLIK, S.D.; FAINSTEIN, V.; BOLIVAR, R.; GUARDA, L.; RIOS, A.; MANSELL, P.A.; GYORKEY, F. - Spectrum of central nervous system complications in homosexual men with acquired immune deficiency syndrome. **J. Infect. Dis.**, **148**: 771-772, 1995.
- PIZZI, T. P.; ACOSTA DE CROIZET, V.; SMOK, G.; DIAZ, M. A. - Enfermedad de Chagas em un paciente com transplante renal y tratamiento inmunosupresor. **Rev. Med. Chile**, **110**: 1207-1211, 1982.
- PIZZO, P. A.; EDDY, J.; FALLOON, J.; BALLIS, F. M.; MURPHY, R. F.; MOSS, H.; WOLTERS, P.; BROUWERS, P.; JAROSINSKI, P.; RUBIN, M.; BRODER, S.; YARCHOAN, R.; BRUNETTI, A.; MAHA, M.; NUSINIFF-LEHRMAN, S.; POPLACK, D. G. - Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine - AZT in children with symptomatic HIV infection. **N. Engl. J. Med.**, **319**: 889-896, 1988.

- POON, T.; MATOSO, I.; TCHERTKOFF, V.; WEITZNER, I.; GADE, M. - CT features of primary cerebral lymphomas in AIDS and non-AIDS patients. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, **13**: 6-9, 1989.
- PORTEGIES, P.; DE GANS, J.; LANGE, J. M.; DERIX, M. M. A.; SPEELMAN, H.; BAKKER, M.; DANNER, A. S.; GOUDSMIT, J. - Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment (published erratum appears in BMJ 299 : 1141). **BMJ**, **299**: 819-821, 1989.
- PORTEGIES, P.; ALGRA, P.R.; HOLLAK, C.E.; PRINS, J.M.; REISS, P.; VALK, J.; LANGE, J.M. - Response to cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. **Lancet**, **337**: 680-681, 1991.
- PORTEGIES, P.; ENTING, R. H.; DE GANS, J.; ALGRA, P. R.; DERIX, M. M. A.; LANGE, J. M. A.; GOUDSMIT, J. - Presentation and course of AIDS dementia complex: 10 years follow up in Amsterdam, The Netherlands. **AIDS**, **7**: 669-675, 1993.
- POST, M. J.; HENSELEY, G. T.; MOSKOWITZ, L. B. Cytomegalic inclusion virus encephalitis in patients with AIDS: CT, clinical and pathologic correlations, **AJR** **146**: 1229-1234, 1986.
- PRICE, R. W.; BREW, B. J. - The AIDS dementia complex. **J. Infect. Dis.**, **158**: 1079-1083, 1988.
- PRICE, R. W. - Management of AIDS dementia complex and HIV-1 infection of the nervous system. **AIDS**, **9**(Suppl. A): S221-S236, 1995.
- PRICE, R. W. In: MERIGAN, T. E.; BARTLETT, J. G.; BOLOGNESI, D. - **Text book of AIDS medicine**. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998. p. 477-497.
- PULLIAM, L.; HERNDIER, B. G.; TANG, N. M.; McGRATH, M. S. - Human immunodeficiency virus-infected macrophages produce soluble factors that cause histological and neurochemical alterations in cultured human brains. **J. Clin. Invest.**, **87**: 503-512, 1991.

- QURESHI, A. I.; HANSON, D. L.; JONES, J. L.; JANSSEN, R. S. - Estimation of the temporal probability of human immunodeficiency virus - HIV dementia after risk stratification for HIV-infected persons. **Neurology**, **50**: 392-397, 1998.
- RANCE, N.E.; MCARTHUR, J.C.; CORNBLATH, D.R.; LANDSTROM, D.L.; GRIFFIN, J.W.; PRICE, D.L. - Gracile tract degeeration in patients with sensory neuropathy and AIDS. **Neurology**, **38**: 265 - 271, 1988.
- RAPHAEL, S. A.; PRICE, L. M.; LISCHNER, H. W.; GRIFFIN, J. W.; GROVER, W. D.; BAGASRA, O. - Inflammatory demyelinating polyneuropathy in a chid with symptomatic human immunodeficiency virus infecton. **J. Pediatr.**, **118**: 242-245, 1991.
- REIVANG, I.; FROLAND, S. S.; SKRIPELAND, V. - Prevalence of neuropsychological deficit in HIV infection. Incipient signs of AIDS dementia complex in patients with AIDS. **Acta Neurol. Scand.**, **83**: 289-293, 1991.
- REY, A. - L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. **Archives de Psychologie**, **28**: 286-340, 1941.
- RIBERA, E.; MARTINEZ-VAZQUEZ, J. M.; OCAÑA, I.; SEGURA, R. M.; PASCUAL, C. - Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. **J. Infect. Dis.**, **155**: 603-607, 1987.
- RIBEIRO, A. F.; VERAS, M. A. S. M.; GUERRA, M. A. T. - Epidemiologia. **Retroviroses Humanas. HIV/AIDS**. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R.; LOMAR, A. V. São Paulo, 27-45, 1999.
- RICH, A.R.; MCCORDOCK, H.A. - The patogenesis of tuberculous meningitis. **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, **52**: 5-37 , 1993.
- RICKARD, M.D.; WILLIAMS, J. F. - Hydatidosis/cysticercosis: immune mechanisms and immunization against infection. **Adv. Parasitol.**, **21**: 229-296, 1982.

- RIZZARDINI, G.; BOLDORINI, R.; VIVIRITO, M.C.; BERTA, L.; VIGEVANI, G.M.; MILAZZO, F.- Primary central nervous system lymphomas in AIDS. **Acta Neurol.**, **12**: 91-94, 1990.
- ROMPALO, A.M.; CANNON, R.O.; QUINN, T.C.; HOOK, E.W. - Association of biologic false-positive reactions for syphilis with human immunodeficiency virus infection. **J. Infect. Dis.**, **165**: 1124-1226, 1992.
- ROSENBERG, S.; CHAVES, C. J.; HIGUCHI, M. L.; LOPES, M. B.; CASTRO, L. H.; MACHADO, L. R. - Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of *trypanosoma cruzi* in a patient with AIDS. **Neurology** , **42**: 640-642, 1992.
- ROSENBLUM, M.L.; LEVY, R.M.; BREDESEN, D.E.; SO, Y.T.; WARA, W.; ZIEGLER, J.L. - Primary central nervous system lymphomas in patients with AIDS. **Ann. Neurol.** **23**: S13-S16, 1988.
- ROSENBLUM, M.; SCHECK, A.C.; CRONIN, K.; BREW, B.J.; KHAN, A.; PAUL, M.; PRICE, R.W. - Dissociation of AIDS-related vacuolar myelopathy and productive human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of the spinal cord. **Neurology**, **39**: 892-896, 1989.
- ROSENBLUM, M.K.- Infection of the central nervous system by the human immunodeficiency virus type: morphology and relation to syndromes of progressive encephalopathy and myelopathy in patients with AIDS. In: Rosen, P.P.; Fechner, R.E, editors. **Pathology Annual, part 1. Connecticut: Appleton & Lange**: 117-169, 1990.
- ROTTMAN, J.B.; GANLEY, K.P.; WILLIAMS, K.; WU, L.; MACKAY, C.R.; RINGLER, D.J. - Cellular localization of the chemokine receptor CCR5. Correlation to cellular targets of HIV-1 infection. **Am. J. Pathol.**, **151**: 1341-1351, 1997.
- ROUZIOUX, C.; AYMARD, A.; PELOSSE, B.; ELIASCEIWICZ, M.; FROTTIER, J. - Cerebral venous thrombosis and dual infection with human immunodeficiency virus and cytomegalovirus. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **52**: 1010-1011, 1989.

- ROYAL, W.; SELNES, A.; CONCHA, M.; NANCE-SPROSON, E.; McARTHUR, J. C. - Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 -HIV-1 p24 antigen levels in HIV-1-related dementia. **Ann. Neurol.**, **36**: 32- 39, 1994.
- RUBINSTEIN, M.L.; SELWYN, P.- High prevalence os Insommia in na outpatient population with HIV infection. **Journ. Acq. Immune Deficiency Syndr. and Human Retrovirol.**, **19**: 260-265, 1998.
- RUIZ, A.; GANZ, W. I.; POST, M. J. D.; CAMP, A.; LANDY, H.; MALLIN, W. Use of thallium brain spect to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. **Am. J. Neuroradiol.**, **15**: 1885-1894, 1994.
- SACKTOR, N.; SCHIFITTO, G.; MCDERMOTT, M.P.; MARDER, K.; MCARTHUR, J.C.; KIEBURTZ, K.- Transdermal selegiline in HIV- associated cognitive impairment: pilot, placebo- controlled study. **Neurology**, **54**: 233-235, 2000.
- SAID, G.; LACROIX-CLAUDIO, C.; FUJIMURA, H. - Necrotizing arteritis in patients with inflammatory neuropathy and human immunodeficiency virus (HIV-III) infection. **Neurology** **37**: 176, 1987.
- SAID, G.; LACROIX-CLAUDIO, C.; FUJIMURA, H. - The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. **Ann. Neurol.** **23**: 461-465, 1988.
- SANDER, J.W.S.; SHORVON, S.D. – Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: A review.**J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **50**: 829-839, 1987.
- SASSEVILLE, V.G.; NEWMAN, W.; BRODIE, S.J.; HESTERBERG, P.; PAULEY, D.; RINGLER, D.J. – Monocyte adhesion to endothelium in simian immunodeficiency virus-induced AIDS encephalitis is mediated by vascular cell adhesion molecule-1/alpha 4 beta 1 integrin interactions. **Am. J. Pathol.**, **144**: 27-40, 1994.
- SCHAUMBURG, H. H.; BERGER, A. R.; THOMAS, P. K. - Infectious and granulomatous neuropathy. **Disorders of peripheral nerves**. F. A . Davis Company, 1992.

- SCHENONE, H.; VILLARROEL, F.; ROJAS, A.; RAMIREZ, R. - Epidemiology of human cysticercosis in Latin America. In: FLISSER E. A. **Cysticercosis- present state of knowledge and perspectives**. San Diego, Academic Press, 1982. p. 25-38
- SCHIFITTO, G.; SACKTOR, N.; MARDER, K.; MCDERMOTT, M.P.; MCARTHUR, J.C.; KIEBURTZ, K.; SMALL, S.; EPSTEIN, L.G. - Randomized trial of the platelet-activating factor antagonist lexipafant in HIV- associated cognitive impairment. Neurological AIDS Research Consortium. **Neurology**, **53**: 391-396, 1999.
- SCHRÖDER, J. M.; BERTRAM, M.; SCHNABEL, R.; PFAFF, U. - Nuclear and mitochondrial changes of muscle fibers in AIDS after treatment with high doses of zidovudine. **Acta Neuropathol.**, **85**: 39-47, 1992.
- SCHRÖDER, J. M.; KALDENBACH, T.; PIROTH, W. - Nuclear and mitochondrial changes of co-cultivated spinal cord, spinal ganglia and muscle fibers following treatment with various doses of zidovudine. **Acta Neuropathol.**, **92**: 138-149, 1996.
- SCHULTE, G.; OLIVEIRA, A. C. P.; CALORE, E. E.; LIMA, V. C. P. - Neurocysticercosis and AIDS activity - Is there a possible relationship? **J. Neurovirol.**, **2**: 49, 1996.
- SCHWARTZMAN, W. A.; LAMBERTUS, M. W.; KENNEDY, C.A.; GOETZ, M. B. - Staaphylococcal pyomyositis in patients infected by the human immunodeficiency virus. **Am. J. Med.**, **90**: 595, 1991.
- SEABRA, M.L.V.; CONCILIO, G.V.; VILLARES, J.P.- Avaliação do Mini exame do Estado Mental em em pacientes voluntários brasileiros . **Revista ABP - Apal**, **12**:1-7, 1990.
- SELNES, O. A.; MILLER, E.; McARTHUR, J.; GORDON, B.; MUÑOZ, A.; SHERIDAN, K.; FOX, R.; SAAH, A. J.; MULTICENTER AIDS COHORT STUDY. - HIV-1 infection: No evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages. **Neurology**, **40**: 204-208, 1990.

- SELNES, O.A.; MCARTHUR, J.G.; GORDON, B. Pattern of cognitive decline in incidence of HIV dementia: longitudinal observations from the multicentre AIDS cohort study. **Neurology** 4: 252, 1991.
- SELNES, O.A.; JACOBSON, L.; MACHADO, A.M.; BECKER, J.T.; WESCH, J.; MILLER, E.N.; VISSCHER, B.; MCARTHUR, J.C. - Normative data for a brief Neuropsychological screening battery. Multicenter AIDS Cohort Study. **Percept. Motor Skills**, 73: 539-550, 1991.
- SELNES, O. A.; MILLER, E. N. - Development of a screening battery for HIV related cognitive impairment: the Macs experience. In: GRANT, I.; MARTIN, A. ed. - **Neuropsychology of HIV infection: current research and direction**. New York, Oxford University Press, 1993.
- SEVER, J. L.; MADDEN, D. L. ed. - **Polyomaviruses and human neurological disease**. New York, Alan R. Liss, 1983. p. 299-309,
- SHAFFER, R.W.; KIM, D.S.; WEISS, J.P.; QUALE, J.M. - Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **Medicine**, 70: 384-397, 1991.
- SHAUNAK, S.; SCHELL, W. A.; PERFECT, J. R. - Cryptococcal meningitis with normal cerebrospinal fluid. **J. Infect. Dis.**, 160: 912, 1989.
- SHAW, G. M.; HARPER, M. E.; HAHN, B. H.- HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. **Science** 227: 177 - 182, 1983.
- SHUM, D.H.K.; MCFARLAND, K.A.; BAIN, J.D. - Construct validity of eight tests of attention: Comparison of normal and closed head injured samples. **The Clinical Neuropsychologist**, 4: 151-162, 1990.
- SIDTIS, J. J.; GATSONIS, C.; PRICE, R. W.; SINGER, E. J.; COLLIER, A. C.; RICHMAN, D. D.; HIRSCH, M. S.; SCHAERF, F. W.; FISCHL, M. A.; KIEBURTZ, K.; SIMPSON, D.; KOCH, M. A.; FEINBERG, J.; DAFNI, U. - Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. **Ann. Neurol.**, 33: 343-349, 1993.

- SILVANA CORONA, S.; AMANALES, C.; DE LOS ANGELES AVARIA, M. B.
Granuloma chagásico del cerebro en un paciente com leucemia linfoblástica. **Rev. Med. Chile** **116**: 676-680, 1988.
- SIMPSON, D. M.; DORFMAN, D.; OLNEY, R. K.; McKINLEY, G.; DOBKIN, J.; SO, Y.; BERGER, J.; FERDON, M. B.; FRIEDMAN, B. - Peptide T in the treatment of painful distal neuropathy associated with AIDS : results of a placebo-controlled trial. **Neurology**, **47**: 1254-1259, 1996.
- SMITH, J.; CRAIB, K.J.B.; WALES, P.W. - Mood elevation / irritability in patients with AIDS dementia complex. Scientific program and abstracts. **4th International Conference, Neuroscience of HIV infection**, Amsterdam, The Netherlands, 1992.
- SNIDER, W. D.; SIMPSON, D. M.; NIELSEN, S.; GOLD, J. W. M.; METROKA, C. E.; POSNER, J.B. - Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. **Ann. Neurol.**, **14**: 403-418, 1983.
- SO, Y.; BECKSTEAD, J.; DAVIS, R. - Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. **Ann. Neurol.**, **20**: 566-572, 1986.
- SPINA-FRANÇA, A. - Cisticercose do sistema nervoso central. **Rev. Paul. Med.**, **15**: 59-70, 1956.
- SPITZ, H.H. - Note on immediate memory for digits: invariance over the years. **Psychological Bulletin**, **78**: 183-185, 1972.
- SPREEN, O.; STRAUSS, E. - **A compendium of Neuropsychological Tests**. New York. Oxford University Press, 1991.
- STEFAN, M.D.; DENMARK, HILL. - Psychiatric patients and HIV infection: a new population at risk? **Br. J. Psychiatry**, **167**: 721-727, 1995.
- STEIGER, M. J.; TARNESBY, G.; GABE, S.; McLAUGHLIN, J.; SCHAPIRA, A. H. V. - Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy with cytarabine and interferon. **Ann. Neurol.**, **33**: 407-411, 1993.

- STOUT, J.C.; SALMIN, D.P.; BUTTEKS, N.; TAYLOR, M.; PEAVY, G.; HEINDEL, W.C.; DELIS, C.; RYAN, L.; ATKINSON, J.H.; CHANDLER, J.L.; GRANT, I. – Decline in working memory associated with HIV infection. **Psychological Medicine**, **25**: 1221–1232, 1995.
- SUGAR, A. M.; STERN, J. J.; DUPONT, B. - Overview: treatment of cryptococcal meningitis. **Rev. Infect. Dis.**, **12**(Suppl. 3): S338-S348, 1990.
- SULLIVAN, J. L.; OSBORNE, J. R. A.; WEDGWOOD, R. J. - Adenosine deaminase activity in lymphocytes. **Br. J. Haematol.**, **37**: 157-158, 1977.
- TAKAHASHI, K.; WESSELINGH, S.L.; GRIFFIN D.E.; MCARTHUR, J.C.; JOHNSON, R.T.; GLASS, J.D. - Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry. **Ann. Neurol.**, **39**: 705-711, 1996.
- TAKAYANAGUI, O. M.; JARDIM, E. - Aspectos clínicos da neurocisticercose. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **41**: 50-63, 1983.
- TANDON, A. – Tuberculous meningitis. In: Handbook of Clinical Neurology. Eds. **Vinken, P. J.; Bruyn, G.W.** Amsterdam, Elsevier/ North Holland, 1978. Vol **33**: 195-262.
- TELENTI, A.; AKSAMIT, A. J.; PROPER, J. N. R.; SMITH, T. F. - Detection of virus DNA by polymerase chain reaction in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. **Int. Infect. Dis.**, **162**: 858-861, 1990.
- TENNETI, L.; D'EMILIA, D.M.; TROY, C.M.; LIPTON, S.A. – A role of caspases in N-methyl-D-aspartate- induced apoptosis in cerebrocortical neurons. **J. Neurochem.**, **71**: 946- 959, 1998.
- THORNTON, C. A.; HOUSTON, S.; LATIF, S. - Neurocysticercosis and human immunodeficiency virus infection. **Arch. Neurol.**, **49**: 963-965, 1992.

- TONEATTO, S.; FINCO, O.; VAN DER PUTTEN, H.; ABRIGNANI, S.; ANNUNZIATA, P. – Evidence of blood- brain barrier alteration and activation in HIV-1 gp 120 transgenic mice. **AIDS**, **13**: 2343-2348, 1999.
- TORNATORE, C.; BERGER, J.R.; HOUFF, A.S.; CURFMAN, B.; MEYERS, K.; WINFIELD, D.; MAJOR, E.O. - Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. **Ann. Neurol.**, **31**: 454 -462, 1992.
- TRAMONT, E.C. - Syphilis in the AIDS era. **N. Engl. J. Med.**, **316**: 1600-1601, 1987.
- TUCKER, T.; DIX, R.D.; KATZEN, C.; DAVIS, R.L.; SCHMIDLEY, J.W. - Cytomegalovirus and herpes simplex virus ascending myelitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **18**: 74-79, 1985.
- TYOR, W. R.; GLASS, J. D.; GRIFFIN, J. W.; BECKER, P. S.; McARTHUR, J. C.; BEZMAN, L.; GRIFFIN, D. E. - Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **31**: 349-360, 1992.
- VALLAT, A.V.; DE GIROLAMI, U.; HE, J. Localization of HIV-1 co-receptor CCR5 and CXCR4 in the brain of children with AIDS. **AM. J. Pathol.** **152**: 167-178, 1998.
- VENDRELL, J.; HEREDIA, C.; PUJOL, M.; VIDAL, J.; BLESIA, R.; GRAUS, F.- Guillain-Barré syndrome associated with seroconversion for anti-HTLV III, **Neurology**, **37**: 544, 1987.
- VITAL, A.; BEYLOT, M.; VITAL, C.; DELORS, B.; BLOCH, B.; JULIEN, J. - Morphological findings on peripheral nerve biopsies in 15 patients with human immunodeficiency virus infection. **Acta Neuropathol.**, **83**: 618-623, 1992.
- VOGEL, J.U.; CINATL, J.; LUX, A.; WEBER, B.; DRIESEL, A.J.; DOERR, H.W. - New PCR assay for rapid and quantitative detection of Human Cytomegalovirus in cerebrospinal fluid. **J. Clin. Microbiol.**, **34 (2)**: 482-483, 1996.

- VOLLMER-HAASE, J.; YOUNG, P.; RINGELSTEIN, E. B. - Efficacy of camptothecin in progressive multifocal leucoencephalopathy. **Lancet**, **349**: 1366, 1997.
- VON EINSIENDEL, R. W.; FIFE, T. D.; AKSAMIT, A. J.; CORNFORD, M. E.; SECOR, D. L.; TOMIYASU, U.; ITABASHI, H. H.; VINTERS, H. V. - Progressive multifocal leucoencephalopathy in AIDS: a clinicopathologic study and review of the literature. **J. Neurol.**, **240**: 391-406, 1993.
- WABER, D.P.; HOLMES, J.M- Assessing children's memory productions of the Rey-Osterrieth Complex Figure. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, **8**: 565-580, 1986.
- WATKINS, B.A.; DOM, H.H.; KELLY, W.B.; ARMSTRONG, R.C.; POTTS, B.J.; MICHAELS, F.; KUFTA, C.V.; DUBOIS-DALCQ, M. - Specific tropism of HIV-1 for microglial cells in primary human brain cultures. **Science**, **249**: 549-553, 1990.
- WECHSLER, D.- A standardized memory scale for clinical use. **Journal of Psychology**, **19**: 87-95, 1945.
- WECHSLER, D.- **WAIS-R manual**. New York: The Psychological Corporation, 1981.
- WECHSLER, D. – Wechsler Memory Scale-Revised manual. San Antonio, TX: **The Psychological Corporation**, 1987.
- WESCHLER, A.; HO, D. D. - Bilateral Bell's palsy at the time of HIV seroconversion. **Neurology**, **39**: 747, 1989.
- WESTERVELT, P.; GENDELMAN, H. E.; RATNER, L. - Identification of a determinant within the human immunodeficiency virus type 1 surface envelope glycoprotein critical for productive infection of primary monocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, **88**: 3097-3101, 1991.
- WILEY, C. A ; SCHRIER, R. D.; NELSON, J. A ; LAMPERT, P. W.; OLDSTONE, M. B. - Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, **83**: 7089—7093, 1986.

- WILEY, C. A.; MASLIAH, E.; MOREY, M.; LEMERE, C.; DETERESA, R.; GRAFE, M.; HANSEN, L.; TERRY, R. - Neocortical damage during HIV infection. **Ann. Neurol.**, **29**: 651-657, 1991.
- WILEY, C. A.; ACHIM, C. L.; SCHRIER, R. D.; HEYES, M. P.; McCUTCHAN, J. Á.; GRANT, I. - Relationship of cerebrospinal fluid immune activation associated factors to HIV encephalitis. **AIDS**, **6**: 1299-1307, 1992.
- WILKINSON, I. D.; LUNN, S.; MISKIEL, A.; MILLER, R. F.; PALEY, M. N. J.; WILLIAMS, I.; CHINN, J. S.; HALL-CRAGGS, M. A.; NEWMAN, S. P.; KENDALL, B. E.; HARRISON, M. J. G. - Proton MRS and quantitative MRI assessment of the short term neurological response to antiretroviral therapy in AIDS. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **63**: 477-482, 1997.
- WILKINSON, I. D.; MILLER, R. F.; MISKIEL, A.; PALEY, M. N. J.; HALL-CRAGGS, M. A.; BALDEWEG, T.; WILLIAMS, I. G.; CARTER, S.; NEWMAN, S. P.; KENDALL, B. E.; CATALAN, J.; CHINN, J. S.; HARISON, M. J. G. - Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in asymptomatic HIV infection. **AIDS**, **11**: 289-295, 1997.
- WILSON, R.S.; KASZNIAK, A.W.; FOX, J.H. -Language deterioration in dementia. Paper presented at the 9th annual meeting of the International Neuropsychological Society. Atlanta, GA., 1981.
- WINER, J.B.; BANG, B.; CLARKE, J.R.; KNOX, K.; COOK, T.J.; GOMPELS, M.; HUGHES, R.A.; HALL, S.M.; PINCHING, A.J.; HARRIS, J.W.- A study of neuropathy in HIV infection. **Q. J. Med.**, **302**: 473-488, 1992.
- WONG, B.; GOLD, .J.W.M.; BROWN, A.E. Central nervous system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. **Ann. Intern. Med.** **100**: 36-42, 1984.
- WONG, M.C.; SUITE, N.D.A.; LABAR, D.R.- Seizures in human immunodeficiency virus infection. **Arch. Neurol.**, **47**: 640-642, 1990.

- WORLD HEALTH ORGANIZATION consultation on the neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection. Geneva, 11-13 January 1990. **AIDS**, 4: 935-936, 1990.
- WORTH, J. L.; SAVAGE, C. R.; BAER, L.; ESTY, E. K.; NAVIA, B. A. - Computer-based neuropsychological screening for AIDS dementia complex. **AIDS**, 7: 677-681, 1993.
- YARCHOAM, R.; BROUWERS, P.; BERG, G.; FISCHL, M. A.; SPITZER, A. R.; WICHMAN, A.; GRAFMAN, J.; THOMAS, R. V.; SAFAI, B.; BRUNETTI, A.; PERNO, C. F.; SCHMIDT, P. J.; LARSON, S. M.; MYERS, C. E.; BROADER, S. - Response of human-immunodeficiency-virus associated neurological disease to 3-azido-3-deoxythymidine. **Lancet**, 17: 132-135, 1987.
- YINNON, A.M.; COURTY-DONIGER, P.; POLITO, R.; REICHMAN, R.C. - **Serologic response to treatment of syphilis in patients with HIV infection.** Arch. Inter. Med., 156: 321-325, 1996.
- ZHANG, L.; HE, T.; TALA, A.; WANG, G.; FRANKEL, S.S.; HO, D.D. - In vivo distribution of the human immunodeficiency virus/ simian immunodeficiency virus conceptors: CXCR4, CCR3 and CCR5. **J. Virol.**, 72: 5035 -5045, 1998.
- ZIGMOND, A.S.; SNAITH, R.P.- The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta Psychiatr. Scand.**, 67: 361-370, 1983.
- ZUGER, A.; LOUIE, E.; HOLZMAN, R. S.; SIMBERKOFF, M.S.; RAHAL, J.J.- Cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Inter. Med.**, 104: 234-240, 1986.



9. FONTES CONSULTADAS

- HERANI, M. L. G. – Normas para a apresentação de dissertações e teses. São Paulo. **BIREME**. 1990, 46p.
- ROTHER, E.T.; BRAGA, M.E.R. – Como elaborar sua tese: Estrutura e referências. Editoração Eletrônica. São Paulo, 2001



10. ANEXOS

Quadro 7: Estatísticas descritivas por tempo, das avaliações neuropsicológicas, psicopatológicas e teste para o abuso do álcool (n=88).

Variável	Estatísticas Descritivas por Tempo					
	Variável	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
MEEM	MEEM0	88	28.42	1.92	20.00	30.00
	MEEM1	88	28.42	1.58	23.00	30.00
	MEEM2	88	28.31	1.95	22.00	30.00
	MEEM3	88	28.75	1.58	22.00	30.00
	MEEM4	88	28.99	1.23	25.00	30.00
	MEEM5	88	28.97	1.33	23.00	30.00
Fluência Verbal	FV0	88	16.91	5.28	6.00	30.00
	FV1	88	18.64	6.25	4.00	35.00
	FV2	88	19.34	6.65	2.00	38.00
	FV3	88	19.80	6.08	5.00	36.00
	FV4	88	20.40	5.95	9.00	44.00
	FV5	88	20.69	5.96	7.00	35.00
Dígito Símbolo	DS0	88	51.18	16.11	15.00	90.00
	DS1	88	53.93	14.52	18.00	90.00
	DS2	88	55.52	15.10	23.00	100.00
	DS3	88	55.97	13.24	28.00	100.00
	DS4	88	54.60	15.01	24.00	100.00
	DS5	88	56.16	16.74	18.00	100.00
HAD – Ansiedade	HADA0	88	4.95	3.10	0.00	14.00
	HADA1	88	4.31	2.81	0.00	13.00
	HADA2	88	4.65	3.19	0.00	14.00
	HADA3	88	4.16	3.18	0.00	16.00
	HADA4	88	4.09	3.12	0.00	15.00
	HADA5	88	4.44	3.65	0.00	16.00
HAD – Depressão	HADD0	88	5.00	3.80	0.00	15.00
	HADD1	88	4.75	3.90	0.00	17.00
	HADD2	88	4.70	3.91	0.00	16.00
	HADD3	88	4.14	3.74	0.00	16.00
	HADD4	88	4.57	4.27	0.00	16.00
	HADD5	88	4.35	4.50	0.00	23.00
HAD – Soma	HADS0	88	11.25	6.99	1.00	32.00
	HADS1	88	10.36	6.92	0.00	29.00
	HADS2	88	10.67	7.26	0.00	31.00
	HADS3	88	9.59	6.89	1.00	33.00
	HADS4	88	9.97	7.59	0.00	34.00
	HADS5	88	9.77	7.97	0.00	35.00
	Continua					

Quadro 7: Estatísticas descritivas por tempo, das avaliações neuropsicológicas, psicopatológicas e teste para o abuso do álcool (n=88). (Continuação)

Variável	Estatísticas Descritivas por Tempo					
Repetição de dígitos Ordem Direta	Variável	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
	RDOD0	88	5.53	2.14	2.00	13.00
	RDOD1	88	5.88	2.12	2.00	12.00
	RDOD2	88	6.04	1.96	3.00	11.00
	RDOD3	88	6.31	2.09	3.00	14.00
	RDOD4	88	6.53	1.85	2.00	11.00
	RDOD5	88	6.56	2.10	3.00	11.00
Repetição de dígitos Ordem Inversa	Variável	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
	RDOI0	88	5.01	2.01	2.00	10.00
	RDOI1	88	5.08	1.76	2.00	10.00
	RDOI2	88	5.05	2.03	2.00	13.00
	RDOI3	88	5.35	2.07	2.00	13.00
	RDOI4	88	5.26	1.94	2.00	13.00
	RDOI5	88	5.35	2.25	2.00	13.00
Memória Lógica	Variável	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
	ML0	88	8.81	3.80	1.50	17.00
	ML1	88	8.95	4.14	0.00	17.00
	ML2	88	9.75	3.96	2.50	18.00
	ML3	88	10.37	3.80	3.00	21.00
	ML4	88	10.99	4.09	2.00	22.00
	ML5	88	11.24	4.19	2.50	20.00
Tempo Trilha A	Variável	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
	TA0	88	45.58	19.18	14.00	105.00
	TA1	88	46.36	19.52	15.00	100.00
	TA2	88	46.83	22.58	10.00	120.00
	TA3	88	47.18	24.77	20.00	140.00
	TA4	88	41.86	20.17	15.00	130.00
	TA5	88	40.82	16.53	17.00	120.00
Tempo Trilha B	Variável	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
	TB0	88	156.95	87.22	39.00	300.00
	TB1	88	142.40	81.19	40.00	300.00
	TB2	88	144.55	91.92	40.00	300.00
	TB3	88	143.60	90.66	40.00	300.00
	TB4	88	138.05	86.09	35.00	300.00
	TB5	88	138.97	96.49	25.00	300.00
CAGE	Variável	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
	CAGE0	88	0.58	0.89	0.00	4.00
	CAGE1	88	0.55	0.95	0.00	4.00
	CAGE2	88	0.43	0.88	0.00	4.00
	CAGE3	88	0.57	0.97	0.00	4.00
	CAGE4	88	0.67	0.92	0.00	4.00
	CAGE5	88	0.53	0.82	0.00	4.00

Continua

Quadro 7: Estatísticas descritivas por tempo, das avaliações neuropsicológicas, psicopatológicas e teste para o abuso do álcool (n=88). (Continuação)

Variável	Estatísticas Descritivas por Tempo					
	Variável	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
Figura Complexa de Rey Cópia	REYC1	88	31.76	4.45	17.00	36.00
	REYC2	88	31.79	5.40	3.00	36.00
	REYC3	88	32.11	4.85	7.50	36.00
	REYC4	88	32.03	5.84	5.00	36.00
	REYC5	88	31.82	5.10	9.50	36.00
Figura Complexa de Rey Memória	REYM1	88	18.02	6.40	4.00	31.00
	REYM2	88	19.02	7.66	0.00	36.00
	REYM3	88	19.95	7.59	0.00	32.50
	REYM4	88	21.69	7.14	5.50	33.50
	REYM5	88	21.11	7.16	0.00	35.00

DP – Desvio-padrão; MEEM – Mini-exame do Estado Mental; HAD – Escala hospitalar de ansiedade e depressão.

Quadro 8: Estatísticas descritivas por tempo, das variáveis dos exames laboratoriais de relevância (n=88).

Variável		Estatísticas Descritivas por tempo				
	Variável	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
Hematócrito	HT1	88	40.34	4.97	25.00	53.00
	HT2	88	40.64	4.61	27.00	53.00
	HT3	88	40.53	4.52	27.00	51.00
	HT4	88	41.08	4.43	31.00	52.00
	HT5	88	41.13	4.45	30.00	51.00
Hemoglobina	HB1	88	13.60	1.65	9.00	17.50
	HB2	88	13.79	1.66	8.30	17.70
	HB3	88	13.60	1.57	9.30	17.10
	HB4	88	13.66	1.55	9.90	17.30
	HB5	88	13.77	1.61	9.40	17.30
%de Linfócitos CD4+	T41	88	17.48	7.45	3.00	37.00
	T42	88	18.09	8.44	2.00	43.00
	T43	88	19.39	8.63	2.00	44.00
	T44	88	20.02	8.54	0.50	45.00
	T45	88	20.83	9.04	1.00	42.00
Relação CD4/CD8	CD4CD81	88	0.35	0.23	0.10	1.50
	CD4CD82	88	0.37	0.26	0.10	1.60
	CD4CD83	88	0.41	0.26	0.10	1.30
	CD4CD84	88	0.42	0.26	0.10	1.30
	CD4CD85	88	0.46	0.28	0.10	1.30
Contagem absoluta de linfócitos CD4+	CD4C1	88	232.28	105.39	28.00	534.00
	CD4C2	88	270.88	124.44	65.00	748.00
	CD4C3	88	300.88	137.72	64.00	717.00
	CD4C4	88	328.68	156.25	20.00	754.00
	CD4C5	88	331.89	162.73	7.00	896.00
Carga Viral do HIV-1	CARGAV1	88	25182.77	41809.53	0.00	210392.00
	CARGAV2	88	20459.99	59944.17	0.00	420492.00
	CARGAV3	88	22265.70	81090.90	0.00	621352.00
	CARGAV4	88	12611.59	44160.32	0.00	290400.00
	CARGAV5	88	19707.91	55111.82	0.00	310000.00

DP – Desvio-padrão.

Quadro 9: Tabelas de frequência das alterações encontradas nas avaliações clínicas, por tempo (n=88).

SINAIS ENCONTRADOS NAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS			ALTERAC3			Frequência	Percentual	

			NAO			13	14.8	
			SIM			75	85.2	n = 88
ALTERAC1			Frequência	Percentual				

NAO			5	5.7				
SIM			83	94.3	n = 88			
ALTERAC2			Frequência	Percentual				

NAO			4	4.5				
SIM			84	95.5	n = 88			
ALTERAC4			Frequência	Percentual				

NAO			14	15.9				
SIM			74	84.1	n = 88			
ALTERAC5			Frequência	Percentual				

NAO			10	11.4				
SIM			78	88.6	n = 88			

Quadro 10: Tabelas de frequência e estatísticas descritivas, por tempo de estudo, da atividade laborativa, consumo de álcool e drogas (n=88).

CONDIÇÃO DE TRABALHO								
TRABALHO	TEMPO							
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		Total
ATIVO	64	68	64	65	59	54		374
	72.73	77.27	72.73	73.86	67.05	61.36		
INATIVO	24	20	24	23	29	34		154
	27.27	22.73	27.27	26.14	32.95	38.64		
Total	88	88	88	88	88	88		528
CONSUMO DE ALCÓOL								
ÁLCÓOL	TEMPO							
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		Total
NÃO	58	55	54	53	54	51		325
	65.91	62.50	61.36	60.23	61.36	57.95		
SIM	30	33	34	35	34	37		203
	34.09	37.50	38.64	39.77	38.64	42.05		
Total	88	88	88	88	88	88		528
CONSUMO DE OPIÁCEOS								
OPIÁCEOS	TEMPO							
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		Total
NÃO	87	87	87	88	88	85		522
	98.86	98.86	98.86	100.00	100.00	96.59		
SIM	1	1	1	0	0	3		6
	1.14	1.14	1.14	0.00	0.00	3.41		
Total	88	88	88	88	88	88		528
CONSUMO DE ESTIMULANTES - COCAÍNA								
COCAÍNA	TEMPO							
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		Total
NÃO	68	72	75	80	82	66		443
	77.27	81.82	85.23	90.91	93.18	75.00		
SIM	20	16	13	8	6	22		85
	22.73	18.18	14.77	9.09	6.82	25.00		
Total	88	88	88	88	88	88		528

Continua

Quadro 10: Tabelas de freqüência e estatísticas descritivas, por tempo de estudo, da atividade laborativa, consumo de álcool e drogas (n=88). (Continuação)

CONSUMO DE CANNABIS								
CANNABIS	TEMPO							
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		Total
NÃO	64	69	71	74	79	59		416
	72.73	78.41	80.68	84.09	89.77	67.05		
SIM	24	19	17	14	9	29		112
	27.27	21.59	19.32	15.91	10.23	32.95		
Total	88	88	88	88	88	88		528
CONSUMO DE LSD								
LSD	TEMPO							
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		Total
NÃO	85	86	86	88	88	83		516
	96.59	97.73	97.73	100.00	100.00	94.32		
SIM	3	2	2	0	0	5		12
	3.41	2.27	2.27	0.00	0.00	5.68		
Total	88	88	88	88	88	88		528
OUTRAS DROGAS RECREACIONAIS								
OUTRAS DROGAS	TEMPO							
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		Total
NÃO	87	87	87	88	88	87		524
	98.86	98.86	98.86	100.00	100.00	98.86		
SIM	1	1	1	0	0	1		4
	1.14	1.14	1.14	0.00	0.00	1.14		
Total	88	88	88	88	88	88		528
CONSUMO DE PELO MENOS UMA DROGA RECREACIONAL								
DROGAS	TEMPO							
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		Total
NÃO	62	66	70	72	77	57		404
	70.45	75.00	79.55	81.82	87.50	64.77		
SIM	26	22	18	16	11	31		124
	29.55	25.00	20.45	18.18	12.50	35.23		
Total	88	88	88	88	88	88		528

No último quadro desta tabela foi contado como apenas um indivíduo, quando este fazia uso de mais de um tipo de droga. Assim, o total de indivíduos com algum consumo de droga não foi o resultado da soma dos quadros de consumo setorizado, por droga.

Quadro 11: Tabelas de freqüência e estatísticas descritivas por tempo de estudo, das anormalidades do exame neurológico (n=88).

ANORMALIDADE NEUROLÓGICA								
ANOR. NEUROL.		TEMPO						Total
Freqüência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		
NÃO	70	68	65	63	61	60		387
	79.55	77.27	73.86	71.59	69.32	68.18		
SIM	18	20	23	25	27	28		141
	20.45	22.73	26.14	28.41	30.68	31.82		
Total	88	88	88	88	88	88		528
SÍNDROME PIRAMIDAL								
S. PIRAMIDAL		TEMPO						Total
Freqüência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		
NÃO	83	82	81	81	80	79		486
	94.32	93.18	92.05	92.05	90.91	89.78		
SIM	5	6	7	7	8	9		42
	5.68	6.82	7.95	7.95	9.09	10.22		
Total	88	88	88	88	88	88		528
MIELOPATIA								
MIELOPATIA		TEMPO						Total
Freqüência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		
NÃO	86	87	87	87	87	87		521
	97.73	98.86	98.86	98.86	98.86	98.86		
SIM	2	1	1	1	1	1		7
	2.27	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14		
Total	88	88	88	88	88	88		528
NEUROPATIA								
NEUROPATIA		TEMPO						Total
Freqüência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		
NÃO	79	77	75	73	72	71		447
	89.78	87.50	85.23	82.95	81.82	80.68		
SIM	9	11	13	15	16	17		81
	10.22	12.50	14.77	18.05	18.18	19.32		
Total	88	88	88	88	88	88		528

Continua

Quadro 11: Tabelas de frequência e estatísticas descritivas por tempo de estudo, das anormalidades do exame neurológico (n=88). (Continuação)

MIOPATIA								
MIOPATIA		TEMPO						Total
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		
NÃO	87	87	87	87	87	88		523
	98.86	98.86	98.86	98.86	98.86	100.00		
SIM	1	1	1	1	1	0		5
	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	0.00		
Total	88	88	88	88	88	88		528
SÍNDROME CEREBELAR								
SÍND. CEREBELAR		TEMPO						Total
Frequência,								
Col Pct	,T0	,T1	,T2	,T3	,T4	,T5		
NÃO	87	87	87	87	87	87		522
	98.86	98.86	98.86	98.86	98.86	98.86		
SIM	1	1	1	1	1	1		6
	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14		
Total	88	88	88	88	88	88		528

