



Universidade Federal do Pará
Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento
Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento

**Correlatos Eletrofisiológicos e Comportamentais de Distúrbios Neurocognitivos Associados ao
HIV: Alterações na Frequência Gama e em Tarefas Cognitivas**

Gabriela Arantes Neuber

Belém – PA
Fevereiro/2019



Universidade Federal do Pará
Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento
Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento

**Correlatos Eletrofisiológicos e Comportamentais de Distúrbios Neurocognitivos Associados ao
HIV: Alterações na Frequência Gama e em Tarefas Cognitivas**

Gabriela Arantes Neuber

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Eliã Pinheiro Botelho.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Carla Cristina Paiva Paracampo

Belém – PA
Fevereiro/2019



Universidade Federal do Pará

Núcleo de Teoria e Pesquisa do Comportamento

Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento

**Correlatos Eletrofisiológicos e Comportamentais de Distúrbios Neurocognitivos Associados ao
HIV: Alterações na Frequência Gama e em Tarefas Cognitivas**

Candidata: Gabriela Arantes Neuber

Data da defesa: ___/___/2019

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eliã Pinheiro Botelho (UFPA) – Orientador

Prof^a. Dr^a. Carla Cristina Paiva Paracampo (UFPA) – Coorientadora

Prof. Dr. Olavo de Faria Galvão (UFPA) – Membro

Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues (UFPA-Externo) – Membro

Prof. Dr. Fernando Allan de Farias Rocha (UFPA) – Suplente

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

N478c NEUBER, GABRIELA ARANTES
Correlatos Eletrofisiológicos e Comportamentais de Distúrbios
Neurocognitivos Associados ao HIV : Alterações na Frequência
Gama e em Tarefas Cognitivas / GABRIELA ARANTES
NEUBER. — 2019.
82 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Eliã Pinheiro Botelho
Coorientação: Profª. Dra. Carla Cristina Paiva Paracampo
Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em
Neurociências e Comportamento, Núcleo de Teoria e Pesquisa do
Comportamento, Universidade Federal do Pará, Belém, 2019.

1. Eletroencefalograma. 2. frequência gama. 3. distúrbios
cognitivos. 4. HIV. I. Título.

CDD 612.8

Agradecimentos

A muitas pessoas desejo agradecer,
Mas nomes temo esquecer.
Jamais poderia vencer,
Sem suporte receber.

Entrei nessa por incentivo de amigos,
que no mesmo barco se lançaram comigo.
Caminhei sem conhecer os perigos,
Mas quando eles vieram, nunca me faltou abrigo.

No caminho eu encontrei mentes sábias a me ensinar.
As disciplinas não foram fáceis,
Mas muitas histórias temos pra contar.

Em Seminários nós sofremos pro projeto escrever.
Era pré-requisito pra qualificação,
E não tinha como fugir dela, não.

Eram muitos artigos pra ler,
E pouco tempo para escrever.
Mas a proposta era aprender e a multidisciplinaridade exercer.

Aprendi sobre Psicologia da Evolução,
E isso me aqueceu o coração.
Descobri muitas das razões
Da força motriz das relações.

Na Análise Experimental do Comportamento eu me esforcei,
Mas uma nota baixa eu terei.
Sobre controle por regras eu li,
Mas parece que não compreendi.

Na neurociência eu me encontrei,
E por esse conhecimento me apaixonei.
Hoje eu sei que o céu estrelado
Parece neurônios pelo cérebro espalhados.

A coleta de dados foi um grande desafio,
E minha vontade de desistir ficou por um fio.
Mas eu ainda não sabia, que processar os dados me enlouqueceria.

Depois veio a escrita da dissertação,
E eu me superei na procrastinação.
Mas não era preguiça minha.
Eu até tentava, mas a inspiração não vinha.

Até que um dia aconteceu e o prazo esvaneceu.
Eu não tinha mais pra onde correr,
E precisei me virar pra escrever.

O cérebro é mesmo um fanfarrão,
E com os pensamentos acelera o coração.
Foram muitas noites sem dormir,
E muito ácido gástrico a produzir.

Por fim eu consegui e meu trabalho eu imprimi.
Agora estou aqui, inspirada pra rimas construir.
Encerro meus agradecimentos a todos que me ajudaram.
De colegas a professores, de amigos a funcionários.

Gratidão ao meu orientador, **Professor Dr. Eliã Botelho**, que me esclareceu,
E em muitos momentos me acolheu.
À minha coorientadora, **Professora Dra. Carla Paracampo**, que me auxiliou e no meu
trabalho muito somou.

A algumas pessoas sou eterna devedora e registro aqui minha gratidão por elas.
Professor Dr. Antônio Pereira e Professora Dra. Rachel Ripardo.
Eduardo Diehl, colega Gilberto e José Fiel.

Aos meus pais queridos, **Cândido e Alcione**, meu amor e gratidão eterna.
Honro a história de cada um
E trago comigo a força que vem dela.

Aos meus irmãos, **Carol e Fred**, a quem devoto meu amor mais terno.
Vocês trilharam esse caminho primeiro
E me inspiraram pra que eu o fizesse por inteiro.

Agora também ao **João Vitor e a Laura** que é presente da vida.
E, ainda que de longe, acompanho a suas lidas.

Gratidão ao grande Arquiteto do Universo, fonte criadora da vida.
Nela lanço-me com intensão plena, seguindo em minha jornada,
Fazendo deste ponto de chegada um novo ponto de partida,
sem nunca desistir da caminhada.

Gratidão!
Gabriela Arantes Neuber

Resumo

Os prejuízos cognitivos causados pela infecção do HIV já são bem documentados na literatura. O presente estudo investigou a existência de alterações eletrofisiológicas e cognitivas em indivíduos adultos vivendo com HIV (PVHIV) em terapia antirretroviral, dando um maior foco à alteração da frequência gama (30-45Hz). A amostra foi composta de 16 participantes no grupo experimental (adultos vivendo com o vírus HIV) e 10 participantes no grupo controle (adultos saudáveis). Todos os participantes realizaram o registro do eletroencefalograma de olhos abertos, em repouso, e foram submetidos à avaliação neuropsicológica composta por testes de memória/aprendizagem, atenção, linguagem, velocidade de processamento de informação, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e visuoconstrução. A amplitude média da frequência gama (30-45 Hz) em PVHIV esteve aumentada, em relação ao grupo controle, em todos os polos cerebrais (frontal, temporal, parietal e occipital), mais especificamente nas regiões frontal direita, linha média central e posterior esquerda. Também a frequência média de delta (polo temporal), teta (polo frontal e parietal), alfa (frontal, temporal e occipital) e beta (frontal, temporal e parietal) apresentaram aumento significativo. Nos testes neuropsicológicos, apenas a função cognitiva de velocidade de processamento de informação e o Exame Cognitivo de Addenbrook (versão revisada – ACE-R), como instrumento de rastreio breve para a identificação de prejuízos cognitivos associados ao HIV diferenciaram participantes com HIV dos controles saudáveis. Diferente do grupo controle, PVHIV não apresentaram correlação da frequência gama com o desempenho nos testes de atenção (TMT-A), linguagem (Fluência Verbal – categoria animais) e memória operacional (Dígitos – WAIS-III). Comprovamos a importância da utilização do EEG para detecção precoce de danos cognitivos associados ao HIV e que alterações na frequência gama pode ser um biomarcador de alterações cognitivas causadas pela infecção do vírus.

Palavras-chave: Eletroencefalograma, frequência gama, distúrbios cognitivos, HIV.

Abstract

Cognitive impairments caused by HIV infection are well documented in the literature. The present study investigated the existence of electrophysiological and cognitive alterations in adult individuals living with HIV (PVHIV) in antiretroviral therapy, giving a greater focus to the change in the gamma frequency (30-45hz). A sample consisted of 16 participants in the experimental group (adults living with the HIV virus) and 10 participants in the control group (healthy adults). All participants were submitted the electroencephalogram with open eyes, at rest, and to neuropsychological assessment consisting of memory/learning tests, attention, language, information processing speed, working memory, cognitive flexibility, inhibitory control and visuoconstruction. The average amplitude at frequency range (30-45 Hz) in patients increased in relation to the control group, in all cerebral poles (frontal, temporal, parietal and occipital); more specifically in the right frontal regions, central and left posterior midline. Also, the mean frequency of delta (temporal pole), theta (frontal and parietal pole), alpha (frontal, temporal and occipital) and beta (frontal, temporal and parietal) showed significant increase. In neuropsychological tests, only cognitive function of information processing speed and the cognitive examination of Addenbrook (revised version – ACE-R) as a brief screening tool for the identification of cognitive impairments associated with HIV differentiate participants with HIV from healthy controls. Unlike the control group, PVHIV did not present a correlation of the gamma power with the performance ins Tests of attention (TMT-A), Language Verbal Fluency – Animal category) and Operating Memory (Dígitos – WAIS-III). The importance of using EEG for early detection of cognitive damage associated with HIV has been confirmed. Also has been confirmed that changes in gamma frequency may be a biomarker of cognitive alterations caused by virus infection.

Keywords: Electroencephalogram, gamma band, cognitive impairment functioning, HIV.

Lista de Figuras

FIGURA 1. Córtex cerebral dividido em lobos – Lobo Frontal, Lobo Parietal, Lobo Temporal e Lobo Occipital.	17
FIGURA 2. Disposição dos eletrodos, segundo sistema 10-20.	37
FIGURA 3. Identificação das regiões cerebrais específicas a partir da colocação dos eletrodos pelo sistema 10-20. Nomes das regiões adicionadas à figura pela autora.	43
FIGURA 4. Comparação do valor médio das amplitudes das frequências delta, teta, alfa, beta e gama, por regiões cerebrais – frontal, temporal, parietal e occipital, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.	49
FIGURA 5. Comparação do valor médio da amplitude da frequência gama, por regiões cerebrais específicas (frontal esquerda, linha média frontal, frontal direita, central esquerda, linha média central, central direita, posterior esquerda, linha média posterior e posterior direita), entre o grupo controle e o grupo experimental.	50
FIGURA 6. Comparação dos testes neuropsicológicos separados por domínios cognitivos, entre o grupo de experimental e o grupo controle – Flexibilidade Cognitiva, Velocidade de Processamento, Linguagem e Visuoconstrução.	52
FIGURA 7. Comparação dos testes neuropsicológicos separados por domínios cognitivos, entre o grupo de experimental e o grupo controle – Memória Verbal Imediata e Tardia, Memória Visual Imediata e Tardia.	53
FIGURA 8. Comparação dos testes neuropsicológicos separados por domínios cognitivos, entre o grupo de experimental e o grupo controle – Atenção e Memória Operacional.	54
FIGURA 9. Correlação do valor médio da amplitude da frequência gama com os resultados em percentis no teste TMT-A (atenção sustentada), do grupo experimental e do grupo controle.	56
FIGURA 10. Correlação do valor médio da amplitude da frequência gama com os resultados em percentis no teste Fluência Verbal (categoria-animal), do grupo experimental e do grupo controle.	57
FIGURA 11. Correlação do valor médio da amplitude da frequência gama com os resultados em percentis no teste memória operacional, pontuação total, no subteste Dígitos – WAIS-III, do grupo experimental e do grupo controle.	58

Lista de Tabelas

TABELA 1. Dados sociodemográficos do grupo controle e grupo experimental.	46
TABELA 2. Comparação das médias das amplitudes das frequências delta, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.	47
TABELA 3. Comparação das médias das amplitudes das frequências teta, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.	47
TABELA 4. Comparação das médias das amplitudes das frequências alfa, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.	48
TABELA 5. Comparação das médias das amplitudes das frequências beta, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.	48
TABELA 6. Comparação das médias das amplitudes das frequências gama, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.	48
TABELA 7. Comparação entre as medianas dos testes neuropsicológicos, descritos por domínios cognitivos, do grupo experimental (PVHIV) e do grupo controle.	51
TABELA 8. Correlação da amplitude da frequência gama com os resultados dos testes neuropsicológicos descritos por domínios cognitivos do grupo de PVHIV e do grupo controle.	55
TABELA 9. Média da pontuação das escalas utilizadas para avaliação do estado mental geral dos participantes com PVHIV e do grupo experimental que completaram as etapas de registro do EEG e da avaliação neuropsicológica (ANP).	59

Lista de Quadros

QUADRO 1. Testes da bateria neuropsicológica apresentados por domínio cognitivo 39
na ordem de aplicação, objetivo, tempo estimado para aplicação, acessibilidade,
estudos normativos, Escalas e ACE-R.

Sumário

Introdução	14
Distúrbios Neurocognitivos Associados ao HIV (HAND)	18
Avaliação Neuropsicológica	20
Instrumentos de rastreio (aplicação breve)	25
Eletroencefalograma (EEG)	28
Objetivos	34
Geral	34
Específico	34
Método	35
Participantes	35
Instrumentos	36
Procedimento	36
Etapa 1- Registro do Eletroencefalograma	37
Etapa 2- Avaliação Neuropsicológica	38
Análise do Eletroencefalograma	41
Análise Estatística	43
Resultados	45
Registros do Eletroencefalograma	47
Avaliação Neuropsicológica	50
Correlação da amplitude da frequência gama com os resultados dos testes neuropsicológicos.	54
Discussão	59
Referências	68
Apêndice: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	80

Lista de Siglas e Abreviaturas

APA – Associação Americana de Psiquiatria

AVDs – atividades de vida diárias

ACE-R – Exame Cognitivo de Addenbrooke (Versão Revisada)

BDI-II – Inventário de Depressão de Beck - II

BVMT – Brief Visuospatial Memory Test

DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Menal Disorders – 5a edition)

EEG – Eletroencefalograma

HAND – Distúrbios Neurocognitivos Associados ao HIV

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HVLT-R – Hopkins Verbal Learning Test (HVLT-R)

Hz – Hertz

IHDS – International HIV dementia scale

MCST – Modified Card Sorting Test

MD – Média

MEG - Magnetoencefalografia

MMSE – Mini-Mental State Examination

MOCA – Montreal Cognitive Assessment

PVHIV – Pessoas vivendo com HIV

RB – Resultado Bruto

SD – Desvio Padrão

SNC - Sistema Nervoso Central

TARVc - Terapia Antirretroviral combinada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TMT-A – Trail Making Test-A

TMT-B – Trail Making Test-B

UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

WAIS-III - Escala de Inteligência Wechsler – 3ª Ed.

Nas últimas décadas, a introdução da terapia antirretroviral possibilitou o aumento no tempo e na qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV. O tratamento antirretroviral também reduziu o risco de danos neurocognitivos mais graves associados à infecção pelo vírus. No entanto, ainda são frequentes os distúrbios neurocognitivos leves. Neste contexto, é de suma importância a identificação de métodos diagnósticos sensíveis que possibilitem a detecção e intervenção precoce em pacientes com esses distúrbios.

Diante dos índices apresentados no último relatório do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS – o UNAIDS (2016), a abordagem diagnóstica e interventiva se torna ainda mais urgente. De acordo com o relatório, até o final de 2015 existiam aproximadamente 2 milhões de pessoas vivendo com HIV na América Latina, sendo que o Brasil, sozinho, concentrava 40% dos casos de novas infecções pelo HIV. O número anual de novas infecções tem aumentando lentamente e, no período de 2010 a 2015, os índices nacionais de infecção pelo HIV aumentaram em 4%. Atualmente, estima-se que o número de pessoas vivendo com HIV no país é de 830.000 (UNAIDS, 2016). Segundo o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS (2016), no período de 2007 a 2016, foram notificados 136.945 novos casos de infecção pelo HIV no território nacional. Dessas notificações, 67% dos casos era referente ao público masculino e 33% referente ao público feminino e 52% dos casos notificados estavam na faixa etária de 20 a 34 anos.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), é classificado como membro da família *Retroviridae*, cujo genoma é constituído apenas por RNA e, por esta razão, necessita de uma célula hospedeira para replicar sua informação genética. Através da liberação da enzima viral transcriptase reversa, o RNA viral é convertido em DNA viral e passa a integrar o genoma da célula infectada. Essa integração possibilita a produção dos transcritos virais (RNA e proteínas) que, através de um processo de condensação em áreas da membrana plasmática, são liberados no meio

extracelular como partículas virais, as quais irão infectar outras células e dão início a um novo ciclo de replicação (Hong & Banks, 2015; Minagar, et al., 2008; Valcour, Sithinamsuwan, Letendre & Ances, 2011).

O HIV infecta células importantes do sistema imunológico como os linfócitos T CD4⁺ e os macrófagos, as quais não sobrevivem à invasão do vírus. A rápida destruição dos linfócitos T CD4⁺ reduz a capacidade de defesa do organismo e aumenta a suscetibilidade às infecções oportunistas, doenças neoplásicas e neuropatológicas (Ellis, Calero & Stockin, 2009; Smith & Daniel, 2006).

Já na fase inicial da infecção pelo vírus do HIV, após a replicação do RNA viral e da liberação das partículas virais no meio extracelular, ocorre a entrada do vírus no Sistema Nervoso Central (SNC) (Minagar, et al., 2008). O vírus atravessa a barreira hematoencefálica através de monócitos e células CD4 + infectadas. Os monócitos infectados, ao entrar no SNC, se diferenciam em macrófagos e passam a infectar outras células como as microglias (Norman & Basso, 2015; Williams, Eugenin, Calderon & Berman, 2012). Outra forma possível do HIV adentrar o SNC é através das células endoteliais microvasculares da barreira hematoencefálica. Proteínas do HIV podem alterar a expressão das proteínas das células endoteliais que criam as junções estreitas da barreira hematoencefálica fazendo com que esta se torne permeável ao vírus, o qual passa a infectar diretamente as células gliais (Minagar, et al., 2008).

O HIV pode causar danos ao Sistema Nervoso Central (SNC) através da neurotoxicidade direta das proteínas virais produzidas e secretadas pelo vírus no meio extracelular ou por mecanismos indiretos caracterizados pela produção de citocinas, que são substâncias produzidas pelo sistema imunológico contra qualquer organismo invasor (Saylor et al., 2016; Valcour, Sithinamsuwan, Letendre & Ances, 2011; Zayyad & Spudich, 2015). Também a toxicidade produzida por microglias e macrófagos infectados provoca um processo inflamatório crônico no SNC (Minagar, Commins, Alexander, et al., 2008) causando alterações

estruturais e químicas ao sistema nervoso devido a lesões e morte de células neuronais, o que resulta em prejuízos no funcionamento das habilidades cognitivas e comportamentais (Christo, 2010; Ellis, Calero & Stockin, 2009).

Outra possível causa das alterações neurocognitivas em pessoas vivendo com o HIV é a própria toxicidade dos antirretrovirais utilizados para suprimir a replicação do vírus (Upton, Taiwo, & Robertson 2013). Após o surgimento da Terapia Antirretroviral combinada (TARVc), no ano de 1996, houve uma queda importante na incidência da demência associada ao HIV, mas ainda persistem, nos dias atuais, as manifestações mais leves dos transtornos neurocognitivos causados pela infecção do HIV (Pinheiro, 2016; Arrares, 2014; Ellis, Calero e Stockin, 2009). Quanto a este aspecto, alguns estudos recentes têm correlacionado o uso prolongado dos antirretrovirais ao processo de neurotoxicidade do SNC e a relação desse efeito colateral neurotóxico com a prevalência de alterações neurocognitivas mais brandas (Shah, et al., 2016; Underwood, Robertson & Winston, 2015).

Distúrbios neurocognitivos

Os transtornos ou alterações neurocognitivas podem ser definidos, de acordo com o DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th edition), como déficits cognitivos adquiridos a partir de modificações funcionais, químicas ou estruturais do cérebro e são caracterizados por um declínio na capacidade cognitiva já anteriormente alcançada pelo indivíduo, não sendo resultantes de distúrbios do desenvolvimento neurológicos da infância (American Psychiatric Association - APA, 2014).

As seis principais funções cognitivas apresentadas pelo DSM-V que normalmente se encontram alteradas nos distúrbio neurocognitivos e que são cabíveis de avaliação a partir de instrumentos de medidas comportamentais são: a atenção, funções executivas, memória e aprendizagem, linguagem, função motora perceptual e cognição social (Sachdev et al., 2014).

De acordo com Lezak, (2004), as funções cognitivas envolvem os aspectos do comportamento relacionados ao processamento de informação, os quais se caracterizam pelas funções receptivas, memória e aprendizagem, pensamentos, funções expressivas e funções executivas, além do nível de alerta (atenção) e da taxa de atividade (velocidade). O termo neurocognitivo está relacionado aos circuitos neurais que possibilitam a expressão adequada da cognição, a qual está sujeita a distúrbios no caso de danos àqueles circuitos, resultando em alteração no comportamento e no afeto (Troncoso, 2013).

Os circuitos neurais compõem um conjunto de estruturas e áreas distintas em todo o cérebro. O córtex cerebral é dividido em regiões denominadas lobos que, por sua vez, são compostos de sulcos, giros e regiões que coordenam diferentes funções (Fuentes, Malloy-Diniz, de Camargo, & Cosenza, 2014). O lobo frontal tem participação em diversas funções comportamentais, como no complexo processamento de informações sensoriais, de tomada de decisão motora, planejamento dos movimentos, pensamentos, memórias e emoções. É considerado o centro das funções executivas. O lobo parietal participa do processamento de informações sensoriais como a percepção de tato, dor e posição dos membros, da autoimagem do corpo e a interação desta com o ambiente externo, além de integrar informações relacionadas à linguagem, raciocínio matemático e cognição visuoespacial. Já a participação do lobo occipital volta-se diretamente à visão, à percepção de formas e cores dos objetos e no reconhecimento facial. O lobo temporal participa das funções sensoriais de percepção e localização de sons, na compreensão da fala, em componentes de memória e emoções. Também participa da percepção do movimento visual e da percepção de forma visual e cores. O lobo da ínsula, localizado na profundidade do sulco lateral do cérebro, tem participação importante nas percepções corporais internas, no paladar, na dor e no equilíbrio (Fuentes, Malloy-Diniz, de Camargo, & Cosenza, 2014; Martin, 2013).

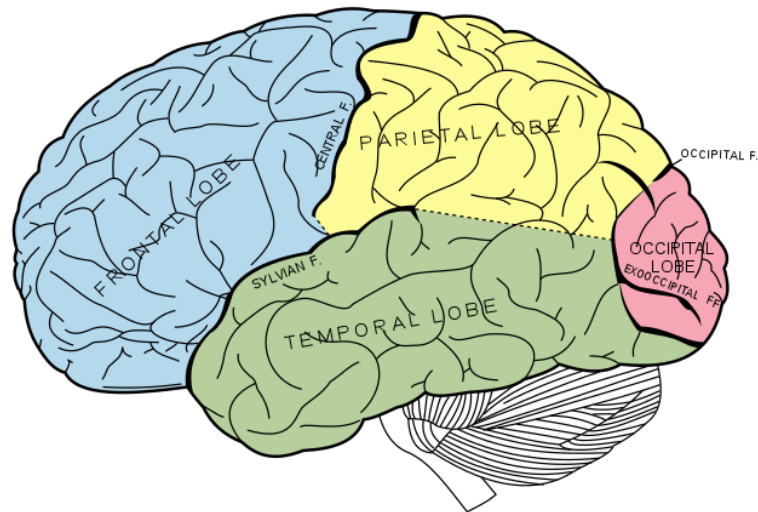


Figura 1. Córtex cerebral dividido em lobos – Lobo Frontal, Lobo Parietal, Lobo Temporal e Lobo Occipital.

Fonte: <https://www.kisspng.com/png-lobes-of-the-brain-parietal-lobe-frontal-lobe-huma-2255170/download-png.html>

Apesar da divisão do córtex em diferentes áreas e a associação destas com funções diversas, não é possível especificar localizações exatas para processos cognitivos. A expressão adequada da cognição consiste num processo dinâmico de integração dos circuitos neurais, sendo que neurônios localizados em regiões corticais podem integrar mais de um circuito e participar de várias funções, envolvendo inclusive estruturas subcorticais (Fuentes, Malloy-Diniz, de Camargo, & Cosenza, 2014).

Distúrbios Neurocognitivos Associados ao HIV (HAND)

É extensa e crescente a literatura correlacionando a infecção pelo vírus HIV e os danos neurais decorrentes da penetração do vírus no SNC, assim como com os prejuízos cognitivos e comportamentais relacionados a esses danos (Ellis, Calero & Stockin, 2009; Hong & Banks, 2015; Minagar et al., 2008; Montoya et al., 2019; Mohamed, Mohamed, Barker & Skolasky, 2018; Trujillo et al., 2005).

No decorrer da infecção pelo vírus, diferentes estágios de danos cognitivos podem ser identificados. A partir disso, Antinori et al. (2007) propuseram uma classificação diagnóstica

específica para os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV com base na presença e na gravidade dos comprometimentos cognitivos, assim como na identificação de prejuízos nas atividades de vida diária (AVDs), excluindo outras afecções neuropsiquiátricas como depressão grave, esquizofrenia, abuso de substância química e outras neuropatologias oportunistas. Esta classificação ficou conhecida como critérios de Frascati (Antinori et al., 2007; Troncoso, 2013).

As classificações diagnósticas são: 1- Distúrbio Neurocognitivo Assintomático, no qual o paciente apresenta alteração nos testes neuropsicológicos, mas sem comprometimento nas atividades de vida diária (AVDs); 2- Distúrbio Neurocognitivo Leve associado ao HIV, no qual, além de alterações na avaliação neurocognitiva, já estão presentes prejuízos nas atividades cotidianas e 3- Demência Associada ao HIV, que é a manifestação mais grave desses distúrbios e caracteriza-se por alterações proeminentes em vários domínios cognitivos e prejuízos acentuados nas AVDs (Antinori et al., 2007).

Ilustrando a utilização dos critérios de Frascati (Antinori et al., 2007), foi feito um estudo transversal, em uma instituição de ensino terciária em São Paulo, Brasil, visando estimar a prevalência de Distúrbios Neurocognitivos Associados ao HIV (HAND) no período de 2013 a 2015, que avaliou 412 pacientes infectados pelo HIV, adultos com até 4 anos de escolaridade e idade média de 45,3 anos. Com base na avaliação neuropsicológica abrangente, excluídas as doenças neurológicas ou psiquiátricas, os participantes foram classificados a partir dos critérios de Frascati. A prevalência de HAND foi de 73,6% nos participantes. Destes, 50,9% apresentaram comprometimento Neurocognitivo assintomático (ANI), 16,2% apresentaram distúrbio Neurocognitivo leve (MND) e 6,3% apresentavam demência associada ao HIV (HAD), mostrando que a manifestação assintomática foi a categoria mais frequente de HAND naquela cidade (Gascón et al., 2018).

Antinori et al. (2007) também estabeleceram que o diagnóstico dos transtornos neurocognitivos associados ao HIV deve ser feito a partir de avaliações neuropsicológicas

abrangentes, padrão ouro, ou seja, constituídas por testes padronizados e normatizados, sendo necessária a testagem de pelo menos cinco dos seguintes domínios cognitivos: linguagem, atenção, memória e aprendizagem, abstração, função executiva, visuoconstrução, velocidade de processamento de informação e habilidades motoras.

Os autores não especificaram os testes a serem utilizados, ficando a critério do avaliador a montagem da bateria neuropsicológica, a qual necessita ser composta, para ser considerada padrão ouro, por testes padronizados e normatizados quanto a fatores sociodemográficos e sensíveis para identificar a presença e a extensão dos déficits cognitivos (Fachel & Camey, 2000; Antinori et al., 2007).

Segundo Pacheco & Santos (2008), os estudos sobre os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV utilizam testes variados para compor as baterias, o que dificulta a comparação dos resultados entre eles. Por isso, os autores apontam a necessidade de se criar e utilizar métodos de avaliação padronizados para pessoas vivendo com HIV e validados para diferentes idiomas (Pacheco & Santos, 2008).

Avaliação Neuropsicológica

A investigação do déficit cognitivo e do seu grau de comprometimento pode ser feita através da avaliação neuropsicológica que consiste um método de análise do funcionamento cerebral a partir da sua expressão comportamental, ou seja, examina-se as diferentes operações mentais por meio da execução de tarefas que as exijam, utilizando de medidas quantitativas de desempenho para a compreensão das relações cérebro-comportamento (Lezak, 2004; Seabra & Carvalho, 2014; Taub et al., 2006).

Além disso, é possível associar os prejuízos cognitivos encontrados às áreas ou sistemas cerebrais envolvidos e correlacioná-los a algum transtorno ou doença, visando um diagnóstico diferencial e estimando o impacto daqueles prejuízos na adaptação do indivíduo à vida cotidiana (Camargo, Bolognani & Zuccolo, 2014; Seabra & Carvalho, 2014).

A avaliação neuropsicológica se dá através de entrevistas, questionário e testes psicológicos (Seabra & Carvalho, 2014). Os testes psicológicos podem ser definidos como um procedimento sistematizado que visa a obtenção de amostras de comportamentos relevantes ao funcionamento cognitivo e/ou afetivo. Os testes psicológicos que se propõe a avaliar funções cognitivas ou qualquer outra habilidade são chamados testes de habilidades e são os utilizados nas avaliações neuropsicológicas (Urbina, 2007). Um teste neuropsicológico padronizado indica a uniformidade de seus procedimentos de administração, avaliação e interpretação dos resultados, tendo por base para a avaliação destes a média e a variabilidade do desempenho coletivo de um determinado grupo de indivíduos (amostra normativa) com o qual os demais indivíduos que forem submetidos ao teste serão comparados (Seabra & Carvalho, 2014; Urbina, 2007).

O conjunto de testes neuropsicológicos escolhidos pelo examinador para compor uma avaliação recebe o nome de bateria neuropsicológica. O planejamento dessa bateria é feito em função das hipóteses relacionadas ao transtorno que um indivíduo pode estar apresentando. Mas é comum utilizar, inicialmente, uma bateria neuropsicológica básica que englobe a investigação dos principais domínios cognitivos, o que norteará a necessidade de aplicação ou não de testes mais específico (Capovilla, 2007).

No que diz respeito à bateria neuropsicológica padrão ouro adotada no presente estudo, selecionamos os testes neuropsicológicos mais apontados na literatura como sensíveis em detectar prejuízos neurocognitivos leves associados ao HIV, descritos a seguir.

Uma das funções cognitivas testadas por nossa bateria neuropsicológica é a memória. Esta consiste num processo cognitivo relacionado à aquisição (aprendizagem), conservação e evocação (recuperação) de informação (Cammarota, Bevilaqua & Izquierdo, 2008). Com base no tipo de conteúdo a ser resgatado, a memória pode ser classificada como memória de longo prazo, a qual pode ser dividida em memória declarativa/explícita e memória não

declarativa/implícita e, também podendo ser classificada como memória de curto prazo ou operacional (Abreu, Rivero, Coutinho & Bueno, 2014).

Dois testes muito utilizados para a avaliação da aprendizagem/memória e sensíveis para a identificação de déficits cognitivos associados ao HIV (Arenas-Pinto et al., 2014; Kamminga et al., 2017; Woods et al., 2009) são o Hopkins Verbal Learning Test (HVLT-R) e o Brief Visuospatial Memory Test – BVMT. O primeiro se propõe a avaliar a memória episódica verbal (evocação imediata, tardia e de reconhecimento). A partir da apresentação de estímulos verbais (lista de palavras) frente aos quais o avaliando é solicitado a apresentar um comportamento verbal de repetir palavras lidas pelo examinador, sendo registradas o número de palavras repetidas corretamente. O segundo teste consiste na avaliação da memória episódica visuoespacial. A partir da apresentação de estímulos visuais (figuras geométricas) é requerido do avaliando reproduzir as figuras apresentadas através do comportamento motor de desenhar, sendo registrado o número de figuras desenhadas corretamente (Miotto et al., 2012).

Outro domínio cognitivo cabível de avaliação para o diagnóstico de déficit neurocognitivo associado ao HIV é o processo atencional e a velocidade de processamento da informação no cérebro, o qual é essencial para o funcionamento das diversas funções cognitivas superiores. A atenção pode ser definida como um mecanismo neural responsável pela percepção e organização de estímulos, possibilitando o processamento de informações, de pensamentos e escolhas de comportamentos relevantes para a adequação a uma situação (Campanholo et al., 2014).

Para a avaliação da atenção usualmente se utiliza o Trail Making Test (TMT - Forma A e B), que consiste numa tarefa de busca de estímulos visuais (números e letras), os quais deverão ser ligados sequencialmente mediante resposta motora de traçar linhas encadeando tais estímulos seguindo uma ordem alfanumérica, sendo registrado o tempo gasto para a emissão da resposta. Este teste avalia a capacidade do indivíduo em manter um comportamento contínuo,

a capacidade de dividir a atenção entre dois estímulos concorrentes, processos de flexibilidade cognitiva e velocidade motora (Hamdan & Hamdan, 2009; Lezak, 2004; Strauss, Sherman & Spreen, (2006).

No que diz respeito à avaliação da velocidade de processamento de informação, é comumente utilizado o subteste Códigos da Escala de Inteligência Wechsler (WAIS – III), o qual consiste em resposta motora de copiar símbolos pareados com números com base em estímulos modelos expostos durante toda a tarefa. É registrada a quantidade de estímulos copiados corretamente durante um período de 120 segundos. Funções cognitivas como processamento de estímulos visuais e sequenciais, além de coordenação e velocidade psicomotora, são fundamentais para o bom desempenho no subteste Códigos (Nascimento, 2005).

As funções executivas consistem num conjunto de habilidades cognitivas superiores que envolvem processos de memória operacional, de controle inibitório e de flexibilidade cognitiva (Halperin, 2016). Estes processos são importantes na regulação do comportamento de planejamento, de execução, de organização e controle dos impulsos, exercendo grande impacto nas atividades cotidianas (Cattie et al., 2012; Welsh, Pennington, Groisser, 1991). No que diz respeito aos déficits cognitivos associados ao HIV, um recente estudo de revisão mostrou como esses diferentes componentes das funções executivas podem ser afetados de formas distintas entre a população com HIV e sugeriu que a memória operacional é provavelmente o componente das funções executivas mais significativamente alterado nesse público (Walker & Brown, 2017).

Os testes mais utilizados para avaliar as funções executivas são: 1- Stroop Test, para testagem do controle inibitório, o qual avalia a capacidade de comportamento autocontrolado de inibir a resposta verbal de ler palavras para emitir resposta verbal de nomeação das cores em que as palavras estão escritas, sendo registrado o tempo gasto para a emissão da resposta.

(Campanholo et al., 2014); 2- Modified Card Sorting Test – MCST, o qual verifica a capacidade de flexibilidade cognitiva, antecipação e estratégia de solução de problemas mediante a apresentação de estímulos visuais que variam em forma, cor e quantidade. Estes são apresentados como modelos sendo solicitado do participante que, a partir de cartas de um baralho, as relacione com os modelos tendo por base uma das propriedades dos estímulos, forma, cor ou quantidade e o comportamento do avaliando é reforçado diferencialmente de acordo com o critério pré-estabelecido (Zimmermann, Cardoso, Trentini, Grassi-Oliveira & Fonseca, 2015) e 3- o subteste Dígitos da Escala de Inteligência Wechsler (WAIS – III), o qual avalia a memória operacional a partir da apresentação de estímulos verbais orais (sequências numéricas). O avaliando deve emitir resposta de verbalizar as sequências numéricas, ora na ordem em que foram apresentadas, ora na ordem inversa (do último para o primeiro), sendo registrado o número de sequências numéricas repetidas corretamente, o que possibilita verificar a capacidade do indivíduo em armazenar informação num curto espaço de tempo e manipulá-la para gerar uma resposta (Nascimento, 2005).

A capacidade de visuoconstrução é um outro domínio cognitivo comumente avaliado nas baterias neuropsicológicas. Este domínio consiste na habilidade de percepção de informação visual envolvendo distorções de tamanho, rotação e simetria (Van Gorp, Miller, Satz, Visscher, 1989). A tarefa geralmente utilizada para a avaliação da capacidade visuoconstrutiva é o Teste das Figuras Complexas de Rey, que verifica a capacidade de organização, planejamento, desenvolvimento de estratégias e memória visual mediante à apresentação de um estímulo visual (figuras geométricas abstratas sobrepostas que compõem uma única figura complexa) a partir do qual o avaliando deverá emitir resposta comportamental de cópia da figura (Oliveira, Rigoni, Andretta & Moraes, 2004; Oliveira, & Rigoni, 2010).

Para a avaliação da linguagem, a qual consiste nas habilidades de compreensão e de expressão a partir de símbolos e regras linguísticas, e que são indispensáveis para a

comunicação e socialização humana, o teste de Fluência Verbal Fonêmica e Fluência Verbal Categórica estão entre os mais utilizados nas baterias neuropsicológicas para a avaliação de danos cognitivos associados ao HIV (Christo, Géó & Neves, 2014). A tarefa de fluência verbal fonêmica consiste na apresentação de estímulos auditivos simples (letras do alfabeto F, A e S) frente aos quais o avaliando deve emitir resposta verbal complexa, produzindo o maior número de palavras possíveis iniciadas com as letras estímulos, durante um minuto cada. Já na tarefa de fluência verbal categórica o estímulo apresentado é o nome de uma categoria (animais) frente ao qual o avaliando deve dizer o maior número de palavras que compõe aquela classe de estímulos (nome de animais). Em ambas as tarefas são registrados os números de palavras corretas emitidas, o que possibilita avaliar a capacidade de armazenamento e recuperação de informação semântica (significado ou ideias veiculadas às palavras - categoria) e as estratégias para organizar e buscar as palavras a partir do som das palavras – fluência fonêmica (Machado et al. 2009; Salles & Rodrigues, 2014).

Instrumentos de rastreio (aplicação breve)

Em relação aos distúrbios neurocognitivos associados ao HIV, a avaliação neuropsicológica mais extensa, considerada padrão ouro por utilizar uma bateria de testes normatizados e de acurácia comprovada, é o tipo de avaliação neuropsicológica proposta por Antinori et al. (2007) como sendo a mais recomendada para detecção das formas mais leves destes distúrbios e é a maior referência, até o momento, na condução de pesquisas sobre o tema. No entanto, é um processo oneroso, extenso e necessita de profissionais especializados para sua realização, o que nem sempre corresponde à realidade dos centros de atendimento ao público portador do HIV.

Neste contexto, as baterias cognitivas de aplicações breves têm grande relevância ao se pensar na necessidade de diagnósticos e intervenções precoces, o que pode contribuir com a prevenção de consequências sociais importantes como a perda de emprego pelos portadores do

HIV devida alterações na funcionalidade das atividades de vida diária e a não aderência ao tratamento (Baldez, 2011; Troncoso, 2013). Além disso, a identificação precoce de danos leves é imprescindível para a prevenção da forma mais grave, a demência associada ao HIV (Araújo, 2016; Arrares, 2014; Pinheiro, 2016).

Neste aspecto, alguns instrumentos de aplicação breve já foram criados visando a identificação de pessoas com maior predisposição para desenvolver algum quadro neuropatológico. Entre eles, a Escala Internacional de Demência pelo HIV (International HIV dementia scale – IHDS) foi desenvolvida exclusivamente para o público portador do vírus. Sua aplicação é simples, rápida, não necessita de profissional especializado e tem aplicabilidade em diversos contextos sociais. No entanto, não é sensível para a detecção de transtornos neurocognitivos leves associados ao HIV, apenas nos quadros já demenciais (Zipursky et al., 2013).

Outro instrumento que também já foi testado em pessoas vivendo com o HIV foi o Teste de Avaliação Cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment – MOCA test). Apesar de ser um teste de fácil compreensão e aplicação, existem poucos estudos voltados para indivíduos com HIV, sendo que um deles indicou baixa sensibilidade e especificidade, concluindo que a aplicação somente deste instrumento não é recomendada para o diagnóstico de transtornos neurocognitivos associados ao HIV (Janssen, Bosch, Koopmans, & Kessels, 2015). Outro estudo demonstrou a baixa acurácia do Mini-Mental State Examination [MMSE] na identificação de déficit neurocognitivo associado ao HIV (Levine, Palomo, Hinkin, Valdes-Sueiras et al., 2011).

Desse modo, como os déficits neurocognitivos mais brandos são os mais prevalentes e podem ser de difícil identificação, é de grande relevância a busca por instrumentos mais acurados e breves que possam ser utilizados por diversos profissionais da área de saúde e que sejam sensíveis aos déficits cognitivos primários provocados pelo HIV.

Uma alternativa de instrumento de rastreio ou de aplicação breve para a detecção de déficits cognitivos leves que propomos em nosso trabalho e que não encontramos na literatura estudos que testassem sua acurácia para a detecção dos déficits neurocognitivos leves associados ao HIV, é o Exame Cognitivo de Addenbrooke (ACE-R) – Versão Revisada. Este instrumento é indicado na literatura com evidências de elevada sensibilidade e especificidade na identificação de alterações cognitivas em pessoas idosas, inclusive com adaptação e tabelas normativas para a população brasileira (Amaral-Carvalho & Caramelli, 2012).

O ACE-R é composto por tarefas que exigem respostas comportamentais voltadas para avaliar a atenção, orientação, memória, fluência verbal, linguagem e habilidade visual-espacial (Larner & Mitchell, 2014), domínios cognitivos estes que estão de acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos por Antinori, et al. (2007) para a identificação de déficits cognitivos leves associados ao HIV e que foram avaliados no presente estudo pela bateria neuropsicológica de padrão ouro.

No presente estudo, adicionalmente à proposta principal, investigamos a possibilidade de o ACE-R ser sensível no rastreio de vulnerabilidades para os déficits cognitivos leves associados ao HIV. Esta investigação se justificou não só pelo fato de o ACE-R ser uma bateria de avaliação cognitiva de aplicação breve, de custo reduzido por ser de domínio público e por poder ser utilizado por qualquer profissional de saúde devidamente treinado (Carvalho & Caramelli, 2007). Além disso, o ACE-R também possui uma versão adaptada para a população brasileira, com acurácia comprovada para identificação de prejuízos iniciais em pessoas com o diagnóstico de Transtorno Cognitivo Leve, Demência Fronto-temporal, Doença de Alzheimer e Parkinson, em adultos e idosos, incluindo idosos com baixa escolaridade e analfabetos (Amaral-Carvalho & Caramelli, 2012; Carvalho, Barbosa & Caramelli, 2010; Carvalho & Caramelli, 2007; César et al., 2017; Hodges & Larner, 2017; Larner & Mitchell, 2014; Mioshi et al., 2006).

Esta questão de o ACE-R possuir acurácia comprovada para identificação de transtornos cognitivos leves e graves associados a quadros demenciais diversos leva ao interesse em verificar sua utilidade nos distúrbios cognitivos associados ao HVI pelo fato de alguns estudos sugerirem um efeito de envelhecimento acelerado em PVHIV (Cole et al., 2017; Chang & Shukla, 2018; Fellows, Byrd & Morgello, 2014; Gross et al., 2016; Horvath & Levine, 2015; Kuhn et al., 2017; Sponner et al., 2018; Van e Kalayjian, 2017) e que tanto o envelhecimento quanto o vírus HIV produzem efeitos degenerativos similares no cérebro (Hakkers et al., 2017; Ipser et al. 2015; Thomas et al., 2013). Uma investigação a ser feita é se PVHIV, em relação ao grupo controle, apresentariam pontuação global mais baixa no ACE-R.

Eletroencefalograma (EEG)

Estudos recentes apontam para a acurácia dos marcadores de EEG para discriminar entre PVHIV sem terapia anti-retroviral e controles saudáveis (Babiloni et al, 2018, Sponner et al., 2018; Wiesman et al., 201). Marcadores de EEG revelam os efeitos da neuroinvasão do HIV e alterações das atividades cerebrais de base, ou seja, gravação do EEG sem que o participante esteja executando alguma tarefa ou recebendo algum estímulo específico, possibilitam discriminar entre indivíduos com HIV e controles saudáveis (Babiloni et al, 2018).

O presente estudo tem como destaque verificar a existência de possíveis alterações no padrão oscilatório da atividade neuronal na frequência gama através do registro eletroencefalográfico (EEG), tendo em vista que o padrão de oscilação da atividade elétrica de grupos neuronais pode indicar a ocorrência de distúrbios neurológicos e problemas cognitivos em pacientes portadores do HIV (Babiloni et al., 2012; Babiloni et al., 2014).

Estudos indicam que a frequência de oscilação da atividade neuronal, que emerge a partir de redes neuronais locais e distribuídas, e a sincronização dessa atividade oscilatória presente em áreas cerebrais distintas (Varela et al., 2001), respondem pela coordenação

dinâmica da função cortical (Buzsaki and Draguhn, 2004; Uhlhaas et al., 2009; Varela et al., 2001).

Dentre as atividades oscilatórias ou frequências cabíveis de registro estão as seguintes frequências: 1- delta (frequência < 4Hz), que é característica de estágios mais profundos do sono, configurando sinal de anormalidade quando presente em indivíduos no estado de vigília; 2- teta (frequência entre 4Hz e 8 Hz), que também está associada ao sono e é habitualmente encontrada no cérebro em desenvolvimento (infância), estando relacionada, portanto, à maturação cerebral; 3- alfa (frequência entre 8 Hz e 13 Hz), costumeiramente é encontrada com os olhos fechados e está associada a estados de relaxamento ou relativa inatividade mental; 4- beta (frequência entre 13Hz e 35 Hz) e 5- gama (frequência entre 35 Hz e 45HZ), sendo ambas consideradas oscilações neuronais de alta-frequência e têm sido correlacionadas com o estado de atenção e à atividade cognitiva geral. (Güntekin et al., 2013; Silva e Filho, 2015; Siegel, Donner & Engel (2012).

Durante um ciclo oscilatório, os neurônios passam por fases sequenciais de excitabilidade aumentada e diminuída. Durante a primeira fase, os neurônios são despolarizados e ficam mais sensíveis para influências excitatórias de outros neurônios, eventualmente gerando potenciais de ação. Durante a segunda fase, os neurônios são influenciados por neurônios inibitórios e ficam silenciosos, dificultando o disparo de potenciais de ação. Dessa forma, grupos de neurônios conectados anatomicamente e, portanto, submetidos a mesma oscilação podem sincronizar sua atividade (Fries, 2005; Womelsdorf et al., 2007).

A atividade elétrica oscilatória na frequência gama, em especial, pode ser encontrada tanto em circuitos locais de neurônios como em processos cognitivos que exijam a conectividade de longa distância entre várias regiões cerebrais, portanto, sendo essencial tanto para o processamento de informação local como aqueles que ocorrem de forma ampla no cérebro (Başar, 2013; Siegel et al., 2012).

A atividade oscilatória na faixa gama é essencial para os processos cognitivos normais e não está relacionada apenas a uma função específica do sistema nervoso. A frequência gama tem um papel fundamental na comunicação e funcionamento sensorio-cognitivo em todo o cérebro e, perturbações nessa frequência estão associadas a uma variedade de distúrbios neurocognitivos graves e incapacitantes, como a esquizofrenia, Doença de Alzheimer, Transtorno do Espectro do Autismo (Başar, 2013; Fries, 2009; Rieder, Rahm, Williams & Kaiser, 2011; Uhlhaas & Singer, 2010; Wang et al., 2017).

Estudos demonstraram evidências da relação da frequência gama de repouso às habilidades lingüísticas e atencional na infância, indicando que a diminuição da atividade de gama em crianças pequenas se correlacionou com o empobrecimento das habilidades cognitivas e lingüísticas destas, e também com o prejuízo na atenção e no controle inibitório (Barry et al., 2010; Benasich, Gou, Choudhury & Harris, 2008).

Tierney, Strait, O'Connell & Kraus (2013) encontraram dados indicando que, ao longo das etapas de desenvolvimento humano, a frequência gama em repouso tende a diminuir até início da idade adulta, sugerindo que esta pode ser uma medida útil de diferenças individuais na taxa de maturação dos circuitos neuronais, principalmente no que se refere ao processamento de linguagem e na atenção. Para eles, esse declínio pode ser um indicador da diminuição na densidade sináptica ligada à poda sináptica. Esses autores mostraram que adultos jovens apresentam menos gama de repouso do que os adolescentes e que esta diferença parece estar relacionada ao desenvolvimento de substratos neuronais característicos à linguagem e ao processamento cognitivo que ocorre da adolescência ao período da vida adulta jovem. Eles sugeriram que a frequência gama em repouso poderia ser utilizada como um indicador de maturação neural em vários estágios de desenvolvimento.

As oscilações da faixa gama, que podem ser registradas em muitas áreas corticais e subcorticais no cérebro de mamíferos e nos gânglios de invertebrados, podem ser registradas

espontaneamente ou evocadas por diferentes estímulos ou tarefas. Existem várias visões relacionadas ao papel da atividade gama nos processos de comunicação e processamento de informação neural em diferentes áreas do cérebro, sendo essencial para a função cortical normal (Fries, 2009; Tallon-Baudry & Bertrand, 1999). Além disso, estudos diversos também apontam para correlatos cognitivos/comportamentais da atividade de gama, cuja perturbação está associada à ocorrência de uma variedade de distúrbios neurocognitivos graves e incapacitantes, como a esquizofrenia e disfunções executivas (Başar et al., 2013; Herrmann et al., 2004; Herrmann et al., 2010; Herrmann e Knight, 2001; Tallon-Baudry e Bertrand, 1999; Uhlhaas & Singer, 2010).

Ao considerarmos os achados na literatura sobre a dinâmica cerebral na frequência gama, a correlação desta com funções cognitivas superiores e a identificação de alterações dessa frequência em diversas neuropatologias e quadros psiquiátricos severos, consideramos a relevância de se investigar diretamente a atividade cerebral de gama em pacientes vivendo com o HIV, pois já se sabe que a infecção pelo vírus gera danos importantes nos circuitos neurais, o que compromete o bom desempenho das funções cognitivas.

Para tanto, utilizamos o EEG em repouso, de olhos abertos, para verificarmos a atividade cerebral na faixa da frequência gama em pessoas vivendo com o HIV (PVHIV), comparados com participantes sem o HIV, considerando a possibilidade de encontrar um aumento de gama no grupo com o HIV e uma correlação baixa entre os testes neuropsicológicos e as alterações em gama.

O registro em repouso do EEG se justifica por ser um método de registro rápido e não-invasivo utilizado para a análise da atividade neuronal local e de áreas cerebrais distintas do cérebro. As atividades neuronais são captadas via eletrodos externos colocados no couro cabeludo do indivíduo, transformando essas informações elétricas em resultados numéricos que

permitem a comparação e revisão de exames dentro de critérios de normalidade (Bianchini & Fonseca, 2009).

O registro da atividade elétrica cerebral, portanto, tem sido utilizado tanto para pesquisas quanto para o diagnóstico de várias condições clínicas, visando a busca de informações sobre o processo de maturação, lesões e funcionamento cerebral como um todo (Duffy et al., 1994; Hughes & John, 1999; Kanda, Anghinah, Smidth & Silva, 2009; Lee, Brekelmans, Roks, 2015; Moretti et al., 2004; Prichep & John, 1992). Os primeiros estudos que estabeleceram a correlação entre os achados de anormalidades de EEG com déficits neurológicos em pacientes portadores do HIV são datados do final da década de 80 e início da década de 90. Estes estudos já sugeriam que anormalidades na frequência de alfa no EEG de indivíduos portadores do HIV neurológicamente assintomáticos, alterações estas que foram associadas a maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de disfunções cerebrais mais severas (Gabuzda, Levy & Chiappa, 1988; Parisi et al., 1989; Tinuper et al., 1990).

Babiloni (2016) encontrou que indivíduos portadores de HIV sem tratamento antiretroviral apresentavam maior atividade da frequência delta parietal e menor atividade da frequência alfa espacialmente difusa em comparação com o grupo controle e que, 5 meses após o início da terapia com antiretroviral, cerca de 50% desses participantes apresentaram um marcador EEG normalizado, com a diminuição da atividade da frequência delta e aumento da atividade da frequência alfa. Este estudo sugeriu que o marcador parietal delta / alfa no EEG poderia ser usado para monitorar os efeitos dos antirretrovirais na função cerebral nesses indivíduos.

Fernández-Cruz & Fellows (2017), ao realizarem uma pesquisa bibliográfica sistematizada sobre os estudos que se propuseram verificar os correlatos entre as medidas de EEG e os déficits cognitivos associados ao HIV após à introdução da terapia antirretroviral combinada, observaram que a anormalidade eletrofisiológica mais frequentemente

encontradas em pessoas vivendo com HIV, quando comparadas a controles, é a diminuição da potência na banda alfa em repouso. Além disso, também constataram que alguns estudos apontaram para correlações significativas entre alterações não específicas no EEG e o desempenho baixo em testes neurocognitivos em participantes com HIV.

O diagnóstico de transtornos neurocognitivos associados ao HIV ainda ocorre principalmente por meio de avaliações clínicas e exames neuropsicológicos mais extensos (Baldez, 2011; Troncoso, 2013). Técnicas mais sofisticadas que utilizam neuroimagem podem ser bons recursos para a detecção precoce de déficits neurocognitivos associados ao HIV. No entanto, são recursos caros e nem sempre estão disponíveis (Vera et al., 2016; Wilson et al., 2015; Towgood et al., 2012).

Desse modo, por ser uma ferramenta capaz de identificar alterações nos padrões das frequências neuronais, o EEG pode ser visto como um promissor biomarcador na identificação precoce de quadros como os distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (Hata et al., 2016; Babiloni et al., 2016; Gunnarsdottir et al., 2015; Towgood et al., 2012).

O presente trabalho visa suprir a necessidade de um instrumento clínico com alta sensibilidade e eficiência para monitorar os riscos neurocognitivos de indivíduos com HIV. É de suma importância a busca por recursos diagnósticos sensíveis, de rápida aplicação e acessíveis que auxiliem na identificação precoce da vulnerabilidade de pessoas vivendo com HIV para desenvolvimento de distúrbios cognitivos leves associados ao vírus. Um diagnóstico precoce pode auxiliar num melhor controle dos quadros mais leves, no fornecimento de subsídios mais apurados para programas de intervenções clínicas e, conseqüentemente, na prevenção da demência associada ao HIV.

Além disso, no que diz respeito à frequência gama em PVHIV, são raros na literatura estudos que investigaram essa frequência e sua correlação com os com distúrbios neurocognitivos associados ao HIV (Sponner et al., 2018; Wiesmann et al., 2018). Até o

presente momento, não encontramos estudos utilizando o resgistro com EEG em repouso, com olhos abertos, para verificação da frequência gama neste público específico, o que confere um caráter de inovação ao nosso trabalho. Outra inovação do nosso estudo é quanto à utilização do Exame Cognitivo de Addenbrooke – Versão Revisada (ACE-R) para identificação de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV.

Portanto, no presente trabalho, propomos a utilização do EEG e a utilização de tarefas cognitivas mais sensíveis, assim como a utilização de uma bateria cognitiva de aplicação breve como métodos diagnósticos mais precisos à identificação de distúrbios cognitivos leves associados ao HIV e que sejam mais acessíveis no âmbito da saúde.

Objetivos

Geral

Verificar possíveis correlatos eletrofisiológicos, com ênfase na frequência gama, e a correlação desta com o desempenho em testes neuropsicológicos, para a identificação de déficits neurocognitivos leves associado ao HIV.

Específicos

- Comparar as amplitudes médias das frequências cerebrais (delta, teta, alfa, beta e gama) do grupo experimental em relação ao grupo controle, dando ênfase para a frequência gama;
- Comparar os resultados dos testes neuropsicológicos, de sensibilidade comprovada, assim como os resultados do Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) do grupo experimental (pessoas vivendo com o HIV – PVHIV, em tratamento antirretroviral) em relação ao grupo controle (pessoas sem HIV);

- Correlacionar a amplitude da frequência gama com os resultados dos testes neuropsicológicos, por domínios cognitivos, e com o Exame Cognitivo de Addenbrooke (ACE-R), do grupo controle e do grupo experimental.

Método

O presente estudo está vinculado ao projeto intitulado “Monitoramento de distúrbios neurocognitivos em sujeitos HIV+ pelo registro da sincronização de redes corticais com EEG” e coordenado pelo Prof. Dr. Eliã Pinheiro Botelho, com número de aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa de. CAAE 48716315.2.0000.0018.

Os participantes foram informados e esclarecidos acerca do protocolo de pesquisa e em seguida assinaram concordando com a participação no estudo mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Ver Apêndice A).

Participantes

A amostra foi composta por conveniência, com pessoas entre 18 a 35 anos de idade, alfabetizadas, de ambos os gêneros. Os participantes foram divididos em dois grupos: 1) grupo experimental – composto por pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) e 2) grupo controle – composto por pessoas sem o vírus HIV. Do total de 45 participantes avaliados (PVHIV, n=27; grupo controle, n=18), apenas 26 (PVHIV, n=17 e grupo controle, n=10) completaram as duas etapas de avaliação – o registro do EEG e a avaliação neuropsicológica.

No delineamento dos grupos, os critérios de exclusão: 1) grupo experimental – diagnósticos prévios de distúrbios neurológicos ou neuropsiquiátricos graves (esquizofrenia, bipolaridade), infecções do SNC por quaisquer doenças oportunistas em função do HIV, uso de drogas psicoativas, uso de medicamentos neurotrópicos e não estar em tratamento regular com terapia antirretroviral e 2) grupo controle - diagnósticos prévio neuropsiquiátricos, uso de

medicamento neurotrópicos, uso de drogas psicoativas e não apresentar o resultado do teste de presença do HIV, realizado no Centro de Testagem e Aconselhamento da Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente de Belém para a realização do teste de presença do HIV.

Instrumentos

Questionário socio-demográfico: contendo questões sobre gênero, idade, escolaridade, orientação sexual, se faz, ou fez, uso de drogas ilícitas, se possui hipertensão ou diabetes, se é etilista ou tabagista, se praticam esportes, se faz uso do preservativo nas relações sexuais, se é HIV positivo, em caso afirmativo, qual o tempo de diagnóstico, de tratamento, qual a última carga viral e o número de linfócitos T CD-4.

Testes neuropsicológicos e escalas de saúde mental (ver Tabela 2).

Procedimento

Os participantes do grupo experimental foram recrutados na Pastoral da Aids, por meio de roda de conversa para a divulgação da pesquisa e posterior contato com aqueles que assinaram a lista de voluntariado, para posterior contato telefônico; no Serviço Ambulatorial Especializado do Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA e na Casa Dia do Centro de Atenção à Saúde nas Doenças Infecciosas Adquiridas, por meio de triagem em prontuário e posterior convite por contato telefônico para participar da pesquisa. Os participantes do grupo controle foram recrutados na comunidade.

Os registros de eletroencefalograma (EEG) e as avaliações neuropsicológicas ocorreram em dias diferentes em função de que ambos os procedimentos tinham duração prolongada, o que tornava o processo muito longo e improdutivo. Dessa forma, após a realização do registro do EEG, foram feitos novos agendamentos com os voluntários para avaliação neuropsicológica.

Na primeira etapa, que consistiu no registro do EEG, primeiramente, os participantes foram informados e esclarecidos acerca do estudo e em seguida assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Etapa 1 - Registro do Eletroencefalograma (EEG)

O registro do EEG foi realizado por equipe treinada no Laboratório de Neuroplasticidade, do Professor Dr. Carlomagno Bahia, localizado no Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará. As sessões de EEG foram feitas individualmente, em uma sala com ar-condicionado e sem distúrbios visuais e/ou auditivos.

Utilizamos para o registro do EEG o sistema BrainNet BNT-36 (EMSA, São Paulo) com 22 eletrodos dispostos na superfície do escalpo do participante, seguindo o sistema 10/20, recomendado pela Federação Internacional das Sociedades de Encefalografia e Neurofisiologia. Este sistema tem como base medidas que constituem de 10% a 20% de duas distâncias fundamentais: uma longitudinal que corresponde à distância do Nasio ao Inio, e outra transversal, correspondente à distância entre os pontos auriculares A1 e A2 (ver Figura 2).

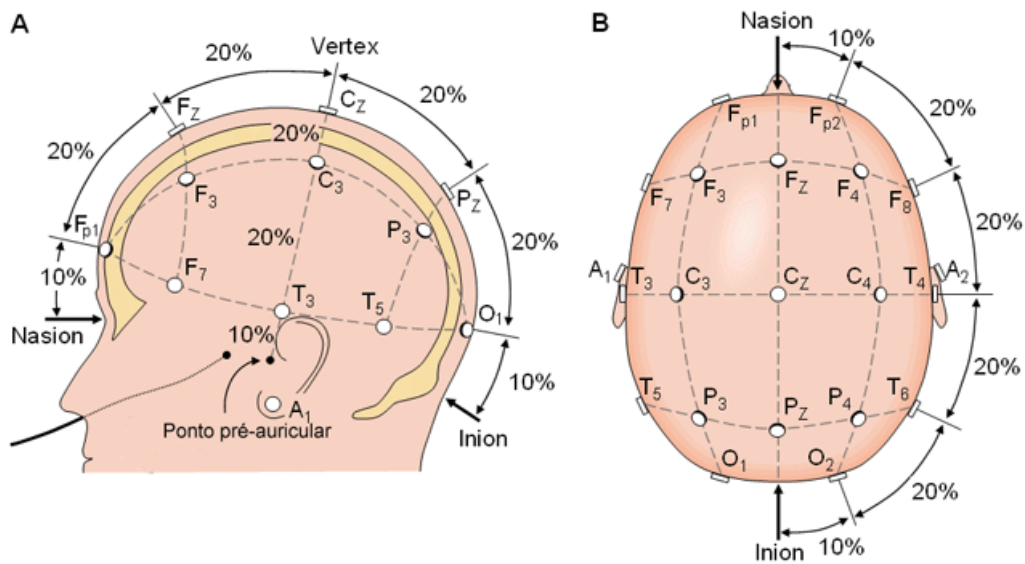


Figura 2. Disposição dos eletrodos, segundo Sistema 10-20.

Fonte: Luccas, F. J. C., Braga, N. I., & Silvado, C. E. S. (1998). Recomendações Técnicas para o Registro do Eletroencefalograma (EEG) na Suspeita da Morte Encefálica. *Arq Neuropsiquiatr*, 56(3-B), 697-702.

O sinal foi registrado com uma taxa de amostragem em 256 Hz, amplificados a 300 vezes e com o filtro de baixa e alta frequência ajustados para 0.1 e 100 Hz, respectivamente, e o filtro Notch ajustado para 60Hz.

Para o registro do EEG, foi explicado ao participante como seria feito o procedimento e que este poderia ser interrompido a qualquer momento em caso de alguma irregularidade no equipamento observada pelo aplicador, caso o participante apresentasse indicadores comportamentais de ansiedade ou se o mesmo pedisse para interromper o processo. Após a avaliação com EEG, os participantes foram orientados a responder o questionário sociodemográfico.

O registro do EEG foi realizado em repouso, com o participante sentado de frente para uma parede branca a uma distância de 90 cm desta. Antes de iniciarmos o procedimento, os participantes foram instruídos a permanecerem imóveis, de olhos abertos fixados num ponto preto à sua frente na parede e piscar o menos possível durante 9 minutos. Após este tempo, solicitávamos ao participante que fechasse os olhos para mais 1 minuto de registro, somando uma duração de 10 minutos de gravação do EEG.

Etapa 2 - Avaliação Neuropsicológica

A bateria dos testes neuropsicológicos foi coofeccionada tendo por critério de escolha dos testes aqueles mais utilizados em estudos nacionais e internacionais sobre o déficits cognitivos associados ao HIV (Heaton et al., 2010; Moore et al., 2012; Simioni et al., 2010; Pacheco & Santos, 2008; Pozniak et al., 2014) e de acordo com os critérios propostos por Antinori et al. (2007). A sequência de aplicação dos testes seguiu uma ordem específica intercalando as tarefas que exigiam funções cognitivas distintas e de modo a minimizar possíveis interferências dos estímulos entre dois testes

consecutivos. Detalhes do objetivo de cada teste, questionários e escalas, assim como o tempo estimado para execução estão detalhados na Tabela 2.

Objetivando o controle quanto a possíveis efeitos de aprendizagem por exposição a alguma variável das diversas tarefas propostas, adotamos o procedimento de controle por ordem quanto à sequência da aplicação das escalas, da bateria breve (ACE-R) e da bateria neuropsicológica padrão ouro. Para ambos os grupos, controle e experimental, metade dos participantes iniciaram a avaliação pela bateria neuropsicológica padrão ouro, seguida da aplicação das escalas e finalizando com o Exame Cognitivo de Addenbrooke (ACE-R). Os demais participantes dos dois grupos iniciaram a avaliação pelo Exame Cognitivo de Addenbrooke, seguido das escalas e finalizando com a bateria neuropsicológica. Todos os participantes realizaram as tarefas que compunham a bateria neuropsicológica padrão ouro na mesma ordem.

A avaliação neuropsicológica foi realizada em consultório psicológico adequado para testagem, em ambiente confortável, climatizado e com iluminação apropriada. As sessões de aplicação da bateria tiveram duração de aproximadamente 1h30 (uma hora e trinta minutos), podendo chegar até 2h00 (duas horas), dependendo do ritmo de cada participante.

Quadro 1. Testes da bateria neuropsicológica apresentados por domínio cognitivo na ordem de aplicação, objetivo, tempo estimado para aplicação, acessibilidade, estudos normativos, Escalas e ACE-R

TESTE	OBJETIVO	TEMPO ADMIN.	ACESSIBIL.	ESTUDOS NORMATIVOS
1- Memória/aprendizagem				
Hopkins Verbal	Memória episódica	10 min.	Domínio	
Learning Test – Revised (HVLTR).	verbal – evocação imediate, evocação		Público	

	tardia e reconhecimento.			Miotto et al. (2012).
Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R).	Memória episódica visuoespacial – evocação imediata, evocação tardia e reconhecimento.	10 min.	Domínio Público	
2- Atenção/Velocidade de processamento de informação				
Subteste Códigos (Escala de Inteligência Weschsler para Adultos – WAIS-III)	Velocidade psicomotora	2 min.	Copyrighted	Nascimento, E. (2005).
Trail Making Test – A/B	Atenção sustentada e alternada	máx 5 min.	Domínio Público	Campanholo et al. (2014).
3- Funções executivas				
Subteste Dígitos (Escala de Inteligência Weschsler para Adultos – WAIS-III)	Memória operacional	10 min.	Copyrighted	De Figueiredo, V. L., & Do Nascimento, E. (2007).
Wisconsin Card Sorting Test Modificado (MWCST).	Flexibilidade cognitiva.	15 min.	Domínio Público	Zimmermann et al. (2015).
Stroop Test (ST)	Controle inibitório.	5 min.	Domínio Público	Campanholo et al. (2014).
4- Visuoconstrução				
Figuras de Rey	Avalia a capacidade visuoconstrutiva.	10 min.	Copyrighted	Oliveira, M. D. S., & Rigoni, M. S. (2010).
5- Linguagem				
Fluência Verbal fonética e categórica	Avalia a capacidade de recuperação de informação	4 min.	Domínio Público	Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006).

	semântica e fonêmicas			
Escala de AVDs de Lawton e Brody – adaptação brasileira	Avaliação das incapacidades nas atividades instrumentais da vida Diária	5 min.	Domínio Público	Lopes dos Santos, R., & Virtuoso Júnior, J. S. (2008).
Escala Internacional de Demência pelo HIV	Escala de rastreio para demência pelo HIV	3 min.	Domínio Público	Rodrigues, R. A., Oliveira, R. L., Grinsztejn, B., & Silva, M. T. T. (2013).
Inventário de Depressão de Beck – DBI-II	Avalia a presença e a intensidade de sintomas depressivos	15 min.	Copyrighted	Gorenstein, C., Wang, Y. P., Argimon, I. L., & Werlang, B. S. G. (2011)
Questionário de autopercepção de perdas cognitivas	Avalia a autopercepção sobre perda cognitiva.	2 min.	Domínio Público	Pinheiro, C. A. T. (2016).
Exame Cognitivo de Addenbrooke (ACE-R):	Bateria de avaliação cognitiva breve (orientação, atenção, memória, fluência verbal, linguagem e habilidade visual-espacial).	15 min.	Domínio Público	Carvalho, V. A., & Caramelli, P. (2007).
Tempo Total Estimado		1h40min		

Análise do eletroencefalograma

Os sinais do EEG foram registrados usando um sistema BrainNet BNT-36 (EMSA, São Paulo) de 22 canais de EEG, com uma frequência de amostragem de 256 Hz. Os eletrodos

localizados nas apófises mastoides e o eletrodo Fpz foram excluídos, pois foram usados como referência e terra, respectivamente. Os dados de EEG foram pré-processados no Matlab (versão R2017b) usando a plataforma EEGLAB para remoção de artefatos biológicos e não biológicos. O EEGLAB é uma ferramenta amplamente difundida dedicada a análise temporal e espectral semiautomática de dados eletrofisiológicos que permite a padronização de rotinas.

Para análise espectral do sinal de EEG foi utilizada a metodologia aplicada por estudos prévios (Barry et al., 2011; Tierney et al., 2013; Tomalski et al., 2013). A distribuição da potência dos sinais de EEG ao longo das suas faixas de frequência, isto é, o espectro, foi de 1,5 a 45,0 Hz. Os sinais foram separados nas faixas estereotipadas das frequências gama (30-45 Hz), beta (12 a 30 Hz), alfa (8 a 12 Hz), teta (4 a 8 Hz) e delta (2-4 Hz). Os registros foram filtrados com a aplicação de filtros lineares passa-faixa, que preservam as características originais do sinal filtrado (amplitude e fase).

Para compararmos o perfil da frequência gama, que é o foco do presente trabalho, entre os grupos experimental e controle, calculamos a magnitude média dessa potência para cada eletrodo utilizando: $potência = 20 \cdot \log_{10} A$, onde A é a amplitude do sinal da frequência gama numa determinada janela temporal definida automaticamente pelo EEGLAB.

Os eletrodos distribuídos pelo escalpo foram agrupados em nove regiões de interesse (figura 3) e os resultados da interpolação cartesiana bidimensional dos potenciais elétricos desses canais foram representados através de mapas topográficos (representação visual através de intensidade de cor em figura estilizada da cabeça), gerados no MATLAB com a utilização de códigos/scripts customizados. Eles foram implementados através da função `topoplot` (`·`), disponível na toolbox EEGLAB.

Desse modo, o potencial de uma dada região localizada entre os eletrodos foi estimado com base na contribuição de cada eletrodo, ponderado pela distância da região em relação aos

canais. Assim, eletrodos na vizinhança da região têm maior peso na estimativa do potencial dessa região. A estimativa foi realizada para todas as regiões de interesse.

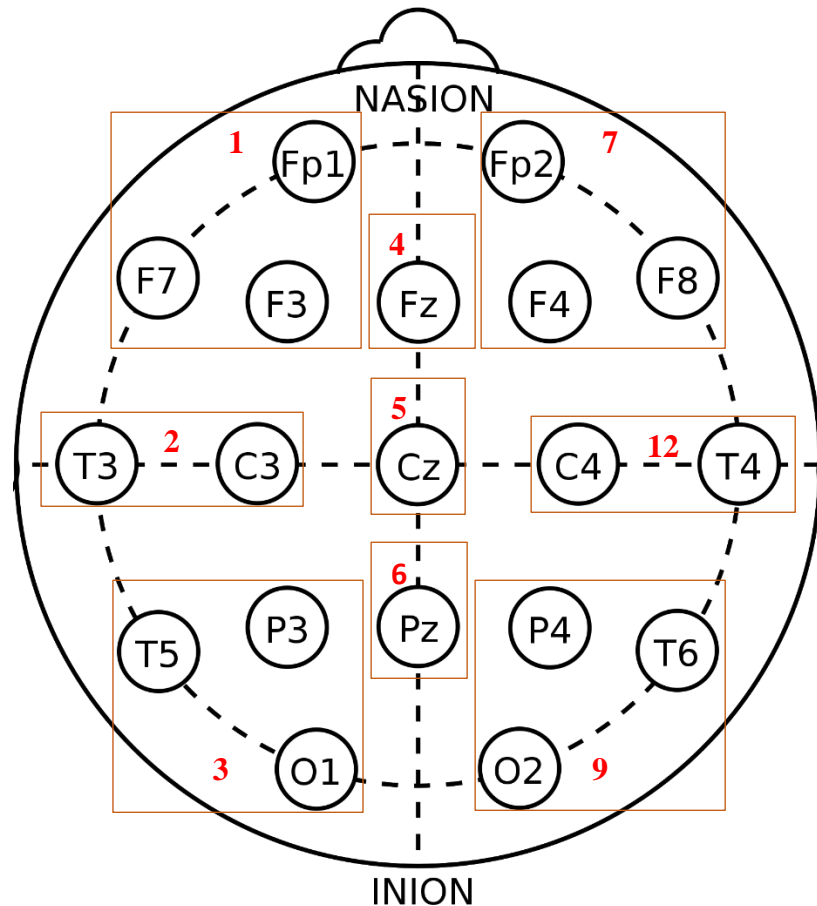


Figura 3. Regiões cerebrais de interesse definidas para o cálculo da amplitude média da frequência gama, a partir do agrupamento dos eletrodos: 1- frontal esquerda (Fp1, F3 e F7), 2- central esquerda (C3 e T3), 3- posterior esquerda (T5, P3 e O1), 4- linha média frontal (Fz), 5- linha média central (Cz), 6- linha média posterior (Pz), 7- frontal direita (Fp2, F4 e F8), 8- central direita (C4 e T4) e 9- posterior direita (T6, P4 e O2). Pelo sistema 10-20, os eletrodos são identificados com letras, que correspondem à localização no escalpo, de acordo com às regiões cerebral (Frontal, Temporal, Parietal, Occipital e a linha média Central, representada pela letra z) e com números, os ímpares indicando o hemisfério esquerdo e os pares indicando o hemisfério direito.

Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:21_electrodes_of_International_10-20_system_for_EEG.svg (Numeração em vermelho acrescida pela autora para identificação das regiões de interesse).

Análise Estatística

Os dados do EEG foram analisados estatisticamente no programa Excel empregando o teste t de *student*. Para cada participante, do total dos 19 eletrodos, calculamos as amplitudes

médias das frequências delta, teta, alfa, beta e gama, por regiões cerebrais (frontal, temporal, parietal e occipital), e comparamos essas médias entre o grupo experimental (PVHIV) e o grupo controle. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de hipótese nula menor ou igual a 0.05 ($p \leq 0.05$).

Por ser a frequência gama foco do presente estudo, comparamos a sua amplitude média entre os grupos experimental e controle por regiões cerebrais específicas (frontal esquerda, linha média frontal, frontal direita, central esquerda, linha média central, posterior esquerda, linha média posterior e posterior direita).

Comparamos os testes neuropsicológicos entre o grupo experimental (PVHIV) e o grupo controle, por domínios cognitivos. Empregamos o teste de Mann-Whitney para a análise estatística desses dados com base nas medianas dos testes neuropsicológicos de cada grupo, considerando estatisticamente significativo $p < 0,05$. Para tanto, os pontos brutos de cada teste neuropsicológico, para cada participante, foram convertidos em escore z, identificados os seus respectivos percentis para os quais aplicamos a fórmula para a mediana no programa Excel.

O escore z foi calculado a partir da seguinte fórmula:

$$Zscore = \frac{\text{Resultado Bruto (RB)} - \text{Média (MD)}}{\text{Desvio Padrão (DP)}}$$

A média e o desvio padrão de cada teste foi consultada em estudos normativos para população brasileira de acordo com faixa etária e nível de escolaridade (Miotto et al., 2012). Em testes cujas pontuações (resultado bruto) consistiam no tempo de execução da tarefa, como no caso do TMT-A/B – utilizado neste estudo para aferição da função atencional – quanto menor o tempo de execução, melhor o desempenho na tarefa, utilizamos a seguinte fórmula para cálculo do escore z (Gleitman, Reisberg, & Gross, 2003):

$$Zscore = \frac{\text{Média (MD)} - \text{Resultado Bruto (RB)}}{\text{Desvio Padrão (DP)}}$$

Segundo os critérios diagnósticos postulados por Antinori et al. (2007), para classificarmos se o participante apresentava déficit cognitivo leve, moderado ou grave em algum domínio cognitivo, consideramos déficit leve aquele domínio cognitivo cujo escore z fosse igual a 1 DP (desvio padrão) a baixo da média estipulada para população de mesma idade e escolaridade, de acordo com as tabelas normativas de cada teste utilizado. Um déficit cognitivo classificado como moderado a grave corresponderia a um escore $z \geq$ a 2 DP a baixo da média esperada e a classificação de função cognitiva preservada corresponderia a um escore z dentro da média ou superior a esta.

Correlacionamos, ainda, o valor médio da amplitude da frequência gama com as pontuações (em percentis) dos testes neuropsicológicos para o grupo experimental e grupo controle. Adicionalmente, correlacionamos a amplitude média da frequência gama com as pontuações obtidas no Exame Cognitivo de Addenbrooke (ACE-R) para ambos os grupos. Foi empregada, para a análise estatística desses dados, a correlação de Spearman, sendo considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Os resultados aqui descritos serão sempre por comparação entre o grupo experimental (PVHIV) e o grupo controle (pessoas não infectadas pelo HIV). Primeiro descreveremos os resultados comparando as amplitudes das cinco frequências de oscilações neuronais, seguindo-se da comparação daquele obtidos nas avaliações neuropsicológicas e, por fim, da correlação entre a amplitude da frequência gama com as pontuações dos testes neuropsicológicos.

Na tabela 4 encontra-se descrita a média dos pontos das escalas específicas utilizadas para avaliação do estado mental geral de ambos os grupos.

De um total de 45 participantes (entre PVHIV e grupo controle), 18 foram excluídos das análises por não terem completado todas as etapas (o registro do EEG e a avaliação

neuropsicológica) e 1 do grupo experimental foi excluído por fazer uso de medicação psicotrópica. Os resultados foram gerados pelos dados de todos os participantes que completaram as duas etapas da avaliação (PVHIV, n=16 e grupo controle, n=10).

Tabela 1. Dados sociodemográficos do grupo controle e do grupo experimental.

	PVHIV (n=27)	CONTROLE (n=18)
Gênero (M/F)	24/3	13/5
Média de Idade	28 (± 4.15)	25 (± 3.57)
Escolaridade		
Ensino Fundamental	2	1
Ensino médio	6	5
Ensino Superior	8	12
Tempo Médio de Diagnóstico		
0 – 12 meses	7	-----
13 – 36 meses	5	
37 – 60 meses	7	
≥ 61 meses	8	
Tempo Tratamento		
0 – 12 meses	8	-----
13 – 36 meses	5	
37 – 60 meses	3	
≥ 61 meses	10	
CD4		
≤ 350	1	-----
≥ 350	26	
Carga Viral		
Indectável	22	-----
100 – 10.000	4	
11.000 – 20.000	1	

Registro Eletroencefalográfico (EEG)

Embora o nosso interesse principal tenha sido pela frequência gama, nós também avaliamos a amplitude das frequências delta, teta, alfa e beta em ambos os grupos controle e experimental. A amplitude da frequência delta do grupo experimental mostrou-se aumentada em relação ao grupo controle em relação ao experimental, com significância estatística, apenas no pólo temporal; a frequência teta no pólo frontal e parietal; a frequência alfa nos pólos frontal, temporal e occipital; a frequência beta nos pólos frontal, temporal e parietal. Já a amplitude da frequência gama, mostrou-se aumentada em todos os pólos cerebrais (frontal, temporal, parietal e occipital).

Tabela 2. Comparação das médias das amplitudes das frequências delta, teta, alfa, beta e gama, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.

	DELTA (M/DP)		
	HIV+	CONTROLE	P
Frontal	24.72(2.73)	23.5(2.50)	0.132
Temporal	22.50(1.66)	19.81(2.02)	0.000**
Parietal	24.81(2.41)	23.45(2.74)	0.098
Occipital	25.00(2.03)	24.50(2.35)	0.472

Tabela 3. Comparação das médias da amplitude da frequência teta, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.

	TETA (M/DP)		
	HIV+	CONTROLE	P
Frontal	22.54(2.51)	20.58(2.14)	0.007**
Temporal	21.11(1.76)	20.01(2.38)	0.103
Parietal	23.56(2.90)	21.31(3.04)	0.012**
Occipital	23.56(2.31)	22.33(2.54)	0.106

Tabela 4. Comparação das médias da amplitude da frequência alfa, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.

	ALFA (M/DP)		
	HIV+	CONTROLE	P
Frontal	22.03(3.33)	19.33(2.75)	0.005**
Temporal	22.45(2.97)	20.42(2.35)	0.014**
Parietal	23.30(3.83)	22.48(2.71)	0.406
Occipital	26.00(3.41)	23.73(3.74)	0.047*

Tabela 5. Comparação das médias da amplitude da frequência beta, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.

	BETA (M/DP)		
	HIV+	CONTROLE	P
Frontal	17.04(1.93)	14.81(2.42)	0.002**
Temporal	18.53(2.64)	16.21(2.60)	0.006**
Parietal	17.70(2.63)	14.85(2.18)	0.000**
Occipital	19.29(2.66)	17.77(3.04)	0.093

Tabela 6. Comparação das médias da amplitude da frequência gama, por polos cerebrais, entre o grupo de PVHIV e o grupo controle.

	GAMA (M/DP)		
	HIV+	CONTROLE	P
Frontal	14.06(3.82)	11.50(2.90)	0.014**
Temporal	14.92(3.59)	11.77(2.93)	0.002**
Parietal	12.05(2.58)	10.02(1.88)	0.003**
Occipital	12.60(2.71)	10.84(2.21)	0.021*

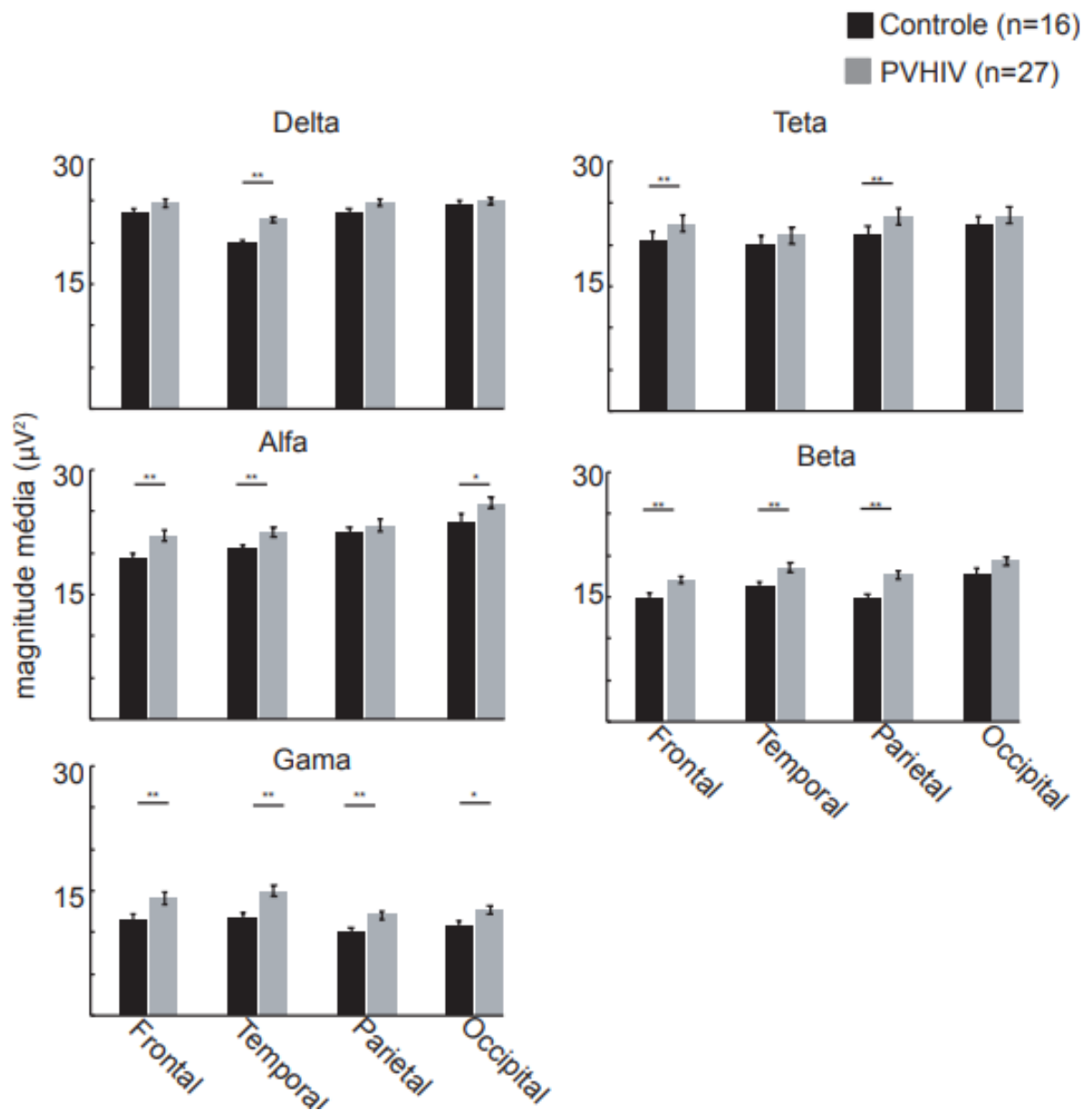


Figura 4. Comparação do valor médio das amplitudes das frequências delta, teta, alfa, beta e gama (eixo y), por regiões cerebrais – frontal, temporal, parietal e occipital (eixo x), entre o grupo de PVHIV (coluna cinza) e o grupo controle (coluna preta) * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$.

Por ser a frequência gama a de maior interesse do estudo, comparamos a amplitude média de gama entre o grupo experimental e o grupo controle, por regiões cerebrais específicas (frontal esquerda, linha média frontal, frontal direita, central esquerda, linha média central, posterior esquerda, linha média posterior e posterior direita). No grupo experimental, em relação ao grupo controle, a média da amplitude da frequência gama mostrou-se aumentada na região frontal direita, linha média central e posterior esquerda (ver figura 3).

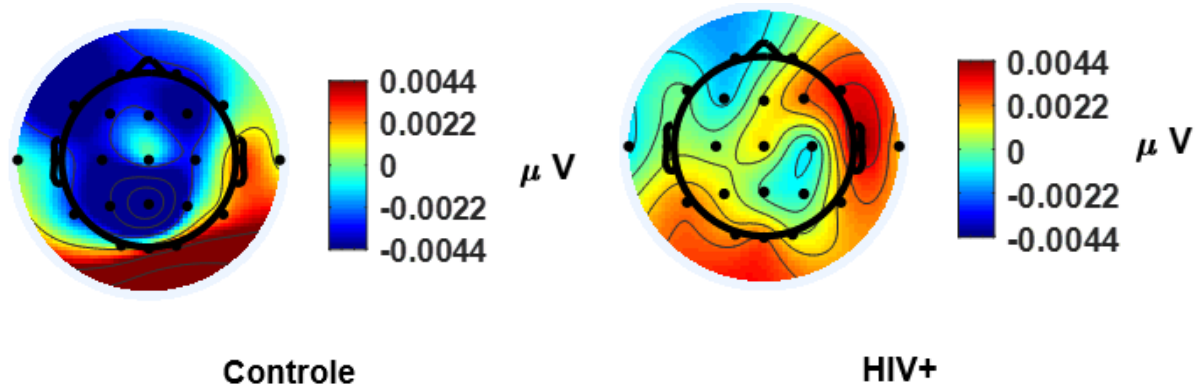


Figura 5. Comparação, entre o grupo controle e o grupo experimental, do valor médio da amplitude da frequência gama (escala cromática em μV), por regiões cerebrais específicas (frontal esquerda, linha média frontal, frontal direita, central esquerda, linha média central, central direita, posterior esquerda, linha média posterior e posterior direita). A magnitude média da frequência de gama de cada região está representada através de intensidade de cor em figura estilizada da cabeça, com base no sistema 10-20. A escala cromática indica que quanto maior a intensidade da cor (em direção à tonalidade vermelho escuro), maior é o valor da magnitude média de gama encontrada na regiões indicada.

Avaliação Neuropsicológica

Os testes neuropsicológicos aplicados foram selecionados com base em estudos nacionais e internacionais referentes aos déficits cognitivos associados ao HIV (Heaton et al., 2010; Moore et al., 2012; Simioni et al., 2010; Pacheco & Santos, 2008; Pozniak et al., 2014) e que possuíam estudos normativos para a população brasileira. A pontuação bruta de todos os testes foi convertida, para cada participante, em escores z ajustados demograficamente a partir da média e desvio padrão fornecidos por dados normatizados. Seguindo os critérios diagnósticos propostos por Antinori et al. (2007), os testes visaram avaliar os seguintes domínios cognitivos: memória/aprendizagem verbal e visual, atenção, flexibilidade cognitiva, memória operacional, velocidade de processamento de informação, linguagem e visuoconstrução.

Foi observada diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo experimental somente no domínio cognitivo referente à velocidade de processamento de

informação, a qual foi aferida com o subteste Códigos – WAIS-III cuja pontuação final consistia no número total de estímulos desenhados corretamente a partir de estímulos modelos. Nenhum outro teste apresentou diferença significância entre os dois grupos como demonstrado (ver Figura 4).

Tabela 7. Comparação entre as medianas dos testes neuropsicológicos, descritos por domínios cognitivos, do grupo experimental (PVHIV) e do grupo controle.

	PVHIV (n=16) Mediana	CONTROL E (n=10) Mediana	P
Aprendizagem (Evoc. Im)			
HVLT	19	19,5	0.90
BVMT	52	50,5	0.96
Memória (Evoc. Tardia)			
HVLT	27,5	35	0.98
BVMT	62,5	71	0.79
Atenção (TMT A/B)			
TMT-A	46	66,5	0.18
TMT-B	8	49	0.10
Velocidade Processamento			
WAIS-III Códigos	56,5	75	0.00**
Visuoconstrução			
Fig. Comp. Rey (Cópia)	83	83	0.28
Memória Operacional			
WAIS-III Dígitos	56,5	63	0.22
WAIS-III (D.O.D)	48,5	56	0.59
WAIS-III (D.O.I)	42	54	0.14
Controle Inibitório			
STROOP	12	35,5	0.11
Flexibilidade Cognitiva			
MWSCT (64 cartas)	36,5	65	0.40
Fluência Verbal			
Semântica (F.A.S.)	49,5	25,5	0.31
Catégorica (Animal)	49,5	42,5	0.28

HVLT (Hopkins Verbal Learning Test – Revised); BVMT(Brief Visuospatial Memory Test – Revised), TMT A/B (Trail Making Test – forma A e B), WAIS-III (Escala de Inteligência Weschsler para Adultos – WAIS-III), D.O.D (Subteste Dígitos Ordem Direta – WAIS-III), D.O.I. (subteste Dígitos Ordem Inversa – WAIS-III), MWSCT (Wisconsin Card Sorting Test Modificado). $**p < 0,05$ (Mann Whitney test).

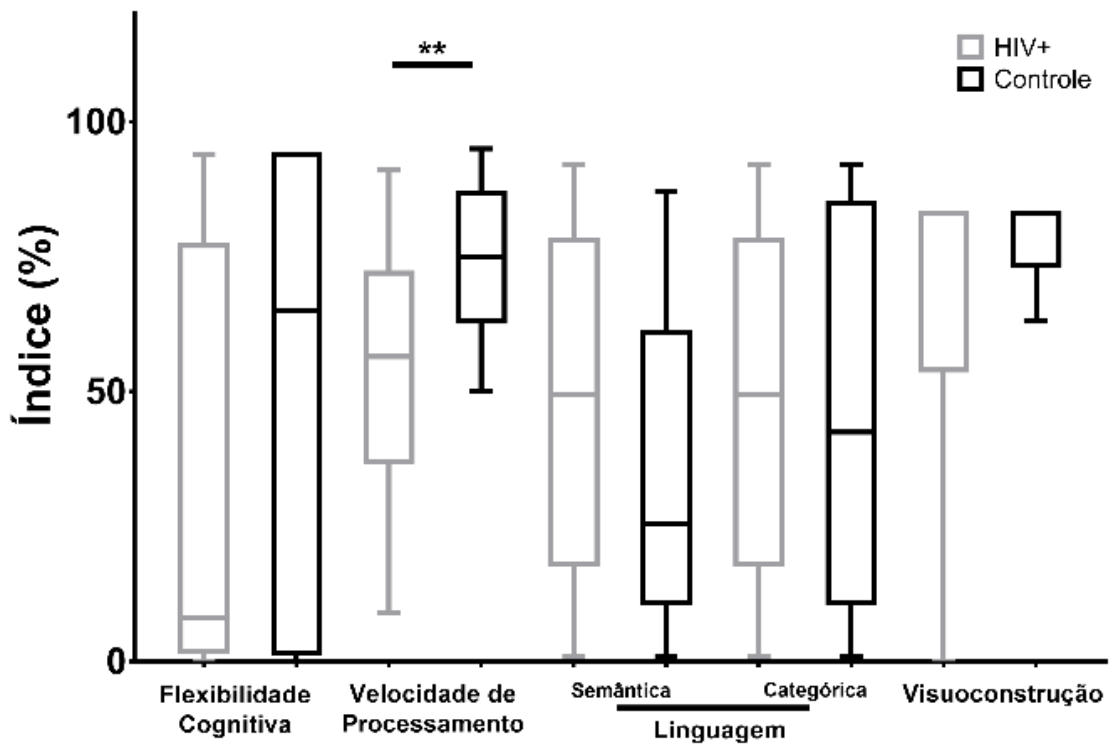


Figura 6. Comparação dos resultados dos testes neuropsicológicos (eixo y) separados por domínios cognitivos (eixo X), entre o grupo de experimental (gráfico cinza) e o grupo controle (gráfico preto) – Flexibilidade Cognitiva, Velocidade de Processamento, Linguagem e Visuoconstrução. Os domínios cognitivos apresentados correspondem, respectivamente, aos seguintes testes: Wisconsin Card Sorting Test Modificado (MWCST); Códigos – WAIS-III; Fluência Verbal Semântica (F.A.S.); Fluência Verbal Categórica (animais) e Figuras Complexas de Rey – Cópia. $**p < 0,05$ (Mann Whitney test).

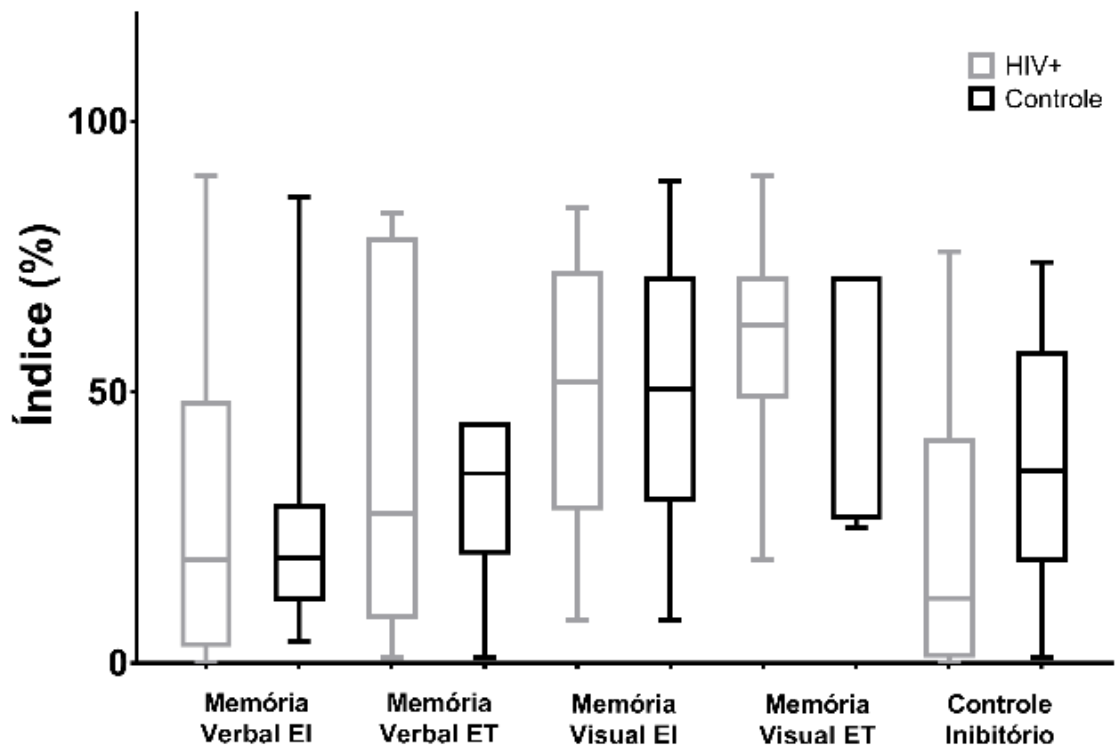


Figura 7. Comparação dos resultados dos testes neuropsicológicos (eixo y) separados por domínios cognitivos (eixo X), entre o grupo de experimental (gráfico cinza) e o grupo controle (gráfico preto). Os domínios cognitivos apresentados correspondem, respectivamente, aos seguintes testes: Hopkins Verbal Learning Test – Revised (HVLT-R) evocação imediata; HVLT-R evocação tardia; Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVMT-R) evocação imediata; BVMT-R evocação tardia e Stroop Test. $**p < 0,05$ (Mann Whitney test).

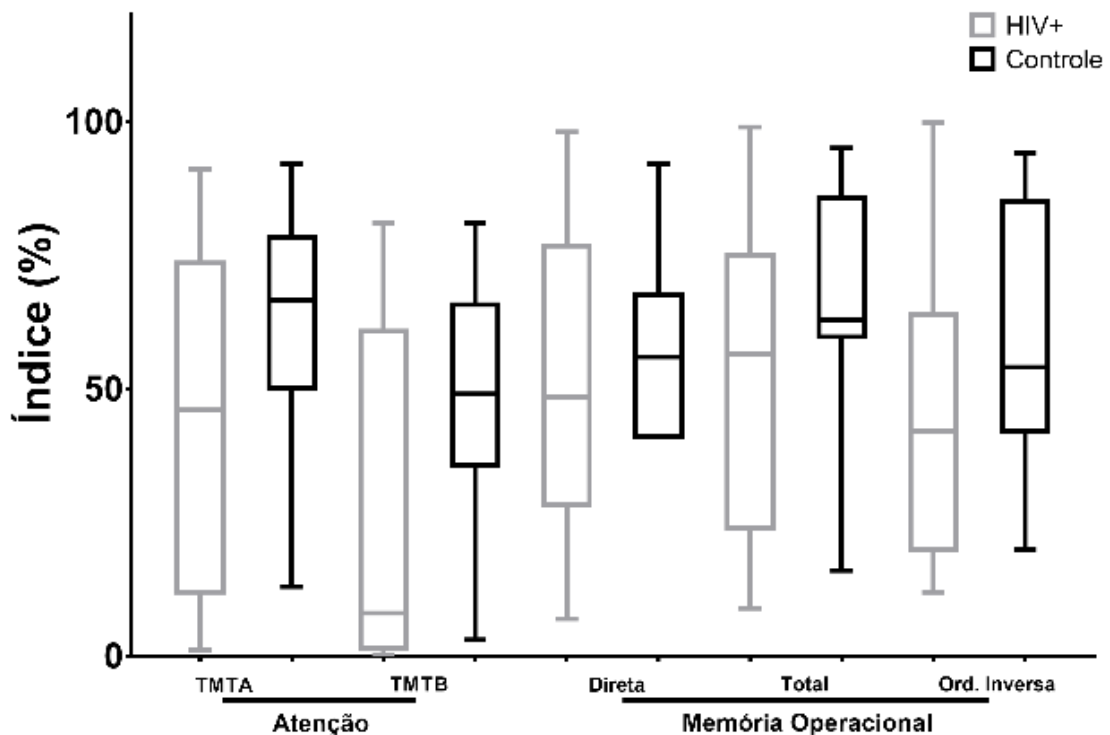


Figura 8. Comparação dos resultados dos testes neuropsicológicos (eixo y), separados por domínios cognitivos (eixo X), entre o grupo de experimental (gráfico cinza) e o grupo controle (gráfico preto). Os domínios cognitivos apresentados correspondem, respectivamente, aos seguintes testes: Trail Making Test – A/B e Dígitos – WAIS-III. ** $p < 0,05$ (Mann Whitney test).

Correlação da amplitude da frequência gama com os resultados dos testes neuropsicológicos.

Devido estudos apontarem a estreita correlação entre a frequência gama e as funções cognitivas (Başar, 2013; Bartos, Vida & Jonas, 2007; Güntekin et al., 2013; Silva e Filho, 2015; Siegel et al., 2012) nesse estudo nós aplicamos a correlação de Spearman para verificar qual a correlação das pontuações dos testes com as média de magnitude gama para cada voluntário específico. Os resultados de tais correlações estão descritos na tabela 3.

Essas correlações foram estatisticamente significantes apenas no grupo controle e somente para os seguintes testes: 1- teste de atenção, TMT-A: correlação negativa – quanto maior a amplitude da frequência gama, menor o tempo de execução na tarefa (ver Figura 6) e 2- teste de fluência verbal categórica (animais): correlação positiva – quanto maior a amplitude

gama, maior o número de palavras recordadas num espaço de um minuto (ver Figura 7). O teste de memória operacional, subteste Dígitos – WAIS-III, também apresentou uma correlação positiva e com tendência à significância estatística no grupo controle ($p=0.07$), mostrando que quanto maior a amplitude gama, maior é a quantidade de sequências numéricas repetidas corretamente, na ordem em que foram apresentadas e na ordem inversa (ver Figura 8).

Não houve correlação entre a amplitude da frequência gama e os resultados obtidos através da aplicação da ACE-R.

Tabela 8. Correlação da amplitude da frequência gama com os resultados dos testes neuropsicológicos descritos por domínios cognitivos do grupo de PVHIV e do grupo controle.

	GAMA (30 a 40Hz)	
	PVHIV (n=16) p_s(p)	CONTROLE (n=10) p_s(p)
Aprendizagem (Evoc. Im)		
HVLT	0.24(0.36)	-0.20(0.57)
BVMT	0.15(0.56)	-0.05(0.89)
Memória (Evoc. Tardia)		
HVLT	0.05(0.85)	-0.28(0.41)
BVMT	0.00(0.99)	-0.23(0.51)
Atenção (TMT A/B)		
TMT-A	-0.34(0.19)	-0.71(0.02*)
TMT-B	-0.36(0.15)	0.13(0.69)
Velocidade Processamento		
WAIS-III Códigos	-0.24(0.35)	-0.17(0.62)
Visuoconstrução		
Fig. Comp. Rey (Cópia)	0.01(0.94)	0.43(0.21)
Funções executivas		
Memória Operacional		
WAIS-III Dígitos	-0,13(0.60)	0.60(0.07)

WAIS-III (D.O.D)	-0.04(0.86)	0.23(0.51)
WAIS-III (D.O.I)	-0.25(0.34)	0.21(0.55)
Controle Inibitório		
STROOP	0.06(0.81)	0.53(0.11)
Flexibilidade Cognitiva		
WSCT (64 cartas)	0.22(0.40)	-0.10(0.76)
Fluência Verbal		
Semântica (F.A.S.)	0.14(0.59)	-0.33(0.34)
Catégorica (Animal)	-0.13(0.60)	0.70(0.02*)
ACE-R	-0.09(0.75)	-0.23(0.51)

* $p < 0.05$ (Correlação de Spearman – p_s).

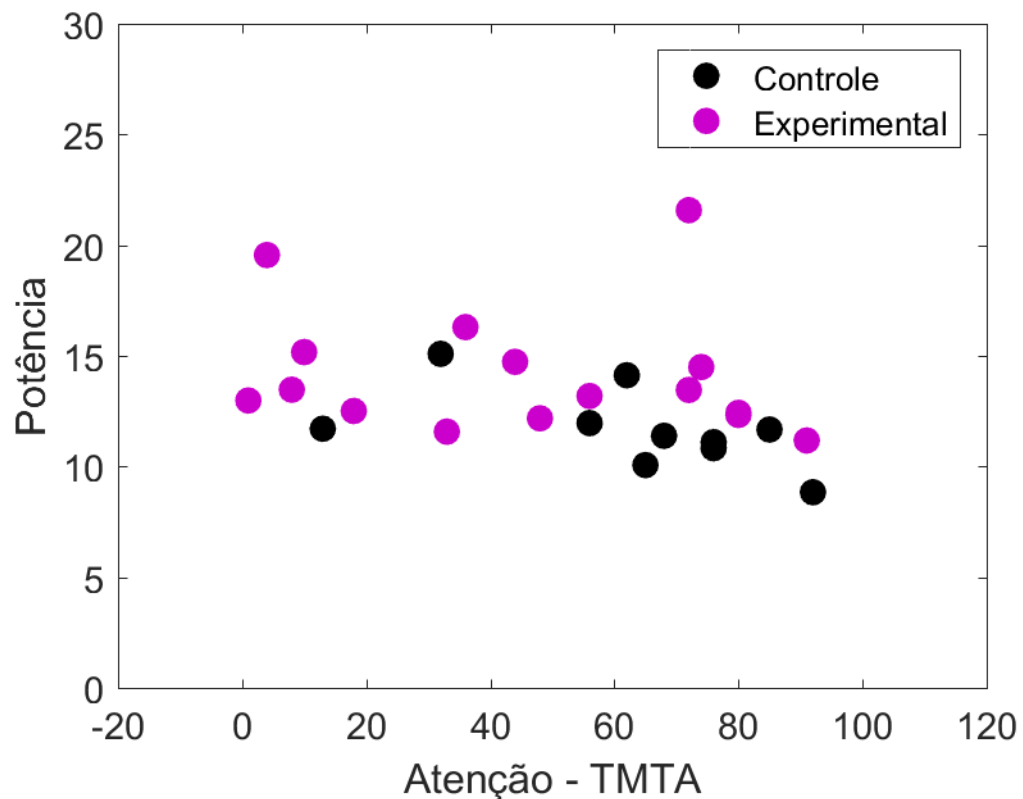


Figura 9. Correlação do valor médio da amplitude da frequência gama (eixo y) com os resultados em percentis (eixo x) no teste TMT-A (atenção sustentada), do grupo experimental (ponto rosa) e do grupo controle (ponto preto). $p < 0.05$ (Correlação de Spearman – p_s).

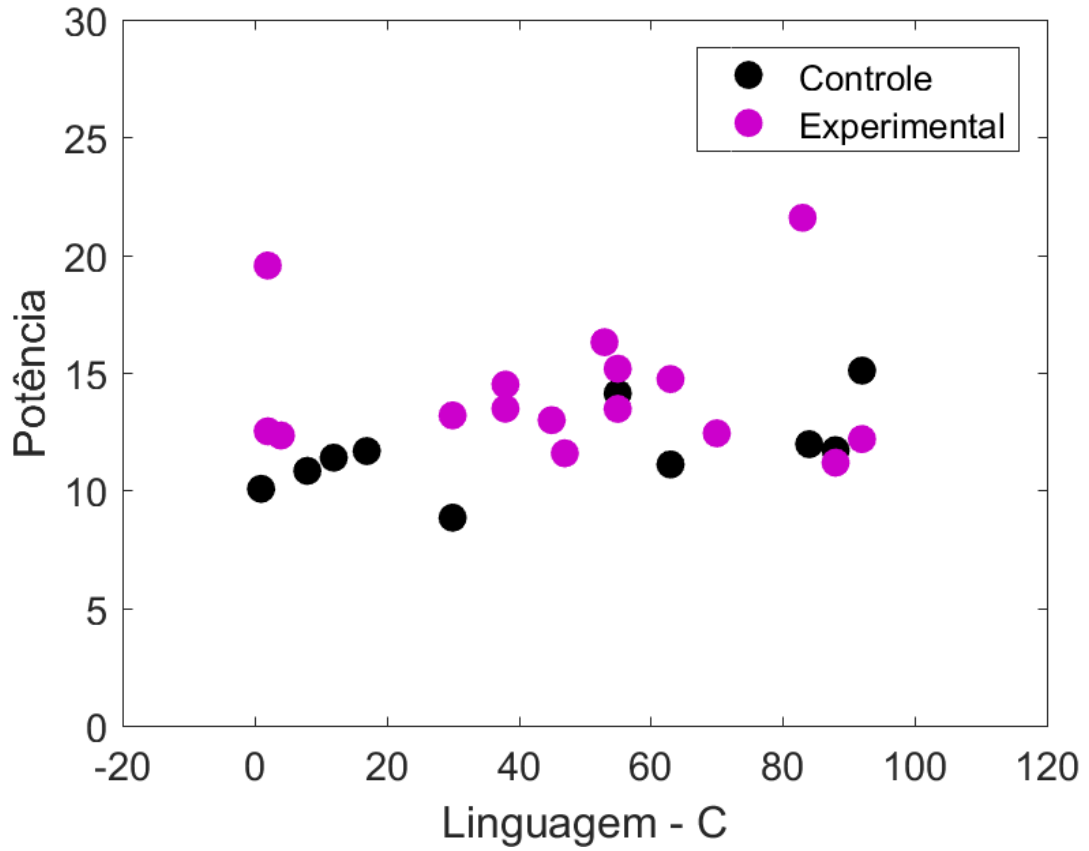


Figura 10. Correlação do valor médio da amplitude da frequência gama (eixo y) com os resultados em percentis (eixo x) no teste Fluência Verbal (categoria), do grupo experimental (ponto rosa) e do grupo controle (ponto preto). $p < 0.05$ (Correlação de Spearman – p_s).

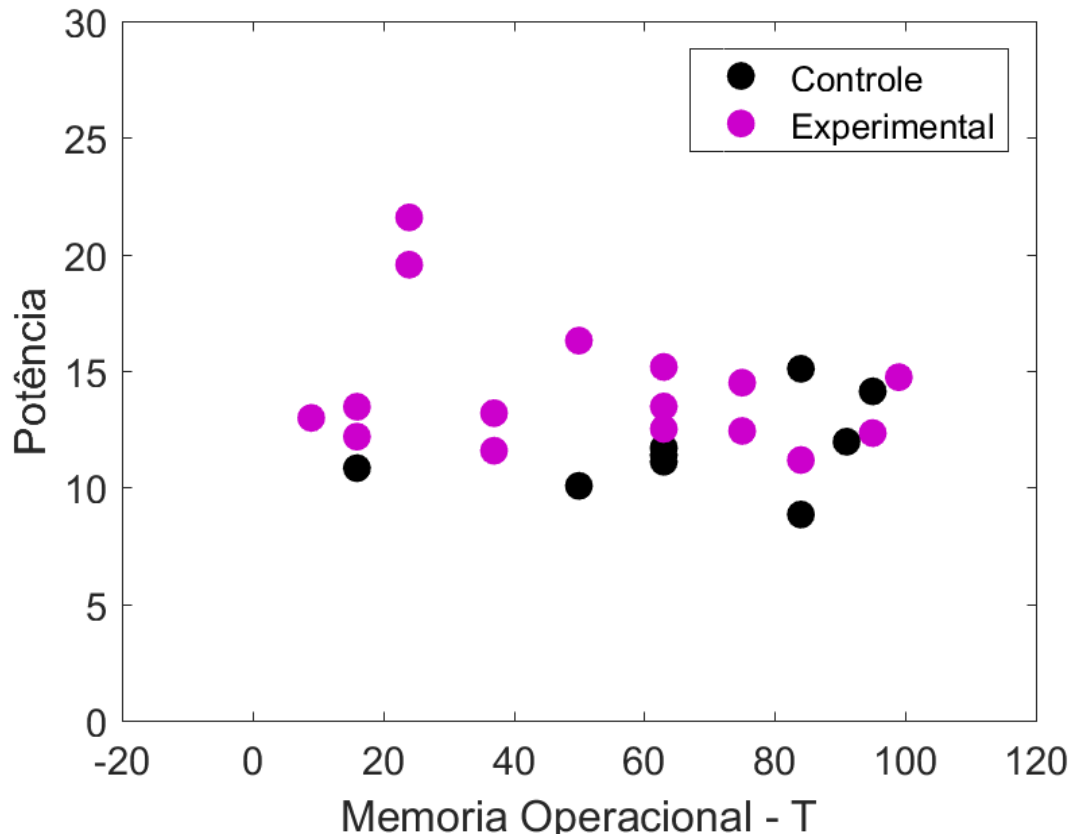


Figura 11. Correlação do valor médio da amplitude da frequência gama (eixo y) com os resultados em percentis (eixo x) no teste memória operacional, pontuação total, no subteste Dígitos – WAIS-III, do grupo experimental (ponto rosa) e do grupo controle (ponto preto). $p < 0.05$ (Correlação de Spearman – p_s).

O Exame Cognitivo de Addenbrooke – versão revisada (ACE-R) foi aplicado para verificarmos sua sensibilidade como opção de um instrumento de rastreio, ou seja, de aplicação breve, para a detecção de déficits cognitivos iniciais em pessoas vivendo com HIV.

Esse instrumento demanda um tempo curto para aplicação e pode ser aplicado por qualquer profissional de saúde, desde que devidamente treinado, e, até aquele momento, nenhum estudo havia sido feito com a ACE-R nesse grupo específico. Ele é composto por tarefas que exigem respostas comportamentais voltadas para avaliar a atenção, orientação, memória, fluência verbal, linguagem e habilidade visual-espacial (Larner & Mitchell, 2014) e que contemplam os domínios cognitivos necessários para os critérios diagnósticos estabelecidos por Antinori, et al (2007) visando a identificação de transtornos cognitivos associados ao HIV.

Nós observamos que a média de pontuação obtida no grupo controle foi maior do que a do grupo experimental, com diferença estatisticamente significativa [PHIV – MD (DP): 86 (± 8.41); $p=0.0058$; Controle: 93,5 (± 3.57)], indicando que os participantes do grupo controle obtiveram melhor desempenho no ACE-R em relação aos participantes do grupo experimental.

Tabela 9. Média da pontuação das escalas utilizadas para avaliação do estado mental geral dos participantes com PVHIV e do grupo experimental que completaram as etapas de registro do EEG e da avaliação neuropsicológica (ANP).

Escalas	PVHIV (n=16) M(DP)	CONTROLE (n=10) M(DP)	P
ACE-R	86 (± 8.41)	93,5 (± 3.57)	0.0058**
MEEM	28 (± 1.86)	28,5 (± 1.05)	-----
BDI-II	14 ($\pm 10,88$)	10 (± 7.82)	-----
AVD's	20 (± 1.17)	21 (± 0.48)	-----
IHDS	11 (± 0.68)	11 (± 0.87)	-----

EEG: Eletroencefalograma. ACE-R: Exame Cognitivo de Adenbroke (versão revisada). MEEM: Mini Exame do Estado Mental. BDI-II: Inventário de Depressão de Beck – II. AVD's: Escala de AVDs de Lawton e Brody – Adaptação brasileira. IHDS: Escala Internacional de Demência pelo HIV. $P^{**} < 0.05$ (teste t não paramétrico de Mann-Whitney).

Discussão

No presente estudo investigamos a existência de alterações eletrofisiológicas e cognitivas em indivíduos adultos vivendo com HIV (PVHIV) em terapia antirretroviral (TARV). O principal achado deste estudo é o aumento da amplitude média da frequência gama em PVHIV, em relação ao grupo controle. Este aumento de gama foi observado em todos os polos cerebrais (frontal, temporal, parietal e occipital), mais especificamente nas regiões frontal direita, linha média central e posterior esquerda. Adicionalmente, também identificamos aumento da frequência média de delta (polo temporal), teta (polo frontal e parietal), alfa (frontal, temporal e occipital) e beta (frontal, temporal e parietal). Também mostramos que os

escores de PVHIV em testes comportamentais de velocidade de processamento de informação (Códigos – WAIS-III) e no Exame Cognitivo de Addenbrook (versão revisada – ACE-R) foram menores que o de pessoas sem o HIV. Diferente do grupo controle, os PVHIV não apresentaram correlação da potência gama com o desempenho no teste TMT-A, Fluência Verbal – categoria animais e Dígitos – WAIS-III.

Os prejuízos cognitivos causados pela infecção do HIV já são bem documentados na literatura em que estudos relatam alterações neurofisiológicas na atividade cortical associadas à déficits cognitivos em PVHIV (Baldeweg & Gruzelier, 1997, Babiloni et al. 2012, Babiloni et al. 2014, Babiloni et al. 2016), mas são raros os estudos na literatura que investigaram a alteração da frequência de gama em PVHIV. Nossos resultados mostraram nos registros do EEG em repouso, de olhos abertos, como esperado, um aumento da amplitude da frequência gama em participantes com o vírus, em comparação com controles saudáveis. Nossos achados corroboram com os resultados de dois estudos recentes (Spoonder et al., 2018; Wiesman et al., 2018). Mas, diferente do nosso estudo, o método utilizado para os registros das atividades cerebrais foi a magnetoencefalografia (MEG). Ambos os estudos encontraram aumento de gama durante o registro em repouso, no giro pós-central (Spooner et al., 2018) e no polo frontal Wiesman et al. (2018) em PVHIV comparadas a controles saudáveis.

Quanto às demais frequências cerebrais (delta, teta, alfa e beta), Nós encontramos em PVHIV aumento na amplitude da frequência delta (polo temporal), da teta (polo frontal e parietal), da alfa (frontal, temporal e occipital) e da beta (frontal, temporal e parietal). Vários estudos relatam alterações diversas nas frequências cerebrais, em regiões corticais e subcorticais distintas, em PVHIV comparadas a pessoas sem o HIV (Babiloni et al., 2012; Babiloni et al., 2014; Babiloni et al., 2016; Babiloni et al., 2018; Baldeweg & Gruzelier, 1997; Fernández-Cruz & Fellows, 2017; Polich et al., 2000; Wiesman et al., 2018).

Assim como em nosso estudo, Polich et al. (2000) também encontraram maior potência de delta, porém no córtex frontal, em EEG de olhos fechados e em repouso, em pacientes com HIV comparados aos controles. Por sua vez, Babiloni et al. (2012), utilizando de EEG de olhos fechados, em repouso, também encontraram aumento da amplitude de delta, mas nas regiões central e parietal, além de menores amplitudes de alfa difundida topograficamente em regiões cerebrais. Os mesmos autores, em estudos mais recentes, utilizando os mesmos procedimentos (olhos fechados e EEG em repouso), verificaram que em PVHIV em tratamento anti-retroviral ocorria a diminuição da amplitude de teta, alfa e beta e aumento de delta no córtex parietal (Babilone et al., 2014; Babiloni et al., 2016). Já Wiesman et al. (2018), empregando o MEG, com registro em repouso, em PVHIV e já com distúrbios cognitivos previamente identificados, encontraram aumento de alfa em regiões posteriores.

Em relação a estes estudos, nossos achados contribuem somando à literatura informações adicionais sobre alterações provocadas pelo HIV nas atividades cerebrais de base. Nossos dados podem servir como norteadores para futuras pesquisas que se disponham a investigar os complexos mecanismos cerebrais subjacentes aos danos neurocognitivos em PVHIV.

Essa multiplicidade de dados, por vezes controversos, referentes às alterações das frequências cerebrais encontradas em nosso estudo e nos dados da literatura podem ser um reflexo das características distintas das amostra – idade, nível socioducacional, se em TARVc, ou não, em estágios diversos do comprometimento cognitivo e até mesmo do estado de saúde global dos participantes; e/ou da metodologia utilizada – se de olhos fechados ou abertos, em repouso ou em tarefa. Portanto, faz-se necessário mais estudos e com métodos mais uniformes na busca de um melhor entendimento desse quadro.

Nós também comparamos os resultados dos testes neuropsicológicos (padrão ouro), separados por domínios cognitivos de PVHIV com o grupo controle. Os domínios cognitivos

avaliados, seguindo os critérios propostos por Antinori et al. (2007) foram: memória/aprendizagem verbal e visual (evocação imediata e evocação tardia), atenção e velocidade de processamento de informação, flexibilidade cognitiva, memória operacional, linguagem e visuoconstrução.

Nossos dados mostraram que somente o subteste Códigos – WAIS-III, utilizado para aferir a velocidade de processamento de informação, apresentou diferença significativa entre os participantes com HIV e o grupo controle. PVHIV apresentaram menor velocidade de resposta, indicando um pior desempenho nessas pessoas. Estes achados são condizentes com estudos que indicaram prejuízos na velocidade do processamento de informações em PVHIV em comparação com controles (Fellows, Byrd & Morgello, 2014; Skolasky et al., 2010; Sundaram et al., 2019).

Quanto a estes nossos achados, o presente trabalho traz uma contribuição importante frente à necessidade de confecção de novos instrumentos cognitivos mais acessíveis e de aplicação rápida, com especificidade e sensibilidade para a identificação de prejuízos cognitivos associados ao HIV (Mwangala, Newton, Abas, & Abubakar, 2018). Entendemos que a velocidade de processamento de informação pode ser um domínio cognitivo indispensável para compor uma bateria cognitiva breve. Alguns estudos, inclusive, sugerem que alterações na velocidade de processamento de informação pode ser considerado um déficit primário em PVHIV e que este déficit pode ser base para outros prejuízos cognitivos associados ao HIV como memória, aprendizagem e funções executivas (Fellows, Byrd & Morgello, 2014; Sundaram et al., 2019). Pesquisas futuras com amostras mais robustas são necessárias para determinar se a velocidade de processamento de informação seria um domínio cognitivo sensível de disfunção associada ao HIV e sua correlação com outras funções cognitivas.

Adicionalmente, investigamos a possibilidade de o Exame Cognitivo de Addenbrooke – Versão Revisada (ACE-R) ser uma bateria cognitiva de rastreio breve aplicável para a

identificação precoce de distúrbios cognitivos associados ao HIV. O ACE-R é composto por tarefas de atenção, orientação, memória, fluência verbal, linguagem e habilidade visual-espacial (Larner & Mitchell, 2014), domínios cognitivos que estão de acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos por Antinori, et al. (2007) para os déficits cognitivos leves associados ao HIV.

Mostramos que PVHIV tiveram um desempenho no ACE-R significativamente pior em comparação com controles saudáveis. Portanto, na população deste estudo, o ACE-R foi capaz de diferenciar os participantes com HIV e os controles saudáveis. Como já mencionado, é premente a necessidade de instrumentos breves padronizados, com especificidade e sensibilidade adequada para a identificação de distúrbios cognitivos leves e severos associados ao HIV (Mwangala, Newton, Abas, & Abubakar, 2018). Quanto à esta questão, consideramos que nossos dados podem ser vistos como um estudo preliminar quanto à utilidade do ACE-R na identificação precoce de prejuízos cognitivos associados ao HIV. Estudos com amostras mais significativas são necessários para verificar a utilidade do ACE-R na identificação de distúrbios cognitivos leves em PVHIV.

Até o presente momento, não encontramos na literatura estudos que investigassem o ACE-R como bateria breve na identificação desses distúrbios, o que é curioso, visto que o ACE-R possui acurácia comprovada para identificação de transtornos cognitivos leves e graves associados a quadros demenciais diversos, com sensibilidade para a identificação de perda cognitiva em adultos e idosos, saudáveis e com prejuízos cognitivos, incluindo idosos com baixa escolaridade e analfabetos (Amaral-Carvalho & Caramelli, 2012; Carvalho, Barbosa & Caramelli, 2010; Carvalho & Caramelli, 2007; César et al., 2017; Hodges & Larner, 2017; Larner & Mitchell, 2014; Mioshi et al., 2006). Além disso, vários estudos sugerem um efeito de envelhecimento acelerado em PVHIV (Cole et al., 2017; Chang & Shukla, 2018; Fellows, Byrd & Morgello, 2014; Gross et al., 2016; Kuhn et al., 2017; Spohner et al., 2018; Van e

Kalayjian, 2017), o que nos leva a considerar a utilidade do ACE-R para PVHIV, uma vez que tanto o envelhecimento quanto o vírus HIV produzem efeitos degenerativos similares no cérebro (Hakkers et al., 2017; Ipser et al. 2015; Thomas et al., 2013).

Por fim, investigamos se alterações na frequência gama em PVHIV apresentaria correlação com os resultados dos testes neuropsicológicos e com o ACE-R. Diversos estudos sugerem correlações dessa frequência com funções cognitivas superiores (atenção, memória de trabalho e funções executivas), além do processamento sensorial (Başar, 2013; Başar, Emek-Savaş, Güntekin & Yener, 2016; Herrmann, Hunk & Engel, 2004; Herrmann, Fründ & Lenz, 2010; Quax, Jensen & Tiesinga, 2017; Ray & Maunsell, 2017). Além disso, vários outros estudos também apontam para alterações nas atividades cerebrais na frequência gama em distintas neuropatologias e transtornos psiquiátricos severos (Başar, Emek-Savaş, Güntekin, & Yener, 2016; Grent et al., 2018; Light et al., 2006; Özerdem et al., 2010; Roach, Ford & Mathalon, 2019). Isso nos levou a considerar a necessidade de se investigar alterações da frequência gama associadas aos distúrbios cognitivos causados pela infecção pelo HIV. São raros na literatura estudos que investigaram as atividades da frequência gama em PVHIV e seus possíveis correlatos comportamentais (Wiesman et al., 2018; Spooner et al., 2018). Além disso, até o presente momento, não encontramos estudos que tenham utilizado o EEG como método de registro em repouso para investigar a atividade de gama e correlações desta com tarefas comportamentais neste público específico.

Fizemos a correlação entre a amplitude de gama e as pontuações obtidas para cada função cognitiva avaliada, tanto em PVHIV como no grupo controle. Esperávamos aqui uma correlação negativa (quanto maior a amplitude de gama, pior desempenho nos testes neuropsicológicos) nas PVHIV devido aos distúrbios nas redes neurais provocados pelo o HIV (Chaganti et al., 2017; Hakkers et al., 2017; Ipser et al., 2015; Thomas et al., 2013; Wang et al, 2011) ou pelo TARV (Hakkers et al., 2017; Ortega, Brier & Ances, 2015).

Não encontramos, nenhuma correlação de gama com o ACE-R, em nenhum dos grupos investigados. Quanto aos testes neurocognitivos, não houve correlações com o desempenho das PVHIV. Já no grupo controle a frequência gama apresentou correlações com a precisão na resposta e ao menor tempo de reação em tarefas de atenção/velocidade psicomotora, fluência verbal categórica e memória operacional. Essa correlação de gama com o desempenho nas tarefas cognitivas dos controles saudáveis corroboram com alguns estudos que encontraram correlação de gama com uma melhor performance, tanto com registros de EEG em repouso, como durante tarefas de percepção e discriminação auditiva e visual, sugerindo que a frequência gama tem uma contribuição importante com a precisão em tarefa (respostas corretas) e que a amplitude de gama poderia ser vista como um preditor para um melhor desempenho nessas tarefas (Herrmann, Fründ & Lenz, 2010; Kaiser, Hertrich, Ackermann & Lutzenberger, 2006; Kaiser, Rahm, & Lutzenberger, 2009).

Observamos, portanto, em nossos achados, um funcionamento de gama distinto em PVHIV em relação ao grupo controle. Enquanto neste grupo a frequência gama apresentou correlações com a precisão na resposta e ao menor tempo de reação, ou seja, melhor performance em tarefas de atenção/velocidade psicomotora, fluência verbal categórica e memória operacional, no grupo com HIV o aumento da amplitude de gama não se correlacionou com desempenho em tarefa. Consideramos a possibilidade de que isso ocorreu pelo fato de os resultados nos testes neurocognitivos deste grupo caracterizarem uma aparente normalidade na performance das tarefas, não apresentando diferenças significativas quando comparados aos controles saudáveis, mesmo que tenha sido verificadas alterações nas atividades de gama.

Essa consideração encontra suporte em um recente estudo no qual os autores, utilizando a magnetoencefalografia (MEG), verificaram que PVHIV, comparadas aos controles, apresentaram atividade de gama mais forte em repouso; respostas oscilatórias gerais mais fracas

na faixa gama em função de uma primeira estimulação sensorial e um acentuado aumento no pico da frequência gama que resultou em resposta sensorial adequada à uma segunda estimulação idêntica à primeira (Spohner et al., 2018). Estes autores consideraram que o aumento acentuado de gama pode ter possibilitado uma resposta sensorial semelhante aos controles, sugerindo um possível mecanismo de compensação cerebral por uma maior ativação da atividade de gama em PVHIV, possibilitando-as a apresentar essa capacidade aparentemente normal de responder ao estímulos repetidos, com desempenhos iguais aos dos participantes saudáveis, mesmo tendo respondido com resposta oscilatórias gerais mais fracas à primeira estimulação (Spohner et al., 2018).

É plausível considerarmos, em nosso estudo, que o fato de não termos encontrado diferenças significativas entre PVHIV e o grupo controle, no que diz respeito ao desempenho nas tarefas neuropsicológicas, possa ser um reflexo deste possível mecanismo cerebral compensatório (Spohner et al., 2018) e, portanto, apesar das alterações encontradas na atividade de gama em PVHIV, estas pessoas não apresentaram prejuízos significativos que se correlacionassem com o padrão de maior ativação cerebral. Encontramos alguns estudos que dão sustentação para essa possibilidade. Achados na literatura sugerem um mecanismo de ativação neural em participantes com HIV, tanto em regiões cerebrais relacionadas à tarefa como com ativação de regiões adjacentes, ou ambas, para se alcançar resultados comportamentais semelhantes aos dos controles no que se refere à acurácia da resposta ou no tempo de reação (Chang et al., 2001; Bosch et al., 2010; Ernst et al., 2002; Hakkers et al., 2017). Estes mecanismos indicariam uma reserva cognitiva, a qual pode ser caracterizada pela capacidade do cérebro em minimizar as manifestações clínicas de uma neuropatologia e modular, até um determinado nível de comprometimento, os padrões de atividade cerebral com base em reorganizações de recursos cerebrais (Bosch et al., 2010). Mas, esta explicação sobre

mecanismos cerebrais compensatórios em nosso estudo é apenas especulativa e pesquisas futuras serão necessárias para investigar mais a fundo essas considerações.

A importância dessas considerações para nosso estudo consiste no fato de que a atuação de um possível mecanismo compensatório da atividade neural no grupo de PVHIV pode mascarar em testes neuropsicológicos manifestações de comprometimentos iniciais dos circuitos neurais causados pela infecção pelo HIV. Portanto, consideramos que apenas a utilização de testes neuropsicológicos para a identificação de danos cognitivos leves associados ao HIV pode ser insuficiente. Sugerimos, desse modo, que para a identificação precoce de vulnerabilidade para desenvolver as formas mais graves dos danos cognitivos associados ao vírus em PVHIV, é de extrema relevância a associação de técnicas avaliativas como o EEG e tarefas comportamentais mais específicas como já mencionado anteriormente, visando um diagnóstico mais preciso.

Nossos achados contribuem, portanto, para reforçar a utilização do EEG como um recurso diagnóstico importante na investigação de distúrbios neurocognitivos associados ao HIV, além de somar à literatura achados que mostram alterações da amplitude da frequência gama na atividade neural no estado de repouso em PVHIV, a qual pode ser apontada como possível biomarcador na identificação precoce de danos neurais causados pela infecção pelo vírus HIV. Também contribuimos para reforçar dados que correlacionam a frequência gama a correspondentes cognitivos superiores como atenção/velocidade psicomotora, fluência verbal categórica e memória operacional em participantes saudáveis. Uma outra contribuição inovadora do nosso estudo é quanto à possibilidade de utilização do Exame Cognitivo de Adeenbrook (ACE-R) como instrumento de rastreio breve na identificação precoce de PVHIV em vulnerabilidade para desenvolver distúrbios cognitivos associados ao HIV. Pesquisas futuras serão necessárias para apontar a acurácia do ACE-R para este público específico.

Referências

- Abreu, N., Rivero, T. S., Coutinho, G., & Bueno, O. F. A. (2014). Neuropsicologia da aprendizagem e memória. *Neuropsicologia: Teoria e prática*, 103-114.
- Adornetti, I. (2016). On the Phylogenesis of Executive Functions and Their Connection with Language Evolution. *Frontiers in Psychology*, 7.
- Amaral-Carvalho, V., & Caramelli, P. (2012). Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 25(2), 72-76.
- American Psychiatric Association. (2014). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., ... & Gisslén, M. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69(18), 1789-1799.
- Araújo, M. L. D. (2016). *Associação entre senescência celular e comprimento dos telômeros em indivíduos infectados pelo HIV-1 com alterações neurocognitivas*. Dissertação de Mestrado. Programa de Dermatologia, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP.
- Arenas-Pinto, A., Winston, A., Stöhr, W., Day, J., Wiggins, R., Quah, S. P., ... & Paton, N. I. (2014). Neurocognitive function in HIV-infected patients: comparison of two methods to define impairment. *PloS one*, 9(7), e103498.
- Arraes, L. C. M. (2014). *Distúrbio neurocognitivo associado ao HIV, utilizando a escala internacional de demência por HIV, em Recife, PE*. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE.
- Babiloni, C., Vecchio, F., Buffo, P., Onorati, P., Muratori, C., Ferracuti, S., ... e Di Campli, F. (2012). Fontes corticais de ritmos de EEG em estado de repouso são anormais em indivíduos HIV virgens. *Neurofisiologia Clínica*, 123 (11), 2163-2171.
- Babiloni, C., Buffo, P., Vecchio, F., Onorati, P., Muratori, C., Ferracuti, S., ... & Di Campli, F. (2014). Cortical sources of resting-state EEG rhythms in “experienced” HIV subjects under antiretroviral therapy. *Clinical Neurophysiology*, 125(9), 1792-1802.
- Babiloni, C., Pennica, A., Del Percio, C., Noce, G., Cordone, S., Lopez, S., ... & Correr, V. (2016). Antiretroviral therapy affects the z-score index of deviant cortical EEG rhythms in naïve HIV individuals. *NeuroImage: Clinical*, 12, 144-156.
- Babiloni, C., Noce, G., Pennica, A., Onorati, P., Capotosto, P., Del Percio, C., ... & Soricelli, A. (2018). Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms probe brain function in naïve HIV individuals. *Clinical Neurophysiology*, 129(2), 431-441.
- Baldeweg, T., & Gruzelier, J. H. (1997). Alpha EEG activity and subcortical pathology in HIV infection. *International journal of psychophysiology*, 26(1-3), 431-442.
- Baker Laurie M., Cooley Sarah A., Cabeen Ryan P., Laidlaw David H., Joska John A., Hoare Jacqueline, Stein Dan J., Heaps-Woodruff Jodi M., Salminen Lauren E., and Paul Robert H.. *Brain Connectivity*. March 2017, 7(2): 115-122. doi:10.1089/brain.2016.0457.

- Baldez, R. A. R. (2011). *Estudo da prevalência das alterações cognitivas ligadas ao HIV em pacientes portadores da infecção pelo HIV/AIDS*. Tese de Doutorado. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. Rio de Janeiro-RJ.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Hajos, M., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Dupuy, F. E. (2010). Resting-state EEG gamma activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical neurophysiology*, *121*(11), 1871-1877.
- Başar, E. (2013). A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, *90*(2), 99-117.
- Başar, E., Emek-Savaş, D. D., Güntekin, B., & Yener, G. G. (2016). Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, *11*, 106-115.
- Becker, K. M., Heinrichs-Graham, E., Fox, H. S., Robertson, K. R., Sandkovsky, U., O'Neill, J., ... & Wilson, T. W. (2013). Decreased MEG beta oscillations in HIV-infected older adults during the resting state. *Journal of neurovirology*, *19*(6), 586-594.
- Benasich, A. A., Gou, Z., Choudhury, N., & Harris, K. D. (2008). Early cognitive and language skills are linked to resting frontal gamma power across the first 3 years. *Behavioural brain research*, *195*(2), 215-222.
- Bianchini, M. C., & Fonseca, L. C. Reatividade à Abertura dos Olhos no eletroencefalograma, Teste de Desempenho escolar e inventários de comportamento no Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade.
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*, *49*(1), 1099-1107.
- Blair, C. (2016). Developmental science and executive function. *Current directions in psychological science*, *25*(1), 3-7.
- Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., ... & Molinuevo, J. L. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *cortex*, *46*(4), 451-461.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim Epidemiológico - AIDS e DST – Ano V. nº 1 - 27ª a 53ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2015 e 01ª a 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2016. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/boletim_2016_1_pdf_16375.pdf
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *science*, *304*(5679), 1926-1929.
- Caldwell, J. Z. K., Gongvatana, A., Navia, B. A., Sweet, L. H., Tashima, K., Ding, M., & Cohen, R. A. (2014). Neural dysregulation during a working memory task in human immunodeficiency virus-seropositive and hepatitis C coinfecting individuals. *Journal of neurovirology*, *20*(4), 398-411.

- Camargo, C. H. P. D., Bolognani, S. A. P., & Zuccolo, P. F. (2014). O exame neuropsicológico e os diferentes contextos de aplicação. In *Neuropsicologia-Teoria e Prática [2ed.]*. ARTMED.
- Cammarota, M., Bevilaqua, L. R., & Izquierdo, I. (2008). Aprendizado e memória. *LENT R. Neurociências da Mente e do Comportamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Campanholo, K. R., Romão, M. A., Machado, M. D. A. R., Serrão, V. T., Coutinho, D. G. C., Benute, G. R. G., & Lucia, M. C. S. D. (2014). Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dementia & Neuropsychologia*, 8(1), 26-31.
- Capovilla, A. G. S. (2007). Contribuições da neuropsicologia cognitiva e da avaliação neuropsicológica à compreensão do funcionamento cognitivo humano. *Cadernos de Psicopedagogia*, 6(11).
- Carvalho, V. A., & Caramelli, P. (2007). Brazilian adaptation of the Addenbrooke's cognitive examination-revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*, 1(2), 212-16.
- Carvalho, V. A., Barbosa, M. T., & Caramelli, P. (2010). Brazilian version of the Addenbrooke Cognitive Examination-revised in the diagnosis of mild Alzheimer disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23(1), 8-13.
- Cattie, J. E., Doyle, K., Weber, E., Grant, I., Woods, S. P., & HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. (2012). Planning deficits in HIV-associated neurocognitive disorders: component processes, cognitive correlates, and implications for everyday functioning. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(9), 906-918.
- César, K. G., Yassuda, M. S., Porto, F. H., Brucki, S. M., & Nitrini, R. (2017). Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *International psychogeriatrics*, 29(8), 1345-1353.
- Chaganti, J. R., Heinecke, A., Gates, T. M., Moffat, K. J., & Brew, B. J. (2017). Functional connectivity in virally suppressed patients with HIV-associated neurocognitive disorder: a resting-state analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 38(8), 1623-1629.
- Christo, P. P. (2010). Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. *Rev Assoc Med Bras*, 56(2), 242-7.
- Christo, P. P., Géó, L. A. L. & Neves, F.S. (2014). Aspectos neuropsicológicos das infecções virais: aids e hepatite C. *Neuropsicologia: Teoria e Prática*. Porto Alegre. Artmed Editora.
- Cole, J. H., Underwood, J., Caan, M. W., De Francesco, D., van Zoest, R. A., Leech, R., ... & van der Loeff, M. F. S. (2017). Increased brain-predicted aging in treated HIV disease. *Neurology*, 88(14), 1349-1357.
- de Figueiredo, V. L., & Nascimento, E. D. (2007). Performances in the forward and backward digit span in the WISC-III and WAIS-III. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 23(3), 313-318.
- de Haan, W., Pijnenburg, Y. A., Strijers, R. L., van der Made, Y., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2009). Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC neuroscience*, 10(1).
- Duffy, F. H., Hughes, J. R., Miranda, F., Bernad, P., & Cook, P. (1994). Status of quantitative EEG (QEEG) in clinical practice, 1994. *Clinical Electroencephalography*, 25(4), vi-xxii.

- Ellis, R. J., Calero, P., & Stockin, M. D. (2009). HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychology Review*, 19(2).
- Ernst, T., Chang, L., Jovicich, J., Ames, N., & Arnold, S. (2002). Abnormal brain activation on functional MRI in cognitively asymptomatic HIV patients. *Neurology*, 59(9), 1343-1349.
- Fachel, J. M., & Camey, S. (2000). Avaliação psicométrica: a qualidade das medidas e o entendimento dos dados. *Psicodiagnóstico*, 5, 158-170.
- Fellows, R. P., Byrd, D. A., & Morgello, S. (2014). Effects of information processing speed on learning, memory, and executive functioning in people living with HIV/AIDS. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(8), 806-817.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in cognitive sciences*, 9(10), 474-480.
- Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual review of neuroscience*, 32, 209-224.
- Fuentes, D., Malloy-Diniz, L. F., de Camargo, C. H. P., & Cosenza, R. M. (2014). *Neuropsicologia: Teoria e Prática*. Artmed Editora.
- Gabuzda, D. H., Levy, S. R., & Chiappa, K. H. (1988). Electroencephalography in AIDS and AIDS-related complex. *Clinical Electroencephalography*, 19(1), 1-6.
- Gascón, M. R. P., Vidal, J. E., Mazzaro, Y. M., Smid, J., Marcusso, R. M. N., Capitão, C. G., ... & de Oliveira, A. C. P. (2018). Neuropsychological Assessment of 412 HIV-Infected Individuals in São Paulo, Brazil. *AIDS patient care and STDs*, 32(1), 1-8.
- Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18(3), R110-R114.
- Gleitman, H., Reisberg, D., & Gross, J. (2003). *Psicologia-7*. Artmed Editora.
- Grent, T., Gross, J., Goense, J., Wibrál, M., Gajwani, R., Gumley, A. I., ... & Koethe, D. (2018). Resting-state gamma-band power alterations in schizophrenia reveal E/I-balance abnormalities across illness-stages. *eLife*, 7, e37799.
- Gross, A. M., Jaeger, P. A., Kreisberg, J. F., Licon, K., Jepsen, K. L., Khosroheidari, M., ... & Flagg, K. (2016). Methylome-wide analysis of chronic HIV infection reveals five-year increase in biological age and epigenetic targeting of HLA. *Molecular cell*, 62(2), 157-168.
- Gunnarsdottir, K. M., Kang, Y. M., Kerr, M. S., Sarma, S. V., Ewen, J., Allen, R., ... & Salas, R. M. (2015, August). A look at the strength of micro and macro EEG analysis for distinguishing insomnia within an HIV cohort. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE* (pp. 6622-6625). IEEE.
- Güntekin, B., Emek-Savaş, D. D., Kurt, P., Yener, G. G., & Başar, E. (2013). Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, 3, 39-46.
- Hakkers, C. S., Arends, J. E., Barth, R. E., Du Plessis, S., Hoepelman, A. I. M., & Vink, M. (2017). Review of functional MRI in HIV: effects of aging and medication. *Journal of neurovirology*, 23(1), 20-32.

- Halperin, J. M. (2016), Executive functioning – a key construct for understanding developmental psychopathology or a ‘catch-all’ term in need of some rethinking?. *J Child Psychol Psychiatr*, 57: 443–445. doi:10.1111/jcpp.12551
- Hamdan, A. C., & Hamdan, E. M. L. (2009). Effects of age and education level on the Trail Making Test in a healthy Brazilian sample. *Psychology & Neuroscience*, 2(2), 199.
- Hata, M., Kazui, H., Tanaka, T., Ishii, R., Canuet, L., Pascual-Marqui, R. D., ... & Iwase, M. (2016). Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer’s disease—An eLORETA study. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1269-1278.
- Herrmann, C. S., & Knight, R. T. (2001). Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(6), 465-476.
- Herrmann, C. S., Munk, M. H., & Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends in cognitive sciences*, 8(8), 347-355.
- Herrmann, C. S., Fründ, I., & Lenz, D. (2010). Human gamma-band activity: a review on cognitive and behavioral correlates and network models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(7), 981-992.
- Hong, S., & Banks, W. A. (2015). Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain, behavior, and immunity*, 45, 1-12.
- Hodges, J. R., & Larner, A. J. (2017). Addenbrooke’s Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. In *Cognitive Screening Instruments* (pp. 109-137). Springer, Cham.
- Horvath, S., & Levine, A. J. (2015). HIV-1 infection accelerates age according to the epigenetic clock. *The Journal of infectious diseases*, 212(10), 1563-1573.
- Hong, S., & Banks, W. A. (2015). Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain, behavior, and immunity*, 45, 1-12.
- Hughes, J. R., & John, E. R. (1999). Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11(2), 190-208.
- Ipser, J. C., Brown, G. G., Bischoff-Grethe, A., Connolly, C. G., Ellis, R. J., Heaton, R. K., ... & Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. (2015). HIV infection is associated with attenuated frontostriatal intrinsic connectivity: a preliminary study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(3), 203-213.
- Iudicello, J. E., Woods, S. P., Parsons, T. D., Moran, L. M., Carey, C. L., & Grant, I. (2007). Verbal fluency in HIV infection: a meta-analytic review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(1), 183-189.
- Janssen, M. A. M., Bosch, M., Koopmans, P. P., & Kessels, R. P. C. (2015). Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *Journal of neurovirology*, 21(4), 383-390.

- Kalil, R. S., Alvarenga, R. M. P., Almeida, A. J. D., & Morais-de-Sá, C. A. (2009). Study of cognitive dysfunction in HIV-1 infected patients. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 26(4), 465-473.
- Kamminga, J., Lal, L., Wright, E. J., Bloch, M., Brew, B. J., & Cysique, L. A. (2017). Monitoring HIV-Associated Neurocognitive Disorder Using Screenings: a Critical Review Including Guidelines for Clinical and Research Use. *Current HIV/AIDS Reports*, 14(3), 83-92.
- Kanda, P. A. D. M., Anghinah, R., Smidh, M. T., & Silva, J. M. (2009). The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dementia & neuropsychologia*, 3(3), 195-203.
- Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 52(3), 3-6.
- Kaiser, J., Hertrich, I., Ackermann, H., & Lutzenberger, W. (2006). Gamma-band activity over early sensory areas predicts detection of changes in audiovisual speech stimuli. *Neuroimage*, 30(4), 1376-1382.
- Kaiser, J., Rahm, B., & Lutzenberger, W. (2009). Temporal dynamics of stimulus-specific gamma-band activity components during auditory short-term memory. *Neuroimage*, 44(1), 257-264.
- Kuhn, T., Schonfeld, D., Sayegh, P., Arentoft, A., Jones, J. D., Hinkin, C. H., ... & Thames, A. D. (2017). The effects of HIV and aging on subcortical shape alterations: a 3D morphometric study. *Human brain mapping*, 38(2), 1025-1037.
- Larner, A. J., & Mitchell, A. J. (2014). A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *International Psychogeriatrics*, 26(4), 555-563.
- Lee, H., Brekelmans, G. J., & Roks, G. (2015). The EEG as a diagnostic tool in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 126(9), 1735-1739.
- Levine, A. J., Palomo, M., Hinkin, C. H., Valdes-Sueiras, M., Lopez, E., Mathisen, G., ... & Singer, E. J. (2011). A comparison of screening batteries in the detection of neurocognitive impairment in HIV-infected Spanish speakers. *Neurobehavioral HIV medicine*, 3, 79.
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
- Light, G. A., Hsu, J. L., Hsieh, M. H., Meyer-Gomes, K., Sprock, J., Swerdlow, N. R., & Braff, D. L. (2006). Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biological psychiatry*, 60(11), 1231-1240.
- Machado, T. H., Fichman, H. C., Santos, E. L., Carvalho, V. A., Fialho, P. P., Koenig, A. M., ... & Caramelli, P. (2009). Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task-FAS. *Dementia & Neuropsychologia*, 3(1), 55-60.
- Martin, J. H. (2013). *Neuroanatomia: Texto e Atlas*. AMGH Editora.
- Minagar, A., Commins, D., Alexander, J. S., Hoque, R., Chiappelli, F., Singer, E. J., ... & Shapshak, P. (2008). NeuroAIDS. *Molecular diagnosis & therapy*, 12(1), 25-43.

- Missonnier, P., Herrmann, FR, Michon, A., Fazio Costa, L., Gold, G., & Giannakopoulos, P. (2010). Distúrbios iniciais da dinâmica da banda gama no comprometimento cognitivo leve. *Journal of neural transmission*, 117 (4), 489-498.
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 21(11), 1078-1085.
- Miotto, E. C., Campanholo, K. R., Rodrigues, M. M., Serrao, V. T., Lucia, M., & Scaff, M. (2012). Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70(12), 962-965.
- Mohamed, M., Barker, P. B., Skolasky, R. L., & Sacktor, N. (2018). 7T Brain MRS in HIV Infection: Correlation with Cognitive Impairment and Performance on Neuropsychological Tests. *American Journal of Neuroradiology*, 39(4), 704-712.
- Montoya, J. L., Campbell, L. M., Paolillo, E. W., Ellis, R. J., Letendre, S. L., Jeste, D. V., & Moore, D. J. (2019). Inflammation relates to poorer complex motor performance among adults living with HIV on suppressive antiretroviral therapy. *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 80(1), 15-23.
- Moore, D. J., Roediger, M. J., Eberly, L. E., Blackstone, K., Hale, B., Weintrob, A., ... & Crum-Cianflone, N. F. (2012). Identification of an abbreviated test battery for detection of HIV-associated neurocognitive impairment in an early-managed HIV-infected cohort. *PLoS One*, 7(11), e47310.
- Moretti, D. V., Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Ferreric, F., ... & Rodriguez, G. (2004). Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115(2), 299-308.
- Mwangala, P. N., Newton, C. R., Abas, M., & Abubakar, A. (2018). Screening tools for HIV-associated neurocognitive disorders among adults living with HIV in sub-Saharan Africa: A scoping review. *AAS Open Research*, 1.
- Nascimento, E. (2005). WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos-manual técnico. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Jahanshad, N., Valcour, V. G., Nir, T. M., Kohannim, O., Busovaca, E., Nicolas, K., & Thompson, P. M. (2012). Disrupted brain networks in the aging HIV+ population. *Brain connectivity*, 2(6), 335-344.
- Oliveira, M., Rigoni, M., Andretta, I., & Moraes, J. F. (2004). Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na população brasileira. *Avaliação Psicológica*, 3(1), 33-38.
- Oliveira, M. D. S., & Rigoni, M. S. (2010). *Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Ortega, M., Brier, M. R., & Ances, B. M. (2015). Effects of HIV and Combination Antiretroviral Therapy (cART) on cortico-striatal functional connectivity. *AIDS (London, England)*, 29(6), 703.

- Özerdem, A., Güntekin, B., Saatçi, E., Tunca, Z., & Başar, E. (2010). Disturbance in long distance gamma coherence in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 861-865.
- Pacheco Filho, J. R., & Santos, F. H. (2008). Estudos brasileiros sobre demência associada ao HIV. *DST j. bras. doenças sex. transm*, 20(3/4).
- Parisi, A., Di Perri, G., Strosselli, M., Nappi, G., Minoli, L., & Rondanelli, E. G. (1989). Usefulness of computerized electroencephalography in diagnosing, staging and monitoring AIDS-dementia complex. *Aids*, 3(4), 209-214.
- Pastori, C., Francione, S., Pelle, F., de Curtis, M., & Gnatkovsky, V. (2016). Fluency tasks generate beta-gamma activity in language-related cortical areas of patients during stereo-EEG monitoring. *Brain and language*, 163, 50-56.
- Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W. W., & Frisoni, G. B. (2011). Functional Network Disruption in the Degenerative Dementias. *Lancet Neurology*, 10(9), 829–843. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70158-2](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70158-2)
- Pinheiro, C. A. T. (2016). *Alterações neurocognitivas por comprometimento subcortical em pacientes com HIV/AIDS em uma região do sul do Brasil*. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Saúde Comportamento. Universidade Católica de Pelotas, Pelotas-RS.
- Polich, J., Ilan, A., Poceta, J. S., Mitler, M. M., & Darko, D. F. (2000). Neuroelectric assessment of HIV: EEG, ERP, and viral load. *International Journal of Psychophysiology*, 38(1), 97-108.
- Prichep, L. S., & John, E. R. (1992). QEEG profiles of psychiatric disorders. *Brain topography*, 4(4), 249-257.
- R Norman, L., & Basso, M. (2015). An update of the review of neuropsychological consequences of HIV and substance abuse: a literature review and implications for treatment and future research. *Current drug abuse reviews*, 8(1), 50-71.
- Ray, S., & Maunsell, J. H. (2015). Do gamma oscillations play a role in cerebral cortex?. *Trends in cognitive sciences*, 19(2), 78-85.
- Rieder, M. K., Rahm, B., Williams, J. D., & Kaiser, J. (2011). Human gamma-band activity and behavior. *International Journal of Psychophysiology*, 79(1), 39-48.
- Roach, B. J., Ford, J. M., & Mathalon, D. H. (2019). Gamma Band Phase Delay in Schizophrenia. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(2), 131-139.
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews Neurology*, 10(11), 634-642.
- Sacktor, N., Skolasky, R. L., Cox, C., Selnes, O., Becker, J. T., Cohen, B., ... & Miller, E. N. (2010). Longitudinal psychomotor speed performance in human immunodeficiency virus-seropositive individuals: impact of age and serostatus. *Journal of neurovirology*, 16(5), 335-341.
- Salles, J. F., & Rodrigues, J. C. (2014). Neuropsicologia da linguagem. *Neuropsicologia: Teoria e prática*, 2, 93-101.

- Saylor, D., Dickens, A. M., Sacktor, N., Haughey, N., Slusher, B., Pletnikov, M., ... & McArthur, J. C. (2016). HIV-associated neurocognitive disorder—pathogenesis and prospects for treatment. *Nature Reviews Neurology*, *12*(4), 234.
- Seabra, A. G., & Carvalho, L. D. F. (2014). Fundamentos da psicometria. *Neuropsicologia: teoria e prática*, *2*, 67-75.
- Shah, A., Gangwani, M. R., Chaudhari, N. S., Glazyrin, A., Bhat, H. K., & Kumar, A. (2016). Neurotoxicity in the Post-HAART Era: Caution for the Antiretroviral Therapeutics. *Neurotoxicity research*, *30*(4), 677-697.
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*, *5*, 772.
- da Silva, A. A. S., & Filho, E. M. T. (2015). Diferenças no processamento cerebral, através do ritmo gama, durante o pensamento divergente. *Revista de Testes da Content Mind em OJS* *3*, *23*(4), 589-594.
- Siegel, M., Donner, T. H., & Engel, A. K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(2), 121.
- Sinha, S., & Satishchandra, P. (2003). Nervous system involvement in asymptomatic HIV seropositive individuals: a cognitive and electrophysiological study. *Neurology India*, *51*(4), 466.
- Spooner, R. K., Wiesman, A. I., Mills, M. S., O'Neill, J., Robertson, K. R., Fox, H. S., ... & Wilson, T. W. (2018). Aberrant oscillatory dynamics during somatosensory processing in HIV-infected adults. *NeuroImage: Clinical*, *20*, 85-91.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American Chemical Society.
- Sundaram, S., Müller-Oehring, EM, Fama, R., Brontel Stewart, HM, Poston, KL, Goodcase, R., . . . Schulte, T. (2019). Information processing deficit in older adults with HIV infection: a comparison with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *33* (2), 157-168.
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in cognitive sciences*, *3*(4), 151-162.
- Taub, A., Zachi, E. C., Teixeira, R. A. A., Faria, M. D. A. M., & Ventura, D. F. (2006). A aplicação da neuropsicologia na pesquisa experimental: o exemplo da intoxicação por vapor de mercúrio. *Psicologia USP*, *17*(4), 287-300.
- Thomas, J. B., Brier, M. R., Snyder, A. Z., Vaida, F. F., & Ances, B. M. (2013). Pathways to neurodegeneration Effects of HIV and aging on resting-state functional connectivity. *Neurology*, 10-1212.
- Tierney, A., Strait, D. L., O'Connell, S., & Kraus, N. (2013). Developmental changes in resting gamma power from age three to adulthood. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *124*(5), 1040.
- Tinuper, P., De Carolis, P., Galeotti, M. E., Baldrati, A., Gritti, F. M., & Sacquegna, T. (1990). Electroencephalogram and HIV infection: a prospective study in 100 patients. *Clinical Electroencephalography*, *21*(3), 145-150.

- Tomalski, P., Moore, D. G., Ribeiro, H., Axelsson, E. L., Murphy, E., Karmiloff-Smith, A., ... & Kushnerenko, E. (2013). Socioeconomic status and functional brain development—associations in early infancy. *Developmental Science*, *16*(5), 676-687.
- Towgood, K. J., Pitkanen, M., Kulasegaram, R., Fradera, A., Kumar, A., Soni, S., ... & Kopelman, M. D. (2012). Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV-1 men: frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusion tensor abnormalities. *Cortex*, *48*(2), 230-241.
- Troncoso, F. T. (2013). *Estudo da prevalência de alterações neurocognitivas e transtorno depressivo em população soropositiva para HIV em Marília*. Dissertação de Mestrado. Programa em Saúde e Envelhecimento. Faculdade de Medicina de Marília. Marília-SP.
- Trujillo, J. R., Jaramillo-Rangel, G., Ortega-Martinez, M., De Oliveira, A. C. P., Vidal, J. E., Bryant, J., & Gallo, R. C. (2005). International NeuroAIDS: prospects of HIV-1 associated neurological complications. *Cell research*, *15*(11), 962.
- Uhlhaas, P., Pipa, G., Lima, B., Melloni, L., Neuenschwander, S., Nikolić, D., & Singer, W. (2009). Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status. *Frontiers in integrative neuroscience*, *3*, 17.
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Singer, W., Haenschel, C., Sireteanu, R., & Rodriguez, E. (2009). The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functional networks in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(24), 9866-9871.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature reviews neuroscience*, *11*(2), 100.
- UNAIDS Global AIDS Update 2016. Disponível em: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf
- Underwood, J., Robertson, K. R., & Winston, A. (2015). Could antiretroviral neurotoxicity play a role in the pathogenesis of cognitive impairment in treated HIV disease?. *Aids*, *29*(3), 253-261.
- Upton, C. T., Taiwo, B., & Robertson, K. R. (2013). Neurotoxicity of antiretroviral therapy. *Future Virology*, *8*(5), 469-475.
- Urbina, S. (2007). *Fundamentos da testagem psicológica*. Porto Alegre: Artmed Editora.
- Valcour, V., Sithinamsuwan, P., Letendre, S., & Ances, B. (2011). Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Current HIV/AIDS Reports*, *8*(1), 54-61.
- Van Gorp, W. G., Miller, E. N., Satz, P., & Visscher, B. (1989). Neuropsychological performance in HIV-1 immunocompromised patients: a preliminary report. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *11*(5), 763-773.
- Van, P. E., & Kalayjian, R. C. (2017). Human Immunodeficiency Virus and Aging in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Infectious disease clinics of North America*, *31*(4), 791-810.
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews neuroscience*, *2*(4), 229.
- Vera, J. H., Ridha, B., Gilleece, Y., Amlani, A., Thorburn, P., & Dizdarevic, S. (2017). PET brain imaging in HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in the era of

combination antiretroviral therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 1-8.

- Walker, K. A., & Brown, G. G. (2018). HIV-associated executive dysfunction in the era of modern antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 40(4), 357-376.
- Wang, J., Fang, Y., Wang, X., Yang, H., Yu, X., & Wang, H. (2017). Enhanced Gamma Activity and Cross-Frequency Interaction of Resting-State Electroencephalographic Oscillations in Patients with Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 243.
- Wang, X., Foryt, P., Ochs, R., Chung, J. H., Wu, Y., Parrish, T., & Ragin, A. B. (2011). Abnormalities in resting-state functional connectivity in early human immunodeficiency virus infection. *Brain connectivity*, 1(3), 207-217.
- Welsh, M. C., Pennington, B. F., & Groisser, D. B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental neuropsychology*, 7(2), 131-149.
- Wiesman, A. I., O'Neill, J., Mills, M. S., Robertson, K. R., Fox, H. S., Swindells, S., & Wilson, T. W. (2018). Aberrant occipital dynamics differentiate HIV-infected patients with and without cognitive impairment. *Brain*, 141(6), 1678-1690.
- Williams, D. W., Eugenin, E. A., Calderon, T. M., & Berman, J. W. (2012). Monocyte maturation, HIV susceptibility, and transmigration across the blood brain barrier are critical in HIV neuropathogenesis. *Journal of leukocyte biology*, 91(3), 401-415.
- Wilson, T. W., Heinrichs-Graham, E., Becker, K. M., Aloji, J., Robertson, K. R., Sandkovsky, U., ... & Swindells, S. (2015). Multimodal neuroimaging evidence of alterations in cortical structure and function in HIV-infected older adults. *Human brain mapping*, 36(3), 897-910.
- Wilson, T.W., Proskovec, AL, Heinrichs-Graham, E., O'Neill, J., Robertson, KR, Fox, HS e Swindells, S. (2017). Dinâmica neuronal aberrante durante operações de memória de trabalho no envelhecimento do cérebro infectado pelo HIV. *Relatórios científicos*, 7, 41568.
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J. M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., & Fries, P. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *science*, 316(5831), 1609-1612.
- Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E., & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychology review*, 19(2), 152-168.
- Zayyad, Z., & Spudich, S. (2015). Neuropathogenesis of HIV: from initial neuroinvasion to HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). *Current Hiv/Aids Reports*, 12(1), 16-24.
- Zimmermann, N., Cardoso, C. D. O., Trentini, C. M., Grassi-Oliveira, R., & Fonseca, R. P. (2015). Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(2), 120-127.

Zipursky, A. R., Gogolishvili, D., Rueda, S., Brunetta, J., Carvalhal, A., McCombe, J. A., ... & Marcotte, T. (2013). Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *Aids*, 27(15), 2385-2401.

Apêndice A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esclarecimentos

Este é um convite para Vossa Senhoria participar do projeto de pesquisa intitulado **“Monitoramento de distúrbios neurocognitivos em sujeitos HIV+ pelo registro da sincronização de redes corticais com EEG”**, que é coordenado pela Prof. Dr. Eliã Pinheiro Botelho. A autorização para a participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

A justificativa para a realização da presente pesquisa é desenvolver uma forma de monitorar desde de riscos a danos neurocognitivos relacionados com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.

Nós utilizaremos os seguintes procedimentos: 1) Registro da atividade elétrica cerebral através de eletroencefalografia (EEG) e 2) a aplicação da Escala Internacional de Demência pelo HIV (EIDV). Caso decida aceitar o nosso convite, você realizará ambos procedimentos no Laboratório de Neuroepidemiologia no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará.

O EEG é um exame simples, não-invasivo, indolor, sem contraindicações e pode ser feito em qualquer idade. Este exame consiste na colocação de pequenos discos metálicos, chamados eletrodos, na superfície do couro cabeludo e o tempo de duração do exame é de cerca de 1 hora. Após a colocação dos eletrodos, você permanecerá sentado em uma cadeira, de frente para uma parede branca a uma distância de 0,9 m. Os riscos envolvidos durante o exame de EEG são mínimos e envolvem apenas um eventual desconforto na colocação e retirada dos eletrodos de registro. Isso será minimizado através do treinamento da equipe para otimizar o procedimento. Outro risco é você apresentar alguma ansiedade, o que é natural da realização de qualquer procedimento médico. Caso isso ocorra, será adicionado um tempo para familiarização com o exame. Em último caso, o exame será cancelado.

Além do EEG, também será aplicado a EIDV. Este teste consiste em uma série de perguntas que mede a habilidade intelectual e será aplicado por uma psicóloga ou pesquisadores treinados. Há uma possibilidade mínima de que você sinta ansiedade com a realização dos testes psicológicos, caso isso ocorra, a conduta adotada será semelhante a descrita para o exame de EEG. Durante a realização do teste de desempenho intelectual ou do exame de EEG não haverá constrangimento à você.

Neste estudo, também precisamos ter acesso ao seu prontuário para informações relacionadas a carga viral, número de células CD4, tempo de tratamento farmacológico e os tipos de fármacos usados. Este documento poderá ser cedido pela instituição aonde você é acompanhado, UREDIPE, HUIBB/UFPA ou Casa DIA, mediante sua autorização por escrito.

Os benefícios decorrentes da participação no Projeto de Pesquisa são de relevância social, tendo em vista que os resultados podem contribuir para evitar danos neurocognitivos nos sujeitos portadores do HIV, proporcionando dessa forma uma melhor qualidade de vida.

Todas as informações obtidas serão sigilosas e o seu não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. O participante não terá nenhum custo adicional pela sua participação.

Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de 5 anos. Em qualquer momento, caso sofra algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você terá direito a indenização, sob responsabilidade solidária dos pesquisadores.

Qualquer dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para o Prof. Eliã Pinheiro Botelho:

Rua Cesário Alvim, 604 – Bl. D2 – APT. 201 – Cidade Velha
66023-170 - Belém (PA)
Telefone: (91) 98501-5115

Psicóloga Gabriela Arantes Neuber

Trav. São Pedro, 380 – Apto 1203 – Batista Campos
66023-570 – Belém (PA)
Telefone: (91) 98455-5480

Dúvidas a respeito da ética dessa pesquisa poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFPA no endereço:

Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CEP-ICS/UFPA).

Complexo de Sala de Aula/ICS - Sala 14 - Campus Universitário, nº 01, Guamá. CEP: 66075-110 - Belém - Pará.

Tel: 3201-7735; E-mail: cepccs@ufpa.br

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável Prof. Eliã Pinheiro Botelho.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, CPF no: _____, declaro minha livre e consciente participação no projeto **“Monitoramento de distúrbios neurocognitivos em sujeitos HIV+ pelo registro da sincronização de redes corticais com EEG”**. Esta autorização foi concedida após os esclarecimentos que recebi sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados, por ter entendido os riscos, desconfortos e benefícios que essa pesquisa pode trazer para mim e também por ter compreendido todos os direitos que terei como participante.

Autorizo, ainda, a publicação das informações fornecidas em congressos e/ou publicações científicas, desde que os dados apresentados não possam identificar-me.

Belém (PA), ____ de _____ de _____.

Assinatura do Voluntário: _____

Pesquisador responsável: Eliã Pinheiro Botelho

Assinatura: _____