

Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Medicina Clínica
Pós-Graduação em Ciências da Saúde

DANIEL CHRISTIANO DE ALBUQUERQUE GOMES

**DISFUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM INFECÇÃO
CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C: ESTUDO TRANSVERSAL
NA CIDADE DO RECIFE E REVISÃO DE LITERATURA**

RECIFE
2011

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Daniel Christiano de Albuquerque Gomes

**DISFUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM INFECÇÃO
CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C: ESTUDO TRANSVERSAL
NA CIDADE DO RECIFE E REVISÃO DE LITERATURA**

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, orientada pelo Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes

RECIFE
2011

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

G633d Gomes, Daniel Christiano de Albuquerque.
Disfunção cognitiva em pacientes com infecção crônica pelo vírus da
hepatite C: estudo transversal na cidade do Recife e revisão de literatura
/ Daniel Christiano de Albuquerque Gomes. – 2011.
68 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Recife, 2011.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Hepatite C. 2. HCV. 3. Disfunção cognitiva. I. Lopes Neto,
Edmundo Pessoa de Almeida (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2018-005)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DANIEL CHRISTIANO DE ALBUQUERQUE GOMES ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2009 (DOIS MIL E NOVE)

Às quatorze horas do dia vinte e seis de agosto de dois mil e onze, no Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Profº. Dr. José Ângelo Rizzo, o trabalho de Defesa de Dissertação, do mestrando Daniel Christiano de Albuquerque Gomes, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Drª Ana Lúcia Coutinho Domingues**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho**, do Departamento de Clínica Médica da UPE, **Dr. Everton Botelho Sougey**, do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: “**Disfunção Cognitiva em Pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C: estudo transversal na cidade do Recife e revisão de literatura**”, tendo como orientador o Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: _____. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 26 de agosto de 2011.

Profª Drª Ana Lúcia Coutinho Domingues (Presidente)

Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Ana Catarina, e às minhas filhas, Beatriz e Laura, pelo companheirismo, paciência e compreensão nesta caminhada, bem como pelo amor e felicidade imensuráveis que me trazem diariamente.

Aos meus pais, Sônia e Osvaldo, e aos meus irmãos, Thiago e Tomaz, a quem devo os mais importantes ensinamentos nesta vida e nos quais sempre me espelharei.

Ao meu orientador, Prof. Edmundo, pelo apoio e pela confiança em mim depositada.

A Norma Filgueira, Cínthia Cordeiro e Maria Magalhães, pela enorme contribuição no recrutamento de participantes.

Às psicólogas Cristina Nunes e Cláudia Marques, pelo comprometimento e empenho na avaliação dos pacientes.

Ao corpo docente e funcionários da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela disponibilidade e presteza.

E, por fim, aos pacientes, sem os quais este sonho nunca seria concretizado.

RESUMO

A hepatite C crônica constitui atualmente importante problema de saúde pública, visto que acomete cerca de 2% da população mundial. Representa uma das principais causas de cirrose hepática, hepatocarcinoma e transplante hepático. Embora suas principais consequências se devam ao comprometimento hepático, manifestações extra-hepáticas da doença têm sido bem documentadas. Ao longo dos últimos anos, pesquisas com a utilização de diferentes ferramentas diagnósticas têm apontado a ocorrência de disfunção cognitiva nesta população. O presente trabalho é composto por dois artigos. O primeiro deles é um artigo de revisão, o qual visa a abordar as evidências mais atuais dos efeitos neurocognitivos da infecção crônica pelo HCV. São revisados os tipos e a prevalência de alterações cerebrais identificadas nos variados métodos diagnósticos empregados, assim como os mecanismos patogênicos propostos para a disfunção cognitiva. Embora sejam notadas controvérsias na literatura revisada, identifica-se que prejuízos em atenção, velocidade de processamento mental e memória de trabalho têm sido os mais comumente descritos na hepatite C crônica, configurando um padrão compatível com disfunção frontal-subcortical. Além disso, na parte final do artigo, são comentados os principais impactos da co-infecção HCV/HIV e da terapia antiviral à cognição. Já o segundo é um artigo original, que descreve um estudo transversal realizado em Recife, no Nordeste do Brasil. A pesquisa objetivou avaliar, através da aplicação de testes neuropsicológicos, a ocorrência de déficits cognitivos numa amostra constituída por pacientes não cirróticos com hepatite C crônica, inclusos no grupo de casos, e indivíduos curados da infecção pelo HCV, estes pertencentes ao grupo controle. Foram excluídos do estudo indivíduos com condições clínicas que sabidamente acarretam declínio cognitivo. Identificou-se elevada ocorrência de desempenho deficitário em ambos os grupos em vários dos testes aplicados, sobretudo em medidas de atenção, velocidade de processamento mental, flexibilidade mental e memória de trabalho. Diferentemente do que tem sido descrito na literatura, o presente estudo evidenciou ainda ocorrência significativa de déficits em habilidades aritméticas e construcionais visuoespaciais. Entre os grupos, houve diferenças significativas apenas em dois subtestes de linguagem, com pior desempenho do grupo de casos. Este trabalho, portanto, corroborou alguns dos achados previamente referidos na literatura, bem como evidenciou peculiaridades até então pouco descritas.

Palavras-chave: Hepatite C. HCV. Disfunção Cognitiva.

ABSTRACT

Chronic hepatitis C is currently an important public health problem, since it affects about 2% of the world population. It represents a major cause of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver transplantation. Although its main consequences are due to hepatic impairment, extrahepatic manifestations of the disease have been well documented. Over the past few years, research using different diagnostic tools have indicated the occurrence of cognitive dysfunction in this population. This work is composed by two articles. The first one is a review article, which aims to address the latest evidence on neurocognitive effects of chronic HCV infection. It reviews the types and prevalence of brain changes identified by the various diagnostic methods that have been employed, as well the pathogenic mechanisms proposed for cognitive dysfunction. Although controversies are noted in the literature reviewed, it is identified that losses in attention, mental processing speed and working memory have been most commonly described in chronic hepatitis C, setting a pattern consistent with frontal-subcortical dysfunction. Moreover, at the end of the article, the main impacts of co-infection HCV/HIV and antiviral therapy on cognition are discussed. The second one is an original article, which describes a cross-sectional study conducted in Recife, at the northeastern of Brazil. The research aimed to evaluate, through the application of neuropsychological tests, the occurrence of cognitive deficits in a sample of non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C, included in the case group, and HCV cleared individuals that composed the control group. Patients with clinical conditions known to cause cognitive decline were excluded. It was identified a high occurrence of poor performance of both groups in several tests, especially on measures of attention, mental processing speed, mental flexibility and working memory. Unlike what has been described in the literature, this study has also shown significant occurrence of deficits on arithmetic and visuo-spatial constructional skills. There were significant differences between groups in only two subtests of language, with cases showing the worse performance. So, this study corroborated some of the findings that have been reported by other researchers, however it found some peculiarities that have not been described yet in literature.

Keywords: Hepatitis C. HCV. Cognitive dysfunction.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sócio-demográficas e clínico-laboratoriais de pacientes com infecção pelo HCV (casos) e indivíduos com infecção passada (controles)

Tabela 2. Características sócio-demográficas e clínico-laboratoriais de pacientes com infecção pelo HCV (casos) e indivíduos com infecção passada (controles)

Tabela 3. Desempenho no NEUPSILIN dos grupos Caso e Controle

Tabela 4. Desempenho em testes cognitivos nos grupos Caso e Controle

Tabela 5. Ocorrência de déficit em testes cognitivos nos grupos Caso e Controle

LISTA DE ABREVIATURAS

APRI	AST-to-platelet ratio index
AST	Aspartato aminotransferase
DOD	Dígitos ordem direta
DOI	Dígitos ordem inversa
EEG	Eletroencefalograma
EUA	Estados Unidos da América
FCRO	Figura Complexa de Rey-Osterieth
^1H ERM	Espectroscopia de prótons por ressonância magnética
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFN- α	Interferon alfa
LSN	Limite superior da normalidade
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
mI	Myo-inositol
NAA	N-acetil aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação de polimerase em cadeia
RVS	Resposta virológica sustentada
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
WAIS III	Wechsler Adult Intelligence Scale terceira edição

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	10
2	ARTIGO 1 - Disfunção cognitiva em pacientes com hepatite C crônica: revisão de literatura.....	12
2.1	INTRODUÇÃO.....	13
2.2	METODOLOGIA.....	14
2.3	EVIDÊNCIAS DE DISFUNÇÃO COGNITIVA NA HEPATITE C.....	14
2.4	PATOGENIA DA DISFUNÇÃO COGNITIVA NA HEPATITE C.....	19
2.5	EFEITOS DA CO-INFECÇÃO POR HCV E HIV NA COGNIÇÃO.....	22
2.6	IMPACTO DA TERAPIA ANTIVIRAL NA COGNIÇÃO.....	23
2.7	CONSIDERAÇÕES.....	24
3	ARTIGO 2 - Disfunção cognitiva em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C: estudo transversal na Cidade do Recife.....	33
3.1	INTRODUÇÃO.....	34
3.2	MÉTODOS.....	35
3.2.1	População do Estudo.....	35
3.2.2	Desenho do Estudo.....	36
3.2.3	Análise Estatística.....	38
3.3	RESULTADOS.....	39
3.4	DISCUSSÃO.....	40
3.5	CONCLUSÃO.....	45
	REFERÊNCIAS.....	46
	APENDICE A – TABELAS.....	50
	ANEXOS.....	56

1 APRESENTAÇÃO

A Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) apresenta uma linha de pesquisa voltada para o estudo da hepatite C. Pacientes infectados cronicamente pelo vírus da hepatite C (HCV), independentemente do grau de doença hepática, costumam referir fadiga, sintomas depressivos, dificuldade para concentração e esquecimento. Nos últimos anos, pesquisas têm apontado a ocorrência de disfunção cognitiva nestes pacientes. Todavia, permanece duvidosa a evolução dessa alteração após a cura da infecção viral.

A partir desta dúvida, estruturou-se a pergunta condutora desta pesquisa: quais a ocorrência e os tipos de déficits cognitivos em pacientes com infecção crônica pelo HCV e em indivíduos curados desta infecção?

Desta forma, traçaram-se os seguintes objetivos: avaliar a ocorrência e os tipos de déficits cognitivos em pacientes com hepatite C não cirróticos e compará-los aos de indivíduos curados desta infecção. Secundariamente, objetivou-se avaliar correlações entre o desempenho em testes cognitivos e variáveis sócio-demográficas (idade, sexo, escolaridade) e clínico-laboratoriais (depressão, carga e genótipo viral, níveis séricos de transaminases e dados da histologia hepática).

A presente obra é composta por dois artigos, que serão posteriormente submetidos para publicação em revistas científicas das áreas de gastroenterologia e hepatologia. O primeiro é um artigo de revisão, que aborda as evidências mais atuais de disfunção cognitiva na hepatite C, incluindo aspectos relacionados à prevalência e aos tipos de déficits cognitivos, bem como seus mecanismos patogênicos até então propostos. O segundo, um artigo original, descreve um estudo transversal, no qual foram inclusos pacientes não cirróticos com hepatite

C e indivíduos curados da infecção viral. Os participantes foram submetidos à aplicação de testes neuropsicológicos, com avaliação de diferentes domínios cognitivos. Este artigo, intitulado “Disfunção cognitiva em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite C: estudo transversal na Cidade do Recife”, será submetido para publicação na revista *Liver International*.

2 ARTIGO 1 - Disfunção cognitiva em pacientes com hepatite C crônica: revisão de literatura

RESUMO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) acomete atualmente cerca de 160 milhões de indivíduos em todo o mundo. Diversas manifestações extra-hepáticas da doença já foram descritas. Comumente, os pacientes infectados cronicamente pelo HCV se queixam de humor deprimido, fadiga, dificuldade para concentração e esquecimento. Nos últimos anos, um número crescente de pesquisas com utilização de diferentes métodos diagnósticos sugere a ocorrência de disfunção cerebral nestes pacientes, mesmos naqueles sem cirrose hepática estabelecida. Estudos com espectroscopia de prótons por ressonância magnética têm evidenciado aumento na razão colina/creatina em gânglios da base e substância branca cerebral. Em geral, são descritos déficits cognitivos sutis, com alterações especialmente em medidas de atenção, velocidade de processamento mental e memória de trabalho. Este padrão de déficit cognitivo é compatível com disfunção frontal-subcortical e é semelhante ao que tem sido usualmente descrito em pacientes com HIV. A patogenia da disfunção cognitiva em pacientes com HCV permanece pouco esclarecida. A identificação recentemente de formas replicativas do HCV em células de tecidos cerebrais reforça a possibilidade de efeito direto do vírus no sistema nervoso central. Co-morbidades freqüentemente presentes em pacientes com HCV, como depressão, alcoolismo, além de co-infecção pelo HIV e terapia antiviral com interferon podem contribuir para os déficits cognitivos observados.

Palavras-chave: Hepatite C, vírus da hepatite C, déficit cognitivo, disfunção cognitiva.

ABSTRACT

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) currently affects nearly 160 million people worldwide. Several extrahepatic manifestations of the disease have been described. Chronically infected patients usually complains of depressed mood, fatigue, difficulty concentrating and forgetfulness. During the past few years, an increasing number of studies using different kinds of diagnostic tools suggests the occurrence of cerebral dysfunction in these patients, even in those without established cirrhosis. Studies using cerebral proton magnetic resonance spectroscopy have shown an increase in the choline/creatine ratio in the basal ganglia and cerebral white matter. In general, it has been described mild cognitive impairment, especially in measures of attention, mental processing speed and working memory. This pattern of cognitive deficits is most consistent with frontal-subcortical dysfunction and is similar to what has usually been described in patients with HIV. The pathogenesis of cognitive dysfunction in patients with HCV infection remains poorly understood. The recent identification of replicative forms of HCV in cells of brain tissue increases the possibility of direct effect of the virus within the central nervous system. Co-morbidities often present in patients with HCV infection, such as depression, alcoholism, HIV co-infection and antiviral therapy with interferon may contribute to cognitive impairment observed.

Keywords: Hepatitis C virus, hepatitis C, cognitive impairment, cognitive dysfunction.

2.1 INTRODUÇÃO

A hepatite C constitui importante problema de saúde pública, visto que acomete, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 2% da população mundial, ou cerca de 160 milhões de indivíduos [1].

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) representa uma das principais causas de cirrose hepática e hepatocarcinoma em todo o mundo [2]. Ao longo da atual década, é esperado que o número de indivíduos com complicações pelo HCV chegue a triplicar [2].

Diversas manifestações extra-hepáticas têm sido associadas ao HCV, como crioglobulinemia mista, linfoma, glomerulonefrite, porfiria cutânea tarda, tiroidites auto-imunes e diabetes mellitus [3]. Nos últimos anos, é crescente o número de estudos demonstrando a ocorrência de alterações cognitivas em indivíduos infectados cronicamente pelo HCV, mesmo naqueles que ainda não tenham desenvolvido doença hepática avançada [4].

Pacientes com hepatite C crônica comumente relatam fadiga, esquecimento, dificuldade de concentração e humor deprimido [5]. Estudos têm revelado que a infecção pelo HCV reduz significativamente a qualidade de vida, ainda que na ausência de cirrose [6,7]. Os mecanismos que acarretam tal redução permanecem desconhecidos, entretanto, o impacto da infecção em habilidades cognitivas, como atenção e memória, pode estar envolvido nesse processo [8].

A prevalência elevada dos sintomas neuropsicológicos previamente citados em pacientes com hepatite C sem doença hepática avançada suscitou o interesse de alguns pesquisadores em investigar, de forma objetiva, a ocorrência de disfunção cognitiva relacionada à infecção pelo HCV.

Na última década, testes neuropsicológicos variados, estudos eletrofisiológicos, espectroscopia de prótons por ressonância magnética (^1H ERM) e até tomografia por emissão de pósitrons já foram utilizados para investigar a existência de disfunção cerebral em pacientes com HCV [4].

Embora diversas co-morbidades freqüentemente observadas em indivíduos com hepatite C, como dependência de drogas, depressão e co-infecção pelo HIV, possam aumentar o risco de alterações neuropsicológicas, recentes pesquisas apontam a existência de déficits cognitivos mesmo naqueles sem tais enfermidades [4, 9].

No presente estudo, serão revisadas as evidências atuais dos efeitos neurocognitivos da infecção crônica pelo HCV, incluindo aspectos relacionados à ocorrência, à patogenia e aos tipos de déficits identificados. Abordar-se-á ainda o impacto da co-infecção HCV-HIV e da terapia antiviral nas habilidades cognitivas.

2.2 METODOLOGIA

Identificaram-se artigos publicados durante o período de 1996 a 2011 nas bases de dados Medline e Embase, escritos no idioma inglês. Foram utilizados para a busca os termos “hepatitis C”, “hepatitis C virus”, “cognitive dysfunction”, “cognitive impairment”. Avaliaram-se ainda artigos identificados através das referências dos textos selecionados.

2.3 EVIDÊNCIAS DE DISFUNÇÃO COGNITIVA NA HEPATITE C

Embora existam importantes diferenças metodológicas entre as publicações sobre o tema, especialmente em relação aos critérios de inclusão e exclusão, à definição de déficit

cognitivo, à escolha dos testes neuropsicológicos e às ferramentas diagnósticas utilizadas, a maioria dos estudos sinaliza a existência de associação entre o vírus C e disfunção cognitiva. Persistem, porém, incongruências no que diz respeito à prevalência, à gravidade e aos tipos de déficits identificados [4,5].

Um dos estudos iniciais sobre o tema, elaborado por Forton *et al*, utilizou ^1H ERM e revelou aumento na razão colina/creatina nos gânglios da base e substância branca cerebral de pacientes com hepatite crônica por HCV comparados àqueles com hepatite B e a voluntários saudáveis. Os autores concluíram que tais achados poderiam indicar envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pelo HCV [10].

Posteriormente, esses mesmos autores investigaram um grupo de 27 pacientes com HCV virgens de tratamento antiviral e com doença hepática leve confirmada ao estudo histopatológico. Como controles, foram incluídos 16 indivíduos curados, espontaneamente ou por tratamento (anti-HCV positivo e HCV-RNA negativo). No estudo, aqueles com infecção vigente exibiram prejuízo (definido como desempenho abaixo de um desvio padrão da média normativa) em mais tarefas quando comparados aos curados. Evidenciaram-se déficits seletivos em atenção, concentração e memória de trabalho no grupo dos infectados. Não houve diferença significativa entre os usuários e não-usuários de drogas. Embora a prevalência de depressão e de relato de prejuízo na qualidade de vida tenha sido maior entre os doentes, tais variáveis não se correlacionaram com o desempenho nos testes cognitivos aplicados. Além disso, um subgrupo de 17 pacientes foi submetido à ^1H ERM. A razão colina/creatina nos gânglios da base e substância branca, assim como no estudo anterior, foi significativamente maior nos pacientes quando comparada à encontrada em voluntários saudáveis. Não houve, porém, correlação significativa entre esta razão aumentada e os escores nos testes neuropsicológicos. Entretanto, os pacientes infectados com alteração em dois ou

mais testes cognitivos apresentaram maior razão colina/creatina nos gânglios da base quando comparados àqueles com testes inalterados [11].

Já Hilsabeck *et al* avaliaram a função cognitiva de pacientes com hepatite C e investigaram a relação entre parâmetros de gravidade de doença hepática e o desempenho em testes neuropsicológicos. Aplicou-se a 66 pacientes com HCV e a 14 indivíduos com outras hepatopatias crônicas uma bateria de testes neuropsicológicos, os quais acessavam atenção, habilidade visuoespacial, aprendizagem, memória e velocidade psicomotora. A prevalência de déficit cognitivo variou de 0% em tarefas visuoespaciais a 82% em medidas de atenção. No estudo, mesmo os pacientes com mínima injúria hepática exibiram disfunção cognitiva, particularmente com dificuldades em atenção e concentração. Os pacientes com hepatite pelo HCV e com outras co-morbidades clínicas apresentaram o pior desempenho. Vale ressaltar, contudo, que o grupo de pacientes com HCV era bastante heterogêneo, uma vez que cerca de metade da amostra era de cirróticos, 27% eram usuários de medicações psiquiátricas e 23% estavam em tratamento com interferon [8].

Esses últimos autores citados conduziram outra pesquisa, na qual confirmaram o padrão e a prevalência dos déficits cognitivos previamente identificados. Nessa ocasião, administraram uma bateria de testes semelhante à anterior a 21 pacientes infectados pelo HCV, e examinaram a relação entre a presença de sintomas neuropsiquiátricos e o desempenho objetivo nos testes neuropsicológicos. A amostra foi heterogênea em relação à gravidade da doença hepática, sendo 33% dos pacientes cirróticos. Não houve correlação significativa entre resultados dos testes neuropsicológicos e graus de fadiga, sintomas depressivos ou queixas cognitivas. O padrão e a frequência de disfunção cognitiva foram semelhantes ao estudo prévio. Assim, embora nenhum dos pacientes tenha exibido alteração em habilidades construtivas, cerca de metade da amostra apresentou alteração em testes de concentração, memória de trabalho, atenção sustentada e velocidade de processamento [12].

Este padrão de déficit cognitivo é compatível com disfunção frontal-subcortical e é semelhante ao descrito em pacientes com HIV [4,5].

Para investigar disfunção cerebral na hepatite C e a relação entre sensação de fadiga e déficit cognitivo, Weissenborn *et al* examinaram 30 pacientes infectados pelo HCV e os compararam a 15 voluntários sadios. Foram excluídos da pesquisa pacientes com cirrose, doenças psiquiátricas ou neurológicas, usuários de drogas ou aqueles sob tratamento com interferon ou medicações psicotrópicas. Aplicaram-se testes neuropsicológicos e uma escala de impacto de fadiga, além de questionário sobre atividades funcionais e escala de depressão. Os pacientes foram divididos em grupos com leve e moderado graus de fadiga. Comparados ao grupo controle, os pacientes apresentaram déficits de atenção e de funções executivas superiores, sendo mais pronunciados naqueles com maior grau de fadiga. Evidenciaram-se ainda maior prejuízo funcional nas atividades de vida diária e mais sintomas depressivos entre os pacientes. Como as anormalidades cognitivas foram seletivas, os autores argumentaram que tais déficits provavelmente seriam conseqüentes ao comprometimento do SNC pelo HCV e não a distúrbios do humor, os quais habitualmente determinam envolvimento mais global das funções cognitivas. Na mesma pesquisa, realizou-se também estudo eletroencefalográfico, sendo identificado padrão de lentificação em 25% dos pacientes [13].

Outro estudo foi conduzido por Fontana *et al*, que avaliaram 201 indivíduos com hepatite C e fibrose hepática avançada inclusos no ensaio clínico Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C). Os autores aplicaram 10 testes neuropsicológicos e identificaram prejuízo cognitivo em 33% da amostra, incluindo déficits leves em recordação verbal e memória de trabalho, com os demais domínios cognitivos inalterados [14].

Em pesquisa mais recente realizada no Brasil, Quarantini *et al* compararam o desempenho cognitivo de pacientes com hepatites C e B. Os grupos eram semelhantes em

relação a idade e anos de escolaridade. Evidenciou-se que os pacientes com hepatite C apresentaram desempenho significativamente pior em teste de memória visuo-espacial. Não houve, porém, diferença significativa nas demais funções cognitivas [15].

Já McAndrews *et al* utilizaram testes neuropsicológicos e ^1H ERM para investigar anormalidades neurocognitivas em pacientes com HCV. Entre 10 testes neuropsicológicos realizados, o grupo com HCV mostrou pior desempenho apenas na eficiência de aprendizagem quando comparado ao grupo controle de indivíduos sadios, e somente 13% dos pacientes apresentaram prejuízo significativo nesta medida (abaixo de 1,5 desvio padrão da média normativa). Em paralelo aos achados de Forton *et al*, previamente descritos, nesse estudo também foi evidenciada elevação na concentração de colina na substância branca cerebral dos pacientes com infecção. Além disso, foi observada redução de N-acetil aspartato (NAA) nessa topografia. Esses achados à espectroscopia não se correlacionaram significativamente com escores cognitivos, todavia, uma tendência de associação entre os níveis de NAA e eficiência de memória tenha sido identificada [16].

Variáveis demográficas e psicossociais comumente influenciam no desempenho em testes cognitivos, porém tendem a exercer menor impacto na distribuição e concentração de metabólitos à ^1H ERM. Portanto, os dados obtidos através deste método podem ser considerados como bons indicadores de integridade cerebral [16]. Os achados anteriormente descritos nos estudos de Forton e McAndrews de elevação da razão colina/creatina nos gânglios da base e substância branca foram semelhantes e têm sido freqüentemente documentados em indivíduos com infecção por HIV [5].

Além de testes neuropsicológicos e ^1H ERM, outras ferramentas diagnósticas também vêm sendo empregadas na investigação de dano cerebral na hepatite C. Kramer *et al* lançaram mão do método eletrofisiológico P300 para a avaliação de pacientes com HCV. Quando comparados com indivíduos saudáveis, os infectados apresentaram latências mais prolongadas

e amplitudes mais reduzidas ao P300, o que representa indícios de distúrbios de velocidade de processamento de informação e atenção, respectivamente. Essas anormalidades, entretanto, não se correlacionaram significativamente com o grau de fibrose hepática, intensidade de fadiga ou prejuízo à qualidade de vida [17]. Já Weissenborn *et al*, utilizando tomografia por emissão de pósitrons, identificaram metabolismo de glicose reduzido em córtex límbico de pacientes com HCV, quando comparados a adultos saudáveis [18].

2.4 PATOGENIA DA DISFUNÇÃO COGNITIVA NA HEPATITE C

Até o presente momento, permanece desconhecida a patogenia da disfunção cognitiva encontrada nos pacientes com HCV. Várias explicações para o déficit têm sido aventadas, entre estas a possibilidade de encefalopatia hepática mínima, a influência da personalidade e de fatores associados à aquisição do HCV, como o uso de drogas injetáveis, além da existência de transtorno do humor e sintomas como fadiga, muito prevalentes em pacientes com hepatite C. Teorias sobre efeito direto do vírus no SNC ou efeitos de citocinas circulantes relacionadas ao processo inflamatório têm sido também postuladas [4,5].

A hipótese de que a disfunção cognitiva na hepatite C esteja relacionada às características da personalidade e ao estilo de vida dos pacientes é suscitada pela vasta literatura documentando déficits cognitivos em indivíduos que fazem uso abusivo de determinadas substâncias, como drogas injetáveis e álcool [4]. Sabe-se que o uso de drogas injetáveis representa um dos principais fatores de risco para a aquisição do HCV e que a prevalência de dependência de álcool entre os pacientes com HCV é maior se comparada à população em geral [4]. Entretanto, no estudo de Forton *et al* a prevalência de déficit cognitivo foi semelhante entre os usuários e não usuários de drogas injetáveis [10]. Além disso, estudo mais recente realizado em Portland, nos EUA, mostrou que pacientes com HCV

sem história prévia de abuso de substâncias apresentaram desempenho significativamente pior em testes que avaliavam aprendizagem verbal, atenção e raciocínio/flexibilidade mental quando comparados àqueles sem HCV e sem história de abuso de substâncias. Tais resultados sugeriram que os prejuízos cognitivos associados ao HCV não foram atribuídos ao abuso de substâncias [19].

A existência de co-morbididades psiquiátricas em pacientes com hepatite C tem sido também apontada como possível explicação para a disfunção cognitiva observada nesta população. Sabe-se que depressão na população em geral contribui independentemente para declínio cognitivo. Depressão, por sua vez, constitui a doença psiquiátrica mais comum em pacientes com infecção pelo HCV, com prevalência que varia de 28 a 50% [4]. Entretanto, a maioria dos estudos que avaliaram o desempenho cognitivo de pacientes com HCV e investigaram concomitantemente a presença de depressão e/ou sintomas depressivos não evidenciou correlação entre estes e a disfunção cognitiva [11-13, 16, 18]. De fato, no estudo de Quarantini *et al*, foram cuidadosamente excluídos da análise os pacientes com doenças psiquiátricas e ainda assim se observou pior desempenho em teste de memória visuo-espacial no grupo com HCV, comparado àquele com HBV [15]. É possível, inclusive, que o distúrbio do humor relatado nesses pacientes seja consequência, e não causa, dos sintomas cognitivos [5].

Alguns autores, por outro lado, propõem que a disfunção cognitiva seja consequência da ação do próprio vírus no SNC. Vale lembrar que o HCV pertence à família *Flaviviridae*, à qual pertencem alguns vírus neurotrópicos, como os vírus da dengue e da encefalite de Saint Louis [20].

Estudos com ^1H ERM têm sugerido a existência de uma base biológica para os déficits observados. Forton *et al* recentemente utilizaram este método e identificaram elevação da concentração de myo-inositol (mI) na substância branca frontal de pacientes com HCV não-

cirróticos, que se correlacionou com prejuízo na memória de trabalho. O aumento de mio-inositol, por sua vez, tem sido associado à ativação de células da micróglia e astrogliose, que culmina em inflamação no SNC. Dessa forma, estes achados sugerem que a disfunção cognitiva na hepatite C possa resultar, ao menos em parte, de ativação imune cerebral [21]. Esta hipótese foi recentemente corroborada com a pesquisa de Vivithanaporn *et al*, em que a exposição *in vitro* de células da micróglia humana a proteínas nucleares do HCV induziu a expressão de citocinas pro-inflamatórias, como interleucina 1 β , interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) [22].

O mecanismo exato através do qual o HCV penetra no SNC é desconhecido. Postula-se que este vírus infecte periféricamente monócitos circulantes, os quais conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e substituir as células da micróglia, predominantes na substância branca, num mecanismo denominado “Cavalo de Tróia”, semelhante ao sugerido para o HIV [23]. Células da micróglia infectadas poderiam liberar citocinas proinflamatórias, como TNF- α , interleucinas 1 e 6, além de neurotoxinas como o óxido nítrico, as quais induziriam alterações na função cerebral [24]. A hipótese de ação direta do HCV no SNC é reforçada pela identificação de formas replicativas do HCV-RNA em células de tecidos cerebrais durante necrópsias [20, 24, 25]. Por outro lado, a ausência de correlação em alguns estudos entre carga viral e disfunção cognitiva é um argumento contrário à hipótese supracitada [8, 12, 14, 16].

A ativação crônica do sistema imune que ocorre na hepatite C pode também contribuir para os déficits cognitivos. Sabe-se que durante a infecção crônica pelo HCV algumas citocinas como interleucinas, TNF- α e interferon alfa (IFN- α) são produzidas e podem atravessar a barreira hemato-encefálica propiciando dano cerebral [4]. Todavia, os estudos que tentaram investigar essa hipótese são conflitantes. Enquanto Hilsabeck *et al* identificaram associação entre níveis séricos elevados de IFN- α endógeno e pior desempenho cognitivo

[26], Forton *et al* não encontraram relação entre sintomas cognitivos e níveis séricos de neopterina e beta2 microglobulina, que são marcadores periféricos de ativação imune celular [27].

Por fim, estudos têm demonstrado nas últimas décadas que pacientes com cirrose hepática sem indícios claros de encefalopatia podem apresentar declínio cognitivo sutil, especialmente com déficits em funções executivas, atenção e velocidade psicomotora. O conjunto dessas disfunções tem sido freqüentemente denominado encefalopatia hepática mínima, subclínica ou latente [28, 29]. Com efeito, Hilsabeck *et al* identificaram pior desempenho em testes neuropsicológicos nos pacientes com doença hepática mais avançada [8]. Por outro lado, algumas das pesquisas previamente citadas excluíram pacientes cirróticos da análise e ainda assim identificaram déficits cognitivos [11,15,16]. Além disso, as alterações à ^1H ERM evidenciadas nos pacientes com hepatite C diferem daquelas comumente vistas na encefalopatia hepática, na qual a concentração de colina usualmente é reduzida [24].

2.5 EFEITOS DA CO-INFEÇÃO POR HCV E HIV NA COGNIÇÃO

Cerca de 30% dos indivíduos infectados pelo HIV são co-infectados pelo HCV, uma vez que as vias de transmissão dos dois vírus são semelhantes [30]. Estudos epidemiológicos sugerem que a co-infecção pelo HCV esteja associada a progressão acelerada da doença e aumento de mortalidade nos pacientes com HIV [30, 31]. Além disso, pacientes co-infectados apresentam níveis séricos mais elevados de HCV e menor probabilidade de cura espontânea, além de progressão mais rápida para cirrose hepática [31,32].

Uma vez que pacientes com HIV podem também apresentar disfunção cognitiva, diversos autores têm investigado o impacto da co-infecção HCV/HIV à cognição [22, 33-36].

No estudo de Perry *et al*, não houve diferença significativa no desempenho em testes de atenção e velocidade psicomotora entre pacientes infectados apenas pelo HCV e aqueles com co-infecção [33]. Da mesma forma, Von Giesen *et al* também não identificaram diferenças importantes nos resultados de testes neuropsicológicos e eletrofisiológicos entre três grupos de pacientes: monoinfectados por HCV, co-infectados pelos dois vírus e monoinfectados pelo HIV [34].

Em contrapartida, algumas pesquisas apontam efeito aditivo da co-infecção na disfunção cognitiva [22, 35, 36]. No estudo de Richardson *et al*, que incluiu apenas mulheres, aquelas co-infectadas apresentaram os piores desempenhos na avaliação cognitiva, que incluiu testes de aprendizagem, recordação, atenção dividida, flexibilidade mental e velocidade psicomotora [35]. Já no de Letendre *et al*, no qual foi empregada uma bateria neuropsicológica extensa com avaliação de sete domínios cognitivos, os indivíduos co-infectados apresentaram maior grau de disfunção cognitiva global [36]. Mais recentemente, Vivithanaporn *et al* identificaram, através de estudo *in vitro*, que a exposição concomitante de células da micróglia a proteína específica do HIV-1 (Vpr) e proteína nuclear do HCV potencializou resposta de ativação neuroimune (aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias) e efeitos neurotóxicos [22].

2.6 IMPACTO DA TERAPIA ANTIVIRAL NA COGNIÇÃO

A combinação de interferon peguilado (peginterferon) e ribavirina é considerada atualmente o principal tratamento da hepatite C crônica. Esse esquema, entretanto, pode resultar em diversas complicações neuropsiquiátricas [37]. Transtornos do humor como depressão, ansiedade e irritabilidade são particularmente comuns, sendo relatados em até metade dos pacientes sob tratamento [38]. Muitos pacientes referem também dificuldades na

memória e capacidade de concentração [12]. Além disso, o uso de interferon-alfa (IFN- α) para tratamento de outras condições clínicas tem sido implicado na indução de déficits cognitivos [39]. Entretanto, o impacto à cognição do tratamento com interferon em pacientes com hepatite C ainda não está muito bem estabelecido.

Kamei *et al* identificaram padrão de lentificação difusa ao EEG em pacientes com HCV em tratamento com IFN- α , que reverteu após o término do tratamento [40]. Já Juengling *et al* utilizaram tomografia por emissão de pósitrons e evidenciaram hipometabolismo em córtex pré-frontal bilateral e parietal direito, além de hipermetabolismo em putâmen bilateralmente, tálamo direito e córtex occipital esquerdo após três meses de tratamento com IFN- α [41].

Hilsabeck *et al* compararam o desempenho em testes neuropsicológicos de pacientes com HCV sob tratamento com IFN- α ao daqueles sem tratamento. Observaram piores resultados em medidas de atenção complexa e memória no primeiro grupo [42].

Por outro lado, Fontana *et al*, mais recentemente, não identificaram aumento da frequência de prejuízo cognitivo em pacientes cirróticos durante o re-tratamento com peginterferon e ribavirina. Em virtude desses resultados, os autores sugeriram que os sintomas cognitivos nos pacientes com hepatite C tratados com interferon estariam mais relacionados aos efeitos colaterais psiquiátricos do que a alterações propriamente na cognição [43].

2.7 CONSIDERAÇÕES

Ao longo dos últimos anos, alguns estudos demonstraram evidências de déficits cognitivos, ainda que sutis, em pacientes com hepatite C crônica.

Cerca de um terço dos pacientes com HCV exibem disfunção cognitiva. Défis em atenção, memória de trabalho e velocidade de processamento de informação são os mais

comumente identificados nesses pacientes, compatíveis com envolvimento frontal-subcortical. Em estudos com espectroscopia, elevação da razão colina/creatina em gânglios da base e substância branca é usualmente descrita. Esse padrão de alterações cognitivas e radiológicas é semelhante ao documentado em pacientes com infecção pelo HIV. Permanecem, todavia, não muito bem esclarecidos os mecanismos patogênicos de tais alterações.

O impacto dos déficits cognitivos nas atividades de vida diária desses pacientes é algo que ainda não foi adequadamente estabelecido nos estudos até o momento. Assim, embora esteja bem documentada a ocorrência desses déficits em indivíduos com HCV, a repercussão clínica dos mesmos precisa ser melhor avaliada em futuros estudos.

Além disso, a influência do envelhecimento nas habilidades cognitivas de pacientes com hepatite C necessita também ser pesquisada. Até o presente momento, poucos foram os estudos que incluíram parcela significativa de idosos. É possível que esses dois fatores, o envelhecimento e a infecção pelo HCV, acarretem efeitos negativos sinérgicos à cognição.

Por fim, outro ponto que precisa ser melhor abordado nas próximas pesquisas seria a possibilidade de reversão ou melhora dos déficits cognitivos com a cura da infecção. São ainda escassos os estudos que avaliaram a cognição de indivíduos curados para determinar se os déficits observados são persistentes e definitivos ou reversíveis.

REFERÊNCIAS

- 1) Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107-115
- 2) Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. Hepatology 2000;31:777-782.
- 3) El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. Hepatology 2002;36(6):1439-45.
- 4) Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. Dig Dis Sci 2008;53:307-321.
- 5) Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, Hamilton G, Wesnes K, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. AIDS 2005;19:S53-67.
- 6) Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. Hepatology 1998;27:209-212.

- 7) Bonkovsky HL, Woolley JM, The Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* 1999;29:264-270.
- 8) Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:440-446.
- 9) Posada C, Morgan EE, Moore DJ, Woods SP, Letendre SL, Grant I. Neurocognitive Effects of the Hepatitis C Virus. *Current Hepatitis Reports* 2009;8:158-166.
- 10) Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001;358:38-39.
- 11) Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, *et al.* Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-439.
- 12) Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;39:231-238.
- 13) Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schuler A, Ennen JC, *et al.* Hepatitis C virus infection affects the brain – evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845-851.

- 14) Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C, Lindsay KL, Kronfol Z, Lok AS, *et al.* Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol* 2005;43:614-622.
- 15) Quarantini LC, Scippa AM, Neves SB, Powell VB, Abreu N, Abreu KC *et al.* A neuropsychological study comparing patients infected with HCV and HBV without psychiatric comorbidities. *J Med Virol* 2009;81(7):1184-1188.
- 16) McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S *et al.* Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005;41(4):801-8.
- 17) Kramer L, Bauer E, Funk G, Hofer H, Jessner W, Steindl-Munda P *et al.* Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002;37(3):349-354.
- 18) Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, Worthmann H, Pflugrad H, Berding G *et al.* Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis* 2009;24:197-210.
- 19) Huckans M, Seelye A, Parcel T, Mull L, Woodhouse J, Bjornson D *et al.* The cognitive effects of hepatitis C in the presence and absence of a history of substance use disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:69-82.
- 20) Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson J, Scherck AC, Rakela J. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *AIDS* 2005;19(suppl 3):S140-4

- 21) Forton DM, Hamilton G, Allsop JM, Grover VP, Wesnes K, O'Sullivan C et al.
Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol* 2008;49:316-322.
- 22) Vivithanaporn P, Maingat F, Lin LT, Na H, Richardson CD, Agrawal B. Hepatitis C Virus Core Protein Induces Neuroimmune Activation and Potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 Neurotoxicity. *Plos one* 2010;5:e12856.
- 23) Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas C. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:333-338.
- 24) Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C Virus Neuroinvasion: Identification of Infected Cells. *J Virol* 2009;83:1312-1319.
- 25) Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170-5183.
- 26) Hilsabeck RC, Anstead GM, Webb AL, Hoyumpa A, Ingmundson P, Holliday S et al. Cognitive efficiency is associated with endogenous cytokine levels in patients with chronic hepatitis C. *J Neuroimmunol* 2010;221:53-61.
- 27) Gess M, Forton DM. P85 Cognitive symptoms in chronic hepatitis C infection are associated with impaired cognitive test performance but are unrelated to peripheral markers of cellular immune activation. *Gut* 2010;59:A45.

- 28) Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of Neurocognitive Impairment in Cirrhosis: Implications for the Assessment of Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014-2021.
- 29) Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030-1040.
- 30) Jones R, Dunning J, Nelson M. HIV and hepatitis C co-infection. *Int J Clin Pract* 2005;59:1082-1087.
- 31) Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort. *Lancet* 2000;356:1800-1805.
- 32) Kim AY, Chung RT. Co-infection with HIV-1 and HCV – a one-two punch. *Gastroenterology* 2009;137:795-814.
- 33) Perry W, Carlson MD, Barakat F, Hilsabeck R, Schiehser DM, Mathews C et al. Neuropsychological test performance in patients co-infected with HCV and HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;19(S3):S79-S84.
- 34) Von Giesen H, Heintges T, Abbasi-Boroudjeni N, Kucukkoylu S, Koller H, Haslinger BA et al. Psychomotor slowing in hepatitis C and HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:131-137.
- 35) Richardson JL, Nowicki M, Danley K, Martin EM, Cohen MH, Gonzalez R et al. Neuropsychological functioning in a cohort of HIV- and hepatitis C virus-infected women. *AIDS* 2005;19(15):1659–1667.

- 36) Letendre SL, Cherner M, Ellis RJ, Marquie-Beck J, Gragg B, Marcotte T, Heaton RK, McCutchan JA, Grant I, The HNRC Group. The effects of hepatitis C, HIV, and methamphetamine dependence on neuropsychological performance: biological correlates of disease. *AIDS* 2005;19(S3):S72–S78
- 37) Fried MW, Russo MA. Side effects of antiviral therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-1719.
- 38) Fontana RJ. Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Dig Dis* 2000;18:107-116.
- 39) Pavol MA, Meyers CA, Rexer JL, Valentine AD, Mattis PJ, Talpaz M. Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alpha therapy for leukemia. *Neurology* 1995;45:947-950.
- 40) Kamei S, Sakai T, Matsuura M, Tanaka N, Kojima T, Matsukawa Y et al. Alterations of quantitative EEG and Mini-Mental State Examination in interferon- α treated hepatitis C. *Eur Neurol* 2002;48:102-107.
- 41) Juengling FD, Ebert D, Gut O, Engelbrecht MA, Rasenack J, Nitzsche EU et al. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology* 2000;152:383-389.
- 42) Hilsabeck RC, Hassanein TI, Ziegler EA, Carlson MD, Perry W. Effect of interferon-alpha on cognitive functioning in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:16-22.

- 43) Fontana RJ, Bieliauskas LA, Lindsay KL, Madruga CB, Wright EC, Snow KK et al.
Cognitive Function Does Not Worsen During Pegylated Interferon and Ribavirin
Retreatment of Chronic Hepatitis C.

3 ARTIGO 2 - Disfunção cognitiva em pacientes com infecção crônica pelo vírus da

hepatite C: Estudo transversal na Cidade do Recife

RESUMO

JUSTIFICATIVA/OBJETIVOS - Disfunção cognitiva em pacientes com infecção crônica pelo HCV tem sido recentemente descrita. A possibilidade de reversão ou atenuação dessa disfunção após a cura da doença permanece, porém, pouco estudada. Esta pesquisa objetivou avaliar a ocorrência e os tipos de déficits cognitivos em pacientes não cirróticos com hepatite C crônica, assim como comparar o desempenho cognitivo desses ao de indivíduos curados da infecção. **MÉTODOS** - Aplicaram-se testes neuropsicológicos para a avaliação de domínios cognitivos diversos, assim como questionário para investigação de depressão. Excluíram-se indivíduos com cirrose hepática ou outras condições clínicas associadas a declínio cognitivo. **RESULTADOS** - Foram incluídos 44 pacientes no grupo de casos e 21 curados no grupo controle. Observou-se elevada ocorrência de déficit cognitivo em ambos os grupos, especialmente em medidas de atenção, velocidade de processamento mental, flexibilidade mental e memória de trabalho. A ocorrência de déficit entre os casos variou de 0% em subteste de praxia ideomotora a pouco mais de 80% em medidas de atenção. Diferentemente do que tem sido descrito na literatura, evidenciou-se significativo prejuízo em habilidades aritméticas e construcionais visuo-espaciais. Na comparação entre os grupos, identificou-se maior ocorrência de déficits no grupo de casos na maioria dos testes, embora diferenças significativas tenham sido evidenciadas apenas em subtestes de linguagem. **CONCLUSÃO** – Tanto pacientes com infecção vigente como indivíduos com antecedente de infecção pelo HCV apresentaram elevada frequência de déficits cognitivos, com tendência a maior prejuízo nos primeiros.

Palavras-chave: Hepatite C, vírus da hepatite C, disfunção cognitiva, déficit cognitivo.

ABSTRACT

BACKGROUND/PURPOSES – Cognitive dysfunction in patients with chronic HCV infection has been recently described. The possibility of reversal or attenuation of this dysfunction after cure of the disease remains, however, poorly studied. This study aimed to evaluate the occurrence and types of cognitive deficits in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis C, as well as to compare the cognitive performance of these patients with those individuals with HCV cleared. **METHODS** – Neuropsychological tests were applied to evaluate various cognitive domains, as well as a questionnaire for the investigation of depression. Patients with liver cirrhosis or other clinical conditions associated with cognitive decline were excluded. **RESULTS** – 44 patients were included in the case group and 21 individuals with HCV cleared in the control group. There was a high occurrence of cognitive impairment in both groups, especially in measures of attention, mental processing speed, mental flexibility and working memory. The prevalence of deficits ranged from 0% on ideomotor praxis task to over 80% on measures of attention in the case group. Unlike what has been mostly described in the literature, there was significant impairment in arithmetic and visuo-spatial constructional skills. By comparing the groups, it was identified a higher occurrence of deficits in the case group in most of the tests, although significant differences were evident only on language tasks. **CONCLUSION** – Both the current infected patients and individual with past HCV infection showed a high frequency of cognitive deficits, with a tendency of greater impairment in the first one.

Keywords: Hepatitis C, hepatitis C virus, cognitive impairment

3.1 INTRODUÇÃO

Descoberto em 1989, o vírus da hepatite C (HCV) acomete atualmente cerca de 2% da população mundial. A infecção pelo HCV representa hoje uma das principais causas de doença hepática crônica, cirrose e hepatocarcinoma, tornando-se a maior indicação para transplante hepático [1].

Embora as principais conseqüências da infecção crônica pelo HCV estejam relacionadas ao comprometimento hepático, manifestações extra-hepáticas da doença têm sido bem documentadas [2, 3].

Freqüentemente, pacientes com hepatite C crônica referem fadiga, sintomas depressivos, além de dificuldades na memória e na capacidade de concentração, ainda que na ausência de doença hepática avançada [4]. Alguns estudos apontam redução na qualidade de vida relacionada à saúde entre pacientes com infecção crônica pelo HCV [5, 6]. Depressão, inclusive, chega a acometer até metade destes pacientes [7].

Nos últimos anos, evidências de disfunção cerebral na hepatite C têm sido descritas. Pesquisas com espectroscopia de prótons por ressonância magnética (^1H ERM) têm revelado alterações no metabolismo cerebral, especialmente elevação na razão colina/creatina em gânglios da base e substância branca cerebral de pacientes com infecção crônica pelo HCV [8-11]. Além disso, estudos com emprego de testes neuropsicológicos nestes pacientes têm identificado déficits cognitivos, sobretudo em medidas de atenção, memória de trabalho e velocidade de processamento mental [9-15]. Esses padrões de alterações também são comumente descritos em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) [4].

A patogenia da disfunção cognitiva na hepatite C crônica permanece pouco esclarecida, mas a identificação recente de formas replicativas do HCV em tecidos cerebrais

sugere a possibilidade de ação direta do vírus no SNC [16, 17]. Encefalopatia hepática mínima, comum em cirróticos, bem como distúrbios do humor e abuso de substâncias são outros fatores que podem contribuir para os déficits cognitivos observados nos pacientes com HCV [4, 6].

A possibilidade de melhora ou reversão da disfunção cognitiva com a cura da infecção pelo HCV é algo ainda não muito bem estabelecido.

Este estudo se propôs a avaliar a ocorrência e os tipos de déficits cognitivos em pacientes com infecção crônica pelo HCV sem indícios de doença hepática crônica avançada através do emprego de testes neuropsicológicos. Objetivou-se ainda comparar o desempenho cognitivo desses pacientes ao de indivíduos já curados da infecção pelo HCV.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 População do Estudo

Foram selecionados para participarem do estudo pacientes com hepatite C crônica acompanhados regularmente no ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), de ambos os sexos, com idade a partir de 18 anos. Incluíram-se os pacientes com Anti-HCV e HCV-RNA positivos, determinados por ensaio imuno-enzimático e reação de polimerase em cadeia (PCR) respectivamente.

Foram excluídos da avaliação os pacientes com as seguintes características: doença hepática avançada, indicada por fibrose avançada à biópsia hepática (F4 da classificação METAVIR), sinais clínicos ou ultrassonográficos de cirrose hepática ou APRI (AST-to-platelet ratio index) $\geq 1,0$; co-infecção (hepatite B ou HIV); tratamento vigente ou nos três meses anteriores com interferon peguilado; diagnóstico estabelecido de demência, retardo mental, tumor cerebral, esquizofrenia ou Doença de Parkinson; antecedente de traumatismo

crânio-encefálico com perda de consciência ou acidente vascular cerebral; condições clínicas não compensadas (ex.: diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, disfunção tireoidiana); alcoolismo (atual ou passado); dependência de drogas; analfabetismo.

Para o grupo controle, foram recrutados indivíduos curados da infecção pelo HCV, espontaneamente ou pelo tratamento, caracterizados por anti-HCV positivo e último HCV-RNA negativo. A cura da infecção após tratamento foi caracterizada como resposta virológica sustentada (RVS), ou seja, persistência de HCV-RNA negativo seis meses após o término do tratamento. Neste grupo, foram utilizados também os critérios de exclusão supracitados.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, com registro de número 449/10, CAAE – 0443.0.172.000-10. Obteve-se termo de consentimento livre e esclarecido de todos os participantes do estudo.

3.2.2 Desenho do Estudo

Realizou-se estudo transversal de pacientes com as características previamente descritas, durante o período de janeiro a junho de 2011. Os participantes eram incluídos consecutivamente e submetidos à entrevista clínica com um dos médicos pesquisadores, com análise de seus respectivos prontuários, para a avaliação de critérios de inclusão e exclusão e coleta de informações referentes a: variáveis sócio-demográficas (idade, sexo, escolaridade), tempo de diagnóstico da infecção, provável forma de aquisição do vírus, genótipo e carga viral, biópsia hepática (graus de fibrose e atividade inflamatória pela classificação METAVIR), níveis séricos de transaminases e antecedente de terapia antiviral. Durante a entrevista clínica, os médicos pesquisadores aplicavam ainda o questionário Mini

International Neuropsychiatric Interview (MINI), versão brasileira 5.0.0, para investigação de episódio depressivo maior atual [18].

Após esta etapa, os participantes incluídos na pesquisa eram então submetidos à avaliação cognitiva, por uma de duas neuropsicólogas, com a aplicação dos seguintes testes neuropsicológicos:

- **Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN:** Consiste em bateria com subtestes variados para a avaliação dos seguintes domínios cognitivos: orientação têmporo-espacial, atenção, percepção, memória (de trabalho, verbal episódico-semântica, semântica de longo prazo, visual de curto prazo e prospectiva), habilidades aritméticas, linguagem (oral e escrita), praxias (ideomotora, construtiva e reflexiva) e funções executivas. Trata-se de instrumento desenvolvido, validado e normatizado para a população brasileira, em diferentes faixas etárias e níveis de escolaridade. Consideraram-se déficits nestes subtestes os escores abaixo de 1,5 desvios-padrão da média normativa [19-21].

- **Teste das Trilhas (Partes A e B):** Este teste mede principalmente atenção, velocidade de processamento mental e flexibilidade mental. Consiste em conectar com lápis, no menor tempo possível e em ordem crescente 25 números circulados (Parte A) e números alternados com letras (Parte B) distribuídos numa folha de papel. O escore em cada etapa é representado pelo tempo, em segundos, necessário para completar a tarefa [22]. Consideraram-se déficits os escores abaixo de 1,0 desvio-padrão da média normativa.

- **Span de dígitos, ordens direta e inversa (subteste do Wechsler Adult Intelligence Scale terceira edição - WAIS III):** Avalia fundamentalmente atenção focalizada verbal e memória de trabalho (ordem inversa). Solicita-se ao paciente a repetição de seqüências crescentes de

dígitos imediatamente após o examinador pronunciá-los, inicialmente na ordem da apresentação (ordem direta) e, posteriormente, na ordem inversa [23, 24].

- **Teste da Figura Complexa de Rey-Osterieth (Figura A):** Neste teste, expõe-se ao indivíduo a Figura Complexa de Rey-Osterieth (FCRO), uma figura geométrica abstrata, e é solicitado ao mesmo que a copie da forma mais acurada possível. Na etapa seguinte, após três minutos, solicita-se a reprodução da figura sem que haja a exposição concomitante da mesma. Os escores em cada etapa são calculados através de sistema de pontuação padronizado. Após comparação com dados normatizados, escores alocados em percentis abaixo de 25 são indicativos de déficit cognitivo [22]. O teste é útil para investigar memória visual, habilidade construcional visuoespacial e algumas funções de planejamento e execução de ações. Também avalia a organização, o planejamento e as habilidades de resolução de problemas, bem como a memória imediata [25].

3.2.3 Análise Estatística

Para análise dos dados, foram obtidas distribuições absolutas, percentuais e medidas de estatística descritiva (média, mediana e desvio padrão). Utilizaram-se os testes estatísticos Chi-quadrado de Pearson (ou o teste Exato de Fisher quando as condições para utilização do primeiro não foram verificadas), t-Student com variâncias iguais e t-Student com variâncias desiguais (técnicas de estatística inferencial). A verificação da hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene.

O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi 5%. O software utilizado para digitação dos dados e obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 17.

3.3 RESULTADOS

Um total de 65 pessoas foi incluído na pesquisa, sendo 44 no grupo de casos e 21 no grupo controle. As médias de idade e escolaridade (em anos de estudo) não diferiram significativamente entre os grupos, embora uma tendência a idade mais elevada e escolaridade mais baixa no grupo de casos tenha sido observada. Entre as variáveis clínico-laboratoriais pesquisadas, houve diferença significativa entre os grupos apenas na distribuição genotípica (maior prevalência de genótipo 1 entre os casos) e nos níveis de aspartato aminotransferase (representados pela razão aspartato aminotransferase/limite superior da normalidade - AST/LSN), mais elevados entre os casos (Tabelas 1 e 2).

Em relação ao desempenho nos testes cognitivos, o grupo de casos apresentou maior ocorrência de déficits em 31 dos 41 itens do NEUPSILIN avaliados. Todavia, apenas em dois desses 31 itens (linguagem escrita e leitura em voz alta) houve diferença significativa entre os grupos. Observou-se uma tendência de pior desempenho do grupo de casos nos itens memória de trabalho, linguagem e fluência verbal. Entre os casos, a ocorrência de déficit cognitivo no NEUPSILIN variou de 0,0% nos itens evocação tardia, nomeação e praxia ideomotora a 63,6% no item memória em geral. As funções cognitivas mais alteradas entre os casos, pelo NEUPSILIN, foram memória, sobretudo memória de trabalho, atenção e habilidades aritméticas, com prejuízos em mais da metade dos pacientes (Tabela 3).

Nos demais testes neuropsicológicos, evidenciou-se ocorrência elevada de alterações, especialmente nos Testes das Trilhas A e B, nos quais mais de 80% dos participantes, de ambos grupos, apresentaram déficit. Não houve, contudo, diferenças significativas entre os grupos em nenhuma destas medidas, sendo observada apenas tendência para pior desempenho dos pacientes infectados no Span de Dígitos ordem inversa (Tabelas 4 e 5).

Realizando-se análises de variáveis sócio-demográficas dos pacientes infectados (casos), observou-se que o desempenho de pacientes do sexo feminino foi significativamente pior no Teste das Trilhas parte A, em ambas as etapas do teste da FCRO, assim como nos itens atenção, memória prospectiva e leitura em voz alta do NEUPSILIN. Além disso, escolaridade menor que 10 anos se associou a pior desempenho no Span de Dígitos (escore ponderado), na etapa de cópia do teste da FCRO e nos itens orientação temporal, atenção, contagem inversa, linguagem, linguagem oral, compreensão e processamento de inferências do NEUPSILIN. Idade mais avançada (maior ou igual a 60 anos) não se associou a pior desempenho cognitivo.

No que tange às variáveis clínico-laboratoriais dos pacientes infectados, maior grau de fibrose hepática (F2 e F3) se associou apenas à ocorrência mais elevada de déficit no item verificação de linhas, subteste do domínio percepção do NEUPSILIN. Já a ocorrência de depressão entre os casos esteve associada apenas a prejuízo no item orientação espacial. Grau de atividade inflamatória, genótipo e carga viral elevada não se associaram ao pior desempenho nos pacientes em nenhum dos testes aplicados. Por outro lado, o valor médio da razão ALT/LSN foi significativamente maior nos pacientes com déficits nos itens contagem inversa e memória visual de curto prazo do NEUPSILIN quando comparado ao daqueles sem déficits nestes subtestes.

3.4 DISCUSSÃO

A associação entre infecção crônica pelo HCV e alterações em funções cognitivas tem sido alvo de investigação de um número cada vez maior de pesquisas ao longo dos últimos anos.

No presente estudo, observou-se ocorrência elevada de alterações em alguns testes cognitivos. Corroborando os achados de grande parte dos estudos sobre o tema, identificaram-se, à aplicação do NEUPSILIN, prejuízos especialmente nos testes de atenção e memória de trabalho. Nestes testes, mais da metade dos pacientes apresentaram desempenho deficitário. Este padrão de déficit neurocognitivo é compatível com disfunção frontal-subcortical e tem sido o mais freqüentemente descrito na literatura em pacientes com infecção pelo HCV [7, 9, 12, 13].

Por outro lado, foi surpreendente a significativa ocorrência de déficit na tarefa de habilidades aritméticas, uma vez que discalculias não têm sido comumente investigadas e descritas em pacientes com hepatite C. Vale ressaltar, porém, a limitação do NEUPSILIN na avaliação adequada deste domínio em virtude do número reduzido de subitens que compõem a referida tarefa e da contemplação apenas de operações aritméticas simples [19].

Chamou a atenção também o desempenho muito alterado no Teste das Trilhas, partes A e B, no qual mais de 80% dos participantes de ambos os grupos apresentaram déficit. Este teste, como já citado, é extremamente útil à avaliação de atenção e velocidade de processamento e flexibilidade mental, habilidades cognitivas comumente alteradas em pacientes com infecção crônica pelo HCV. Quando comparados aos resultados de outras pesquisas que também aplicaram este teste, observou-se ocorrência bem mais elevada de déficit no presente estudo [10, 12-15, 26]. Algumas considerações, porém, devem ser mencionadas, como por exemplo: a média de idade dos participantes do nosso estudo foi maior do que a daqueles de outras pesquisas. Sabe-se que o desempenho no Teste das Trilhas tende a declinar com o avançar da idade [22]. Além disso, diferentemente dos demais testes empregados em nossa pesquisa, neste teste não foi utilizada, para comparação e determinação de déficit, dados normativos da população brasileira, em virtude da escassez dos mesmos. Isto pode ter acarretado superestimação da ocorrência de déficit no teste nesta amostra. Outra

possível explicação para a elevada ocorrência de déficits no Teste das Trilhas, e que vale também para os testes da FCOR e Span de Dígitos, é o fator fadiga mental. Estes testes foram invariavelmente aplicados na etapa final da avaliação neuropsicológica, após a aplicação do NEUPSILIN, num momento em que é possível ter ocorrido grande influência do cansaço nos maus resultados. Vale lembrar que dados normativos de testes neuropsicológicos são habitualmente coletados durante a aplicação de um teste isoladamente [10, 22].

Nesse estudo, diferentemente do que tem sido descrito na literatura, identificou-se ocorrência acentuada de prejuízo em habilidade construcional visuoespacial, visto que quase 60% dos pacientes demonstraram dificuldades na etapa de cópia do teste da FCRO. Nesta mesma tarefa, no estudo de Hilsabeck *et al*, nenhum dos pacientes não-cirróticos apresentou déficit [12]. Já Huckans *et al* encontraram prejuízo neste domínio em cerca de 40% dos pacientes com hepatite C não-usuários de drogas [26]. Além disso, no presente estudo, constatou-se que aproximadamente dois terços dos pacientes apresentaram déficit em memória visual, identificado na segunda etapa do teste de FCRO. Esta taxa de ocorrência é mais que o dobro da encontrada por Hilsabeck *et al* em pacientes não-cirróticos [12].

Vários fatores comumente presentes em pacientes com hepatite C crônica podem contribuir para declínio de funções cognitivas. Dentre estes, destacam-se depressão, cirrose hepática, alcoolismo, abuso de drogas ilícitas, bem como tratamento antiviral com interferon [4, 7]. Nesse estudo, procurou-se excluir da análise pacientes que apresentavam qualquer dos fatores supracitados, com exceção de depressão, bem como condições clínicas outras que sabidamente pudessem afetar a cognição. Dessa forma, torna-se mais provável que as disfunções cognitivas evidenciadas neste estudo possam ter sido influenciadas ou determinadas pela infecção viral propriamente.

No presente estudo, constatou-se pouca ou nenhuma influência das variáveis sócio-demográficas e clínico-laboratoriais analisadas nos resultados dos testes neuropsicológicos.

As exceções foram as variáveis sexo feminino e escolaridade menor que 10 anos, as quais se associaram a pior desempenho em vários testes. A co-existência de episódio depressivo atual, bem como idade avançada (maior ou igual a 60 anos), inesperadamente exerceram pouco efeito adverso à cognição. Embora a ocorrência de disfunção cognitiva sabidamente aumente com o envelhecimento humano, pouco tem sido descrito sobre sua influência à cognição de pacientes com HCV. Vale ressaltar que a média de idade dos pacientes neste estudo foi maior que na maioria dos demais estudos publicados sobre o tema, e que mais da metade dos nossos pacientes eram idosos.

Poucos estudos até o atual momento investigaram a possibilidade de reversão ou melhora dos déficits cognitivos com a cura da infecção pelo HCV. Num desses estudos, Thein et al evidenciaram melhora em medidas de atenção, mas não na cognição global, em pacientes curados da infecção pelo HCV. Houve, porém, algumas limitações naquele estudo, uma vez que o número de participantes curados foi pequeno e foram incluídos pacientes com co-infecção pelo HIV, cirróticos, alcoolistas e usuários de substâncias psicotrópicas [27]. Mais recentemente, Pattullo et al avaliaram prospectivamente pacientes com hepatite C crônica não cirróticos antes e após tratamento antiviral, assim como controles saudáveis. Realizaram-se avaliação neuropsicológica, de qualidade de vida e fadiga, bem como ERM e foram excluídos da análise aqueles com fatores de risco para declínio cognitivo. Os autores identificaram pequena, porém significativa, melhora na qualidade de vida após a cura da infecção. Entretanto, tanto os escores nos testes neuropsicológicos como os achados à ERM não modificaram após seis meses do término do tratamento [28].

No presente estudo, quando comparados os desempenhos dos casos (infecção atual) aos dos controles (infecção passada) nos testes neuropsicológicos, observaram-se algumas peculiaridades até então não descritas na literatura. Houve prejuízo significativamente maior entre os casos apenas nos subtestes linguagem escrita e leitura em voz alta do NEUPSILIN.

Distúrbios de linguagem têm sido raramente investigados e, por conseguinte, descritos em pacientes com infecção crônica pelo HCV. Todavia, não se pode descartar a possibilidade de que o pior desempenho dos casos nestes testes se deva às diferenças, ainda que não significativas, de idade e escolaridade entre os grupos.

Além das diferenças citadas, evidenciou-se tendência para pior desempenho dos casos nos itens fluência verbal e memória de trabalho do NEUPSILIN, assim como no Span de Dígitos ordem inversa. Chamou a atenção ainda o fato de que em 75% dos itens do NEUPSILIN a ocorrência de déficit foi maior entre os casos. É possível que o número relativamente reduzido de participantes em nosso estudo tenha impossibilitado a detecção de diferenças significativas entre os grupos em mais domínios cognitivos.

Adicionalmente, a inexistência de diferenças significativas entre os grupos no desempenho dos testes neuropsicológicos pode ter outras explicações plausíveis que não apenas a amostra reduzida. Em primeiro lugar, é possível que os déficits cognitivos nesses pacientes necessitem de um tempo mais prolongado para reverterem. Um dos mecanismos patogênicos propostos para disfunção cognitiva na hepatite C é a infecção direta pelo vírus e/ou a ativação imune de células da micróglia no SNC, as quais apresentam turnover muito lento (<1% em 90 dias) [28]. Em segundo lugar, é possível também que os efeitos da infecção à cognição sejam irreversíveis, a despeito de resposta virológica sustentada (RVS) após o tratamento. A persistência do vírus em tecidos linfóides e cerebrais apesar de RVS poderia justificar tal irreversibilidade [28].

Limitações deste estudo devem ser consideradas. Como já mencionado, o número relativamente pequeno de participantes, sobretudo no grupo controle, pode ter limitado a ocorrência tanto de diferenças significativas nos desempenhos cognitivos como de correlações entre estes e as variáveis analisadas. A ausência de outro grupo controle, composto por indivíduos saudáveis sem infecção prévia pelo HCV, deve ser considerada como mais uma

limitação do estudo. Além disso, a avaliação cognitiva se restringiu invariavelmente à aplicação de testes neuropsicológicos, não sendo investigado o impacto clínico-funcional dos déficits. Por fim, há que se destacar a limitação inerente ao próprio desenho do estudo. Por se tratar de estudo transversal, não é possível inferir causalidade, ou seja, não se pode descartar que déficits cognitivos já existissem antes da infecção.

Claramente são necessárias novas pesquisas sobre o tema, sobretudo com realização de estudos longitudinais que incluam maior número de participantes, com período de seguimento mais prolongado, e que preferencialmente investiguem desfechos clínicos e a funcionalidade de pacientes com HCV e déficits cognitivos.

3.5 CONCLUSÃO

No presente estudo, evidenciou-se, tanto em pacientes infectados como naqueles curados da infecção, elevada ocorrência de déficits cognitivos, sobretudo em testes de atenção, velocidade de processamento mental, flexibilidade mental, memória de trabalho e em habilidades aritméticas e construcionais visuoespaciais. Houve desempenho significativamente pior dos infectados apenas em testes de linguagem.

REFERÊNCIAS

- 1) Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-115.
- 2) Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:47.
- 3) El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002; 36:1439.
- 4) Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, Hamilton G, Wesnes K, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 2005;19:S53-67.
- 5) Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:209-212.
- 6) Bonkovsky HL, Woolley JM, The Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* 1999;29:264-270.

- 7) Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53:307-321.
- 8) Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001;358:38-39.
- 9) Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, *et al.* Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-439.
- 10) McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S *et al.* Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005;41(4):801-8.
- 11) Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schuler A, Ennen JC, *et al.* Hepatitis C virus infection affects the brain – evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845-851.
- 12) Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:440-446.
- 13) Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;39:231-238.

- 14) Quarantini LC, Scippa AM, Neves SB, Powell VB, Abreu N, Abreu KC *et al.* A neuropsychological study comparing patients infected with HCV and HBV without psychiatric comorbidities. *J Med Virol* 2009;81(7):1184-1188.

- 15) Karaivazoglou K, Assimakopoulos K, Thomopoulos K, Theocharis G, Messinis L, Sakellaropoulos G *et al.* Neuropsychological function in Greek patients with chronic hepatitis C. *Liver International* 2007; 27(6):798-805.

- 16) Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C Virus Neuroinvasion: Identification of Infected Cells. *J Virol* 2009;83:1312-1319.

- 17) Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170-5183.

- 18) Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):106-15.

- 19) Fonseca RP, Salles JF, Parente MAMP. Development and content validity of the Brazilian Brief Neuropsychological Assessment Battery Neupsilin. *Psychology & Neuroscience* 2008;1(1):55-62.

- 20) Fonseca RP, Zimmermann N, Scherer LC, Parente MAMP, Ska B. Episodic memory, concentrated attention and processing speed in aging - A comparative study of Brazilian age groups. *Dement Neuropsychol* 2010;4(2):91-97.

- 21) Fonseca RP, Salles JF, Parente MAMP. Instrumento de avaliação neuropsicológica breve NEUPSILIN. Vetor Editora;2009.
- 22) Strauss E, Sherman SEM, Spreen O. Trail Making Test. In: Strauss E, Sherman SEM, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. Third Edition. New York, NY: Oxford University Press;2006:655-677.
- 23) Weschsler D. Weschsler adult intelligence scale. San Antonio, TX: Psychological Corporation;1997.
- 24) Nascimento E. Validação e adaptação do teste WAIS-III para um contexto brasileiro. Tese de Doutorado. Universidade de Brasília, Brasília, 2000.
- 25) Oliveira M, Rigoni M, Andretta I, Moraes JF. Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na População Brasileira. Avaliação Psicológica 2004; 3(1):33-38.
- 26) Huckans M, Seelye A, Parcel T, Mull L, Woodhouse J, Bjornson D *et al.* The cognitive effects of hepatitis C in the presence and absence of a history of substance use disorder. J Int Neuropsychol Soc 2009;15:69-82.
- 27) Thein HH, Maruff P, Krahn MD, et al. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. HIV Med 2007; 8: 520–8.
- 28) Pattullo V, McAndrews MP, Damyanovich A, Heathcote EJ. Influence of hepatitis C virus on neurocognitive function in patients free from other risk factors: validation from therapeutic outcomes. Liver International 2011;31:1028-1038.

APÊNDICE A - TABELAS

Tabela 1 – Características sócio-demográficas e clínico-laboratoriais de pacientes com infecção pelo HCV (casos) e indivíduos com infecção passada (controles).

Variável	Grupo				Valor de p
	Casos		Controle		
	N	%	N	%	
• Faixa etária					
Até 59	20	45,5	12	57,1	p ⁽¹⁾ = 0,378
60 ou mais	24	54,5	9	42,9	
TOTAL	44	100,0	21	100,0	
• Sexo					
Masculino	21	47,7	8	38,1	p ⁽¹⁾ = 0,465
Feminino	23	52,3	13	61,9	
TOTAL	44	100,0	21	100,0	
• Anos de estudo					
Até 10	28	63,6	12	57,1	p ⁽¹⁾ = 0,615
11 ou mais	16	36,4	9	42,9	
TOTAL	44	100,0	21	100,0	
• Tempo de diagnóstico (anos)					
Até 4	15	34,1	5	38,5	p ⁽²⁾ = 0,624
5 a 10	17	38,6	3	23,1	
11 ou mais	12	27,3	5	38,5	
TOTAL ⁽³⁾	44	100,0	13	100,0	
• Forma de aquisição					
CVI	10	23,8	1	5,6	p ⁽²⁾ = 0,264
HTF	11	26,2	5	27,8	
Desconhecida	19	45,2	11	61,1	
Tatuagem	-	-	1	5,6	
Cônjuge	1	2,4	-	-	
HTF/CVI	1	2,4	-	-	
TOTAL ⁽³⁾	42	100,0	18	100,0	
• Genótipo					
1	34	77,3	7	33,3	p ⁽¹⁾ < 0,001*
3	9	20,4	7	33,3	
Indeterminado.	1	2,3	7	33,3	
TOTAL ⁽³⁾	44	100,0	21	100,0	
• Grau da fibrose					
0 a 1	18	48,6	8	53,3	p ⁽¹⁾ = 0,760
2 a 3	19	51,4	7	46,7	
TOTAL ⁽³⁾	37	100,0	15	100,0	
• Atividade inflamatória					
0 a 1	17	45,9	6	42,9	p ⁽¹⁾ = 0,843
2	20	54,1	8	57,1	
TOTAL ⁽³⁾	37	100,0	14	100,0	
• Depressão atual					
Sim	14	31,8	4	19,0	p ⁽¹⁾ = 0,282
Não	30	68,2	17	81,0	
TOTAL	44	100,0	21	100,0	
• Tratamento prévio					
Sim	24	54,5	14	66,7	p ⁽¹⁾ = 0,354
Não	20	45,5	7	33,3	
TOTAL	44	100,0	21	100,0	

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%. (1): Através do teste Chi-quadrado de Pearson. (2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): A diferença nos valores de n foi devido à falta de informação. CVI=complexos vitamínicos injetáveis. HTF=hemotransfusão.

Tabela 2 – Características sócio-demográficas e clínico-laboratoriais de pacientes com infecção pelo HCV (Casos) e indivíduos com infecção passada (Controles).

Variável	Grupo		Valor de p
	Casos	Controle	
	Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
TOTAL	(n = 44)	(n = 21)	
• Idade (anos)	60,25 ± 10,36 (60,00)	54,48 ± 12,11 (56,00)	p ⁽¹⁾ = 0,051
• Tempo de estudo (anos)	8,64 ± 3,98 (8,00)	10,67 ± 5,53 (9,00)	p ⁽¹⁾ = 0,097
• Tempo de diagnóstico	7,84 ± 5,77 (6,00)	8,23 ± 5,29 (10,00)	p ⁽¹⁾ = 0,828
• ALT/LSN	1,71 ± 0,97 (1,52)	0,67 ± 0,60 (0,41)	p ⁽¹⁾ < 0,001*
(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais. ALT/REF= aspartato aminotransferase/limite superior de normalidade.			

Tabela 3 – Desempenho no NEUPSILIN dos grupos Casos e Controle

Subteste	Grupo				Valor de p
	Casos		Controle		
	n	%	n	%	
• Orientação têmporo-espacial					
Com déficit	5	11,4	3	14,3	p ⁽¹⁾ = 1,000
Sem déficit	39	88,6	18	85,7	
• Orientação espacial					
Com déficit	2	4,5	0	0	p ⁽¹⁾ = 0,556
Sem déficit	42	95,5	21	100%	
• Orientação temporal					
Com déficit	3	6,8	3	14,3	p ⁽¹⁾ = 0,379
Sem déficit	41	93,2	18	85,7	
• Atenção					
Com déficit	23	52,3	9	42,9	p ⁽²⁾ = 0,478
Sem déficit	21	47,7	12	57,1	
• Contagem inversa					
Com déficit	20	45,5	9	42,9	p ⁽²⁾ = 0,844
Sem déficit	24	54,5	12	57,1	
• Repetição de seqüência de dígitos					
Com déficit	3	6,8	1	4,7	p ⁽¹⁾ = 1,000
Sem déficit	41	93,2	20	95,3	
• Percepção					
Com déficit	8	18,2	6	28,6	p ⁽¹⁾ = 0,353
Sem déficit	36	81,8	15	71,4	
• Verificação de linhas					
Com déficit	5	11,4	2	9,5	p ⁽¹⁾ = 1,000
Sem déficit	39	88,6	19	90,5	
• Percepção de faces					
Com déficit	10	22,7	3	14,3	p ⁽¹⁾ = 0,522
Sem déficit	34	77,3	18	85,7	
• Reconhecimento de faces					
Com déficit	4	9,1	2	9,5	p ⁽¹⁾ = 1,000
Sem déficit	40	90,9	19	90,5	
• Memória					
Com déficit	28	63,6	9	42,9	p ⁽²⁾ = 0,114
Sem déficit	16	36,4	12	57,1	
• Memória de trabalho					
Com déficit	27	61,4	8	38,1	p ⁽¹⁾ = 0,078
Sem déficit	17	38,6	13	61,9	
• Ordenamento ascendente de dígitos					
Com déficit	20	45,5	6	28,6	p ⁽¹⁾ = 0,194
Sem déficit	24	54,5	15	71,4	
• Span auditivo de palavras em sentença					
Com déficit	26	59,1	9	42,9	p ⁽¹⁾ = 0,220
Sem déficit	18	40,9	12	57,1	
• Memória verbal episódico-semântica					
Com déficit	17	38,6	8	38,1	p ⁽¹⁾ = 0,967
Sem déficit	27	61,4	13	61,9	

(1): Através do teste Exato de Fisher. (2): Através do teste Chi-quadrado de Pearson.

Continuação da Tabela 3

Tabela 3 – Desempenho no NEUPSILIN dos grupos Caso e Controle

Subteste	Grupo				Valor de p
	Casos		Controle		
	N	%	n	%	
• Evocação imediata					
Com déficit	6	13,6	1	4,8	p ⁽²⁾ = 0,413
Sem déficit	38	86,4	20	95,2	
• Evocação tardia					
Com déficit	0	0	0	0	p ⁽²⁾ = 1,000
Sem déficit	44	100	21	100	
• Reconhecimento					
Com déficit	23	52,3	11	52,4	p ⁽¹⁾ = 0,993
Sem déficit	21	47,7	10	47,6	
• Memória semântica de longo prazo					
Com déficit	13	29,5	4	19,0	p ⁽¹⁾ = 0,368
Sem déficit	31	70,5	17	81,0	
• Memória visual de curto prazo					
Com déficit	7	15,9	3	14,3	p ⁽²⁾ = 1,000
Sem déficit	37	84,1	18	85,7	
• Memória prospectiva					
Com déficit	13	29,5	2	9,5	p ⁽²⁾ = 0,115
Sem déficit	31	70,5	19	90,5	
• Habilidades aritméticas					
Com déficit	26	59,1	8	38,1	p ⁽²⁾ = 0,113
Sem déficit	18	40,9	13	61,9	
• Linguagem					
Com déficit	14	31,8	2	9,5	p ⁽¹⁾ = 0,051
Sem déficit	30	68,2	19	90,5	
• Linguagem oral					
Com déficit	10	22,7	3	14,3	p ⁽²⁾ = 0,522
Sem déficit	34	77,3	18	85,7	
• Nomeação					
Com déficit	0	0	0	0	p ⁽²⁾ = 1,000
Sem déficit	44	100	21	100	
• Repetição					
Com déficit	7	15,9	3	14,3	p ⁽¹⁾ = 1,000
Sem déficit	37	84,1	18	85,7	
• Linguagem automática					
Com déficit	3	6,8	0	0	p ⁽¹⁾ = 0,545
Sem déficit	41	93,2	21	100	
• Compreensão					
Com déficit	13	29,5	5	23,8	p ⁽¹⁾ = 0,629
Sem déficit	31	70,5	16	76,2	
• Processamento de inferências					
Com déficit	9	20,5	3	14,3	p ⁽²⁾ = 0,737
Sem déficit	35	79,5	18	85,7	
• Linguagem escrita					
Com déficit	12	27,3	1	4,8	p ⁽²⁾ = 0,046*
Sem déficit	32	72,7	20	95,2	
• Leitura em voz alta					

Com déficit	12	27,3	1	4,8	p ⁽²⁾ = 0,046*
Sem déficit	32	72,7	20	95,2	
• Compreensão escrita					
Com déficit	8	18,2	2	9,5	p ⁽²⁾ = 0,479
Sem déficit	36	81,8	19	90,5	
• Escrita espontânea					
Com déficit	9	20,5	4	19,0	p ⁽²⁾ = 1,000
Sem déficit	35	79,5	17	81,0	
• Escrita copiada					
Com déficit	6	13,6	3	14,3	p ⁽²⁾ = 1,000
Sem déficit	38	86,4	18	85,7	
• Escrita ditada					
Com déficit	12	27,3	4	19,0	p ⁽²⁾ = 0,472
Sem déficit	32	72,7	17	81,0	
• Praxias					
Com déficit	15	34,1	5	23,8	p ⁽¹⁾ = 0,401
Sem déficit	29	65,9	16	76,2	
• Praxia ideomotora					
Com déficit	0	0	1	4,8%	p ⁽²⁾ = 0,323
Sem déficit	44	100	20	95,2	
• Praxia Construtiva					
Com déficit	17	38,6	5	23,8	p ⁽¹⁾ = 0,237
Sem déficit	27	61,4	16	76,2	
• Praxia Reflexiva					
Com déficit	6	13,6	1	4,8	p ⁽²⁾ = 0,413
Sem déficit	38	86,4	20	95,2	
• Resolução de problemas					
Com déficit	10	22,7	5	23,8	p ⁽²⁾ = 1,000
Sem déficit	34	77,3	16	76,2	
• Fluência verbal					
Com déficit	11	25,0	1	4,8	p ⁽²⁾ = 0,084
Sem déficit	33	75,0	20	95,2	

(1): Através do teste Chi-quadrado de Pearson. (2): Através do teste Exato de Fisher.

Tabela 4 – Desempenho em testes cognitivos nos grupos Caso e Controle

Teste	Grupo		Valor de p
	Casos Média ± DP (Mediana)	Controle Média ± DP (Mediana)	
• Trilhas A – tempo	75,30 ± 38,23 (64,00)	81,29 ± 35,73 (71,00)	$p^{(1)} = 0,560$
• Trilhas B – tempo	219,03 ± 87,53 (261,00)	222,14 ± 92,05 (300,00)	$p^{(1)} = 0,899$
• DOD	6,29 ± 2,04 (7,00)	6,75 ± 2,79 (6,00)	$p^{(1)} = 0,476$
• DOI	3,03 ± 1,53 (3,00)	3,80 ± 1,88 (3,50)	$p^{(1)} = 0,097$
• Dígitos ponderado	8,79 ± 2,67 (9,00)	9,50 ± 3,38 (8,50)	$p^{(1)} = 0,384$
• Rey cópia	24,11 ± 8,85 (25,50)	27,33 ± 7,59 (30,00)	$p^{(1)} = 0,169$
• Rey recordação	8,10 ± 6,26 (6,50)	9,33 ± 6,54 (7,50)	$p^{(1)} = 0,487$

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%. (1): Através do teste t-Student com variâncias iguais. DOD= dígitos ordem direta. DOI= dígitos ordem inversa.

Tabela 5 – Ocorrência de déficit em testes cognitivos nos grupos Caso e Controle

Teste	Grupo				Valor de p
	Casos		Controle		
	n	%	n	%	
• Teste das Trilhas A					
Com déficit	30	81,1	19	90,5	p ⁽¹⁾ = 0,465
Sem déficit	7	18,9	2	9,5	
• Teste das Trilhas B					
Com déficit	30	83,3	17	81,0	p ⁽¹⁾ = 1,000
Sem déficit	6	16,7	4	19,0	
• Span de Dígitos					
Com déficit	13	34,2	4	20,0	p ⁽²⁾ = 0,258
Sem déficit	25	65,8	16	80,0	
• Rey cópia déficit					
Com déficit	21	58,3	10	47,6	p ⁽²⁾ = 0,433
Sem déficit	15	41,7	11	52,4	
• Rey memória déficit					
Com déficit	23	65,7	12	57,1	p ⁽²⁾ = 0,521
Sem déficit	12	34,3	9	42,9	

(1): Através do teste Exato de Fisher. (2): Através do teste Chi-quadrado de Pearson.

ANEXOS

ANEXO A – FICHA DE COLETA

Data da avaliação: __/__/____ Avaliador: _____

Local de avaliação: ☐ HC ☐ ☐ Outro _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Sexo: ☐ M ☐ F Raça: ☐ Branco ☐ Negro ☐ Pardo ☐ Outros

Idade: _____ Prontuário: _____

Escolaridade: ☐ Analfabeto ☐ Alfabetizado ☐ Até 4ª série ☐ Fundamental completo

☐ Ensino médio completo ☐ Ensino superior completo

Anos de estudo: _____

Município/UF: _____

Telefone: _____

DADOS DA INFECÇÃO POR HCV

Tempo de diagnóstico (anos): _____

Forma de aquisição: ☐ HTF ☐ DIV ☐ Tatuagem ☐ Outros _____

Genótipo: _____ Carga viral: _____ (data: __/__/____)

Última biópsia hepática: _____ (data: __/__/____)

Tratamento prévio: ☐ Não ☐ Sim Esquema/Período _____

AST: _____ ALT: _____ PLT: _____ APRI: _____

Sinais clínicos de cirrose: ☐ Não ☐ Sim _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

Co-morbidades:

☐ AVC prévio ☐ Depressão ☐ HIV ☐ D. Parkinson ☐ Tiroidopatia

☐ D. Alzheimer/demência ☐ TCE prévio ☐ Doença Psiquiátrica

☐ Outras: _____

Uso de Álcool: ☐ Não ☐ Sim Quantidade(g/semana) _____

Medicações em uso: _____

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, _____, RG: _____, declaro, por meio deste termo, que concordei em participar voluntariamente da pesquisa intitulada “Avaliação cognitiva de pacientes com hepatite C”, cujo objetivo é avaliar a ocorrência de déficit cognitivo em indivíduos portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite C. A pesquisa será realizada por Daniel Christiano de Albuquerque Gomes, médico e mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), orientado pelo Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes, os quais poderei consultar sempre que julgar necessário através dos seguintes contatos: 33046108 ou e-mail: dca_gomes@yahoo.com.br (Daniel Gomes).

Fui informado(a) que serei submetido(a) à aplicação de testes neuropsicológicos, que permitirão ao pesquisador avaliar várias das minhas funções cognitivas, como memória, atenção, concentração, orientação e linguagem. Serei também submetido à aplicação de escala específica para diagnóstico de depressão. Ficou claro que nenhum desses testes consiste em procedimentos invasivos. Fui alertado(a) ainda que serão coletados dados e informações que constam no meu prontuário médico. Fui esclarecido(a) sobre os benefícios da pesquisa para a ciência e que minha participação no estudo não acarretará nenhum prejuízo à minha saúde. Estou ciente de que poderei ser encaminhado a outros serviços de saúde, caso seja verificada esta necessidade.

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa, assim como fui informado(a) dos objetivos estritamente acadêmicos deste estudo.

Fui também esclarecido(a) de que o uso das informações por mim oferecidas está submetido às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), do Ministério da Saúde (MS). Compreendo que minha identidade será mantida em sigilo e que os resultados da pesquisa poderão ser apresentados em eventos e publicações científicas.

O pesquisador principal do estudo ofertou-me uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Fui ainda informado(a) de que posso me retirar dessa pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo para o meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos.

Recife, ____ de _____ de _____

Assinatura do(a) participante: _____

Testemunhas:

1. _____

2. _____

Assinatura do pesquisador: _____

ANEXO C - NEUPSILIN

Instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve

NEUPSILIN

PROTOCOLO DE APLICAÇÃO

Dados de identificação

Nome: _____ Idade: _____ Data de nasc.: ____/____/____
 Escolaridade: _____ Sexo: _____ Local de nasc.: _____
 Data de aplic.: ____/____/____ Examinador(a): _____
 Lateralidade: _____ Horário de início: _____ Horário de término: _____

LEMBRETE PARA AVALIAÇÃO SUBTESTE MEMÓRIA PROSPECTIVA



Entregar ao participante uma folha para este escrever seu primeiro nome ao final da aplicação do instrumento (memória prospectiva).

1. Orientação têmporo-espacial



1.1. Tempo

Dia da semana: _____ (1)(0)
 Dia do mês: _____ (1)(0)
 Mês: _____ (1)(0)
 Ano: _____ (1)(0)
 TOTAL: ____/4



1.2. Espaço

Local: _____ (1)(0)
 Cidade: _____ (1)(0)
 Estado: _____ (1)(0)
 País: _____ (1)(0)
 TOTAL: ____/4

TOTAL: ____/8

2. Atenção



2.1. Contagem inversa (de 50 até 30) Tempo: _____

50/49/48/47/46/45/44/43/42/41/40/39/38/37/36/35/34/33/32/31/30

Escore 1: ____/20

Análise qualitativa: () contagem direta () parcial () integral

() presença de inibição



2.2. Repetição de sequência de dígitos: 4 9 2 8 1 4 3

(7)(6)(5)(4)(3)(2)(1)(0)

Análise qualitativa total de: () intrusões () inversões () omissões () trocas de posição

TOTAL: ____/27

010309

Este protocolo possui numeração sequencial, impressa em vermelho.

0004519

Este protocolo está impresso em AZUL,
 PRETO e VERMELHO. Se lhe apresentarem
 impresso em qualquer outra cor, ou de



VETOR[®]
 EDITORA PSICO-PEDAGÓGICA LTDA.
 Rua Santa Helena, 115 - CEP 04031-000 - SP

Copyright © 2006/2009 – Vetor Editora Psico-Pedagógica
 Ltda. – São Paulo – É proibida a reprodução total ou
 parcial desta publicação, por qualquer meio existente e

NEUPSILIN

3. Percepção



3.1. Verificação de igualdades e diferenças de linhas

(6)(5)(4)(3)(2)(1)(0)



3.2. Heminegligência visual

(1)(0)



3.3. Percepção de faces

Par 1 (1)(0)

Par 2 (1)(0)

Par 3 (1)(0)

TOTAL: ____/3



3.4. Reconhecimento de faces



()



()



()



()

(2)(1)(0)

reconhecimento de () mais de duas faces () menos de duas faces

TOTAL: ____/12

4. Memória



4.1. Memória de trabalho

A) Ordenamento ascendente de dígitos

9 4	_____	(1)(0)
8 2	_____	(1)(0)
7 3 6	_____	(1)(0)
1 9 5	_____	(1)(0)
4 2 7 5	_____	(1)(0)
8 9 1 3	_____	(1)(0)
5 3 6 9 2	_____	(1)(0)
3 9 2 1 4	_____	(1)(0)
2 1 6 8 7 3	_____	(1)(0)
6 9 5 2 4 1	_____	(1)(0)

TOTAL: ____/10

Maior sequência repetida corretamente:

(0)(2)(3)(4)(5)(6)

B) Span auditivo de palavras em sentenças

A menina sentou na cama. _____ (2)(1)(0)

O coelho comeu ração. _____ (2)(1)(0)

() intrusões conjunto 2

A vaca mordeu o milho. _____ (2)(1)(0)

O menino subiu no sótão. _____ (2)(1)(0)

A aula ocorreu no pátio. _____ (2)(1)(0)

() intrusões conjunto 3

A mulher pegou o vaso. _____ (2)(1)(0)

O professor leu o jornal. _____ (2)(1)(0)

A vovó passou a calça. _____ (2)(1)(0)

O pássaro bicou a planta. _____ (2)(1)(0)

() intrusões conjunto 4

O porco derrubou a cerca. _____ (2)(1)(0)

A criança cortou a perna. _____ (2)(1)(0)

A titia colocou o brinco. _____ (2)(1)(0)

O amigo comprou um carro. _____ (2)(1)(0)

A moça gostou do sítio. _____ (2)(1)(0)

() intrusões conjunto 5

TOTAL: ____/28

Maior conjunto de palavras repetido corretamente:

(0)(2)(3)(4)(5)

Análise qualitativa:

() alteração na repetição das sentenças

() fonológica () outras _____

NEUPSILIN



4.2. Memória verbal episódico-semântica

LEMBRETE: Aplicar B e C após linguagem oral

A) Evocação imediata

- () braço _____
 () leão _____
 () dedo _____
 () prato _____
 () faca _____
 () cobra _____
 () olho _____
 () peixe _____
 () garfo _____

TOTAL: ____/9

Análise qualitativa:

- () intrusões () perseverações
 () primazia () recência

B) Evocação tardia

- () braço _____
 () leão _____
 () dedo _____
 () prato _____
 () faca _____
 () cobra _____
 () olho _____
 () peixe _____
 () garfo _____

TOTAL: ____/9

Análise qualitativa:

- () intrusões
 () perseverações

C) Reconhecimento

- () concha (1)(0)
 () rato (1)(0)
 () braço (1)(0)
 () vaca (1)(0)
 () garfo (1)(0)
 () prato (1)(0)
 () peixe (1)(0)
 () unha (1)(0)
 () faca (1)(0)
 () cobra (1)(0)
 () perna (1)(0)
 () dedo (1)(0)
 () copo (1)(0)
 () boca (1)(0)
 () colher (1)(0)
 () leão (1)(0)
 () gato (1)(0)
 () olho (1)(0)

TOTAL: ____/18

TOTAL: ____/36



4.3. Memória semântica de longo prazo

Qual a capital do Brasil? _____

(1)(0)

Quais as cores da bandeira do Brasil? _____

(1)(0)

(1)(0)

(1)(0)

(1)(0)

TOTAL: ____/5



4.4. Memória visual de curto prazo

Estímulo 1 () a () b () c

(1)(0)

Estímulo 2 () a () b () c

(1)(0)

Estímulo 3 () a () b () c

(1)(0)

TOTAL: ____/3

4.5. Memória prospectiva

(2)(1)(0)

TOTAL: ____/84

NEUPSILIN

5. Habilidades aritméticas



- a) $95-8=$ _____ (2)(1)(0)
 b) $17+32=$ _____ (2)(1)(0)
 c) $4 \times 12=$ _____ (2)(1)(0)
 d) $75:3=$ _____ (2)(1)(0)

Análise qualitativa:

- () construção de contas sugestiva de heminegligência
 () direita
 () esquerda

TOTAL: ____/8

6. Linguagem

6.1. Linguagem oral



A) Nomeação

Objetos

relógio _____ (1)(0) caneta _____ (1)(0)

Figuras

escada _____ (1)(0) cama _____ (1)(0)

TOTAL: ____/4



B) Repetição

Palavras reais

1. fogão _____ (1)(0) 5. crocodilo _____ (1)(0)
 2. quem _____ (1)(0) 6. casa _____ (1)(0)
 3. neve _____ (1)(0) 7. me _____ (1)(0)
 4. pavão _____ (1)(0) 8. restaurante _____ (1)(0)

Pseudopalavras

9. [kabar] _____ (1)(0) 10. [prina] _____ (1)(0)

TOTAL: ____/10



C) Linguagem automática

Números (1 a 10): 1/2/3/4/5/6/7/8/9/10

_____ (1)(0)

Meses do ano: jan/fev/mar/abr/mai/jun/jul/ago/
 set/out/nov/dez

_____ (1)(0)

TOTAL: ____/2



D) Compreensão

Mão _____ (1)(0)

O menino olha o cachorro. _____ (1)(0)

O homem xinga o cachorro porque ele derrubou o lixo. _____ (1)(0)

TOTAL: ____/3



E) Processamento de inferências

Provérbio

Não se deve colocar a carroça na frente dos bois. _____ (1)(0)

Metáforas

Aquela menina é uma baleia. _____ (1)(0)

A vizinha está nas nuvens. _____ (1)(0)

TOTAL: ____/3

TOTAL: ____/22

NEUPSILIN

LEMBRETE: Aplicar tarefas memória 4.2B e 4.2C

6.2. Linguagem escrita

8

A) Leitura em voz alta

Palavras reais:

1. curso _____ (1)(0) 6. labirinto _____ (1)(0)
 2. porque _____ (1)(0) 7. tempo _____ (1)(0)
 3. sol _____ (1)(0) 8. que _____ (1)(0)
 4. chapa _____ (1)(0) 9. transporte _____ (1)(0)
 5. fixo _____ (1)(0) 10. arco _____ (1)(0)

Pseudopalavras:

11. cusbe _____ (1)(0)
 12. hofem _____ (1)(0)

TOTAL: ____/12

9

B) Compreensão escrita

Ovo

(1)(0)

O cachorro puxa a menina.

(1)(0)

A mulher que carrega a mala cumprimenta o homem.

(1)(0)

TOTAL: ____/3

10

C) Escrita espontânea

(2)(1)(0)

10

D) Escrita copiada

(2)(1)(0)

Análise qualitativa:

- () cópia sugestiva de heminegligência
 () direita () esquerda

10

E) Escrita ditada

Palavras reais:

- | | | |
|---------------|-------|--------|
| 1. bola | _____ | (1)(0) |
| 2. meu | _____ | (1)(0) |
| 3. fórmula | _____ | (1)(0) |
| 4. capa | _____ | (1)(0) |
| 5. prata | _____ | (1)(0) |
| 6. gaveta | _____ | (1)(0) |
| 7. gelo | _____ | (1)(0) |
| 8. bula | _____ | (1)(0) |
| 9. passarinho | _____ | (1)(0) |
| 10. quando | _____ | (1)(0) |

Pseudopalavras:

- | | | |
|-------------|-------|--------|
| 11. mepação | _____ | (1)(0) |
| 12. varpa | _____ | (1)(0) |

TOTAL: ____/12

TOTAL: ____/31

TOTAL: ____/53

NEUPSILIN

7. Praxias

 7.1 Ideomotora pentear _____ (1)(0) escovar os dentes _____ (1)(0) despedir-se com tchau _____ (1)(0) TOTAL: ____/3	 7.2 Construtiva quadrado (3)(2)(1)(0) Análise qualitativa do traçado: () com tremor () sem tremor margarida (3)(2)(1)(0) Escore 2: () pétalas em quantidades diferentes do modelo () menor () maior () desproporção entre os elementos da flor () forma diferente das pétalas cubo (5)(4)(3)(2)(1)(0) Análise qualitativa: () desenho de um cubo vazio () desenho de um cubo com forma retangular (semelhante a um "tijolo") () desenho com acréscimo de um quarto plano () desenho com a inclinação invertida Relógio marcando 15h45 (5)(4)(3)(2)(1)(0) () assimetria e quantidade corretas de ponteiros () ponteiro da hora localizado entre os números 3 e 4 () ponteiro dos minutos localizado no número 9 () números caracterizados corretamente () disposição espacial adequada dos números Análise qualitativa geral: () respostas sugestivas de heminegligência () direita () esquerda TOTAL: ____/16	 7.3 Reflexiva gesto punho fechado _____ (1)(0) gesto mão aberta na horizontal _____ (1)(0) gesto mão aberta na vertical _____ (1)(0) TOTAL: ____/3
		TOTAL: ____/22

8. Funções executivas

 **8.1 Resolução de problemas**

É verdade que quanto mais pessoas estiverem dentro de um carro, mais rápido ele anda?
_____ (1)(0)

A maçã é maior do que a laranja. Qual fruta é a menor das duas?
_____ (1)(0) TOTAL: ____/2

 **8.2 Fluência verbal (letra "F")**

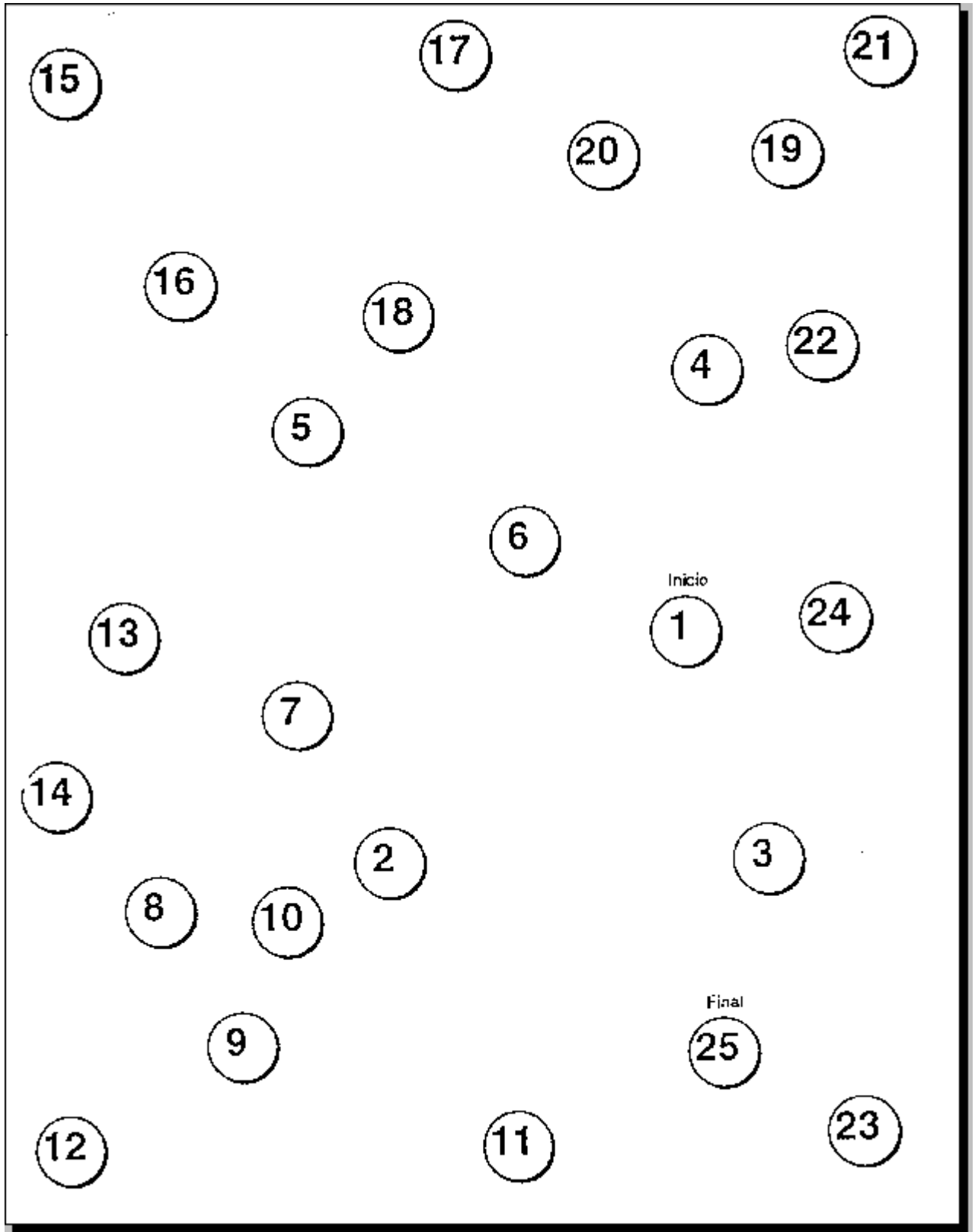
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

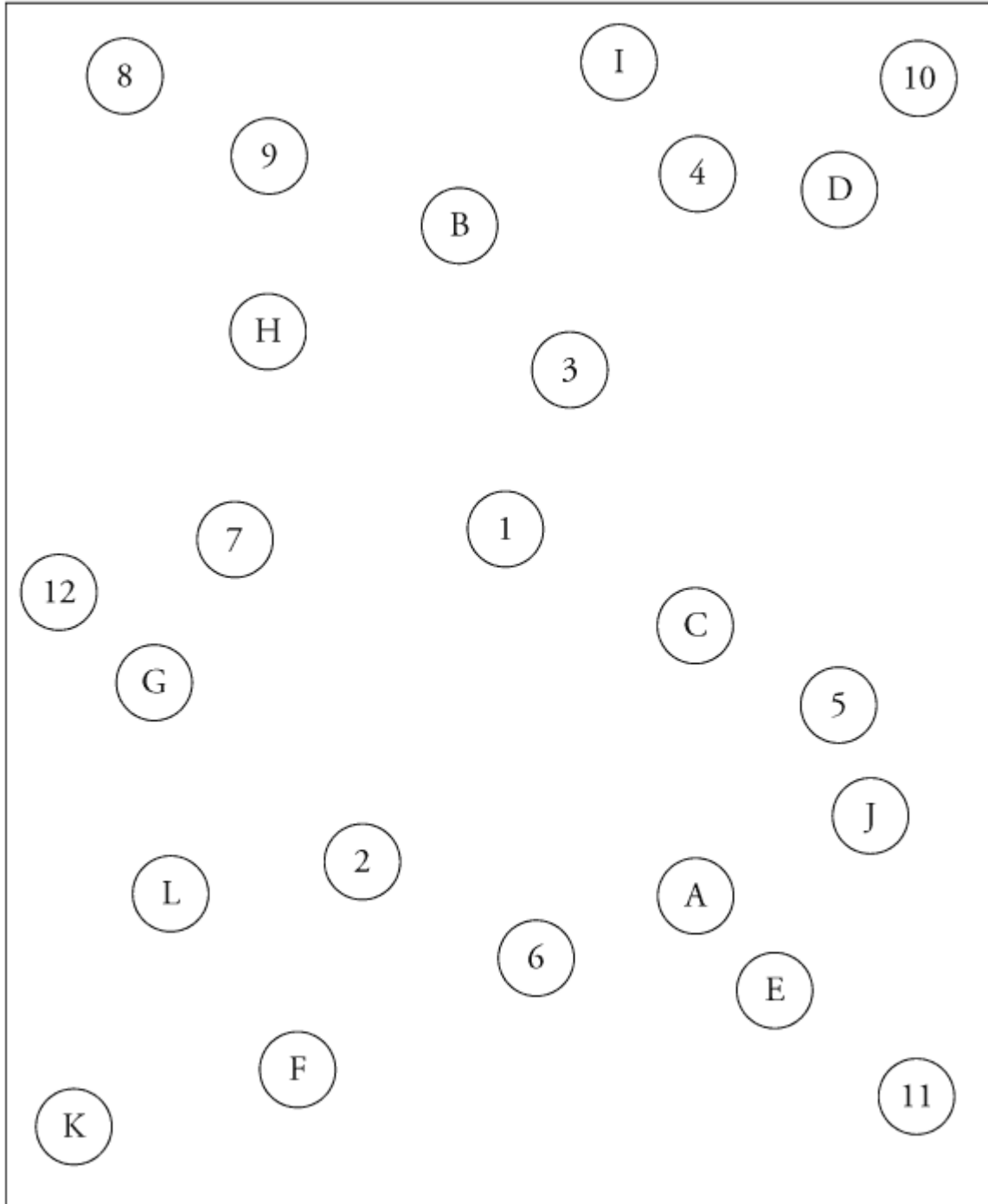
nº itens evocados em 1 minuto: _____ TOTAL: ____/11

LEMBRETE PARA AVALIAÇÃO SUBTESTE MEMÓRIA PROSPECTIVA

ANEXO D – TESTE DAS TRILHAS A

Teste das Trilhas A



ANEXO E – TESTE DAS TRILHAS B**Teste das Trilhas B**

ANEXO F – M.I.N.I., versão brasileira 5.0.0

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 <u>OU</u> A2 SÃO COTADAS SIM ?		→ NÃO	SIM	
A3 Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:				
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg)	NÃO	SIM	3
COTAR SIM , SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO				
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ? (ou 4 se A1 <u>OU</u> A2 = "NÃO")	NÃO SIM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL		
SE o(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:				
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	→ NÃO	SIM	10
b	Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM	11
A5b É COTADA SIM ?		NÃO SIM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO		

ANEXO G – FIGURA COMPLEXA DE REY-OSTERIETH (FIGURA A)

REY	TESTE DE CÓPIA E DE REPRODUÇÃO DE MEMÓRIA DE FIGURAS GEOMÉTRICAS COMPLEXAS	FICHA DE ANOTAÇÃO	Figura A

Nome: _____ Data: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Escolaridade: _____

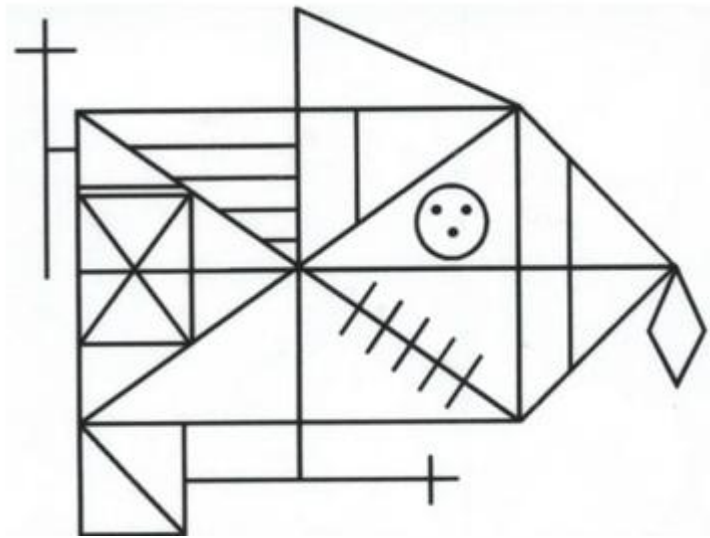
CRITÉRIOS DE PONTUAÇÃO		
PONTOS	PRECISÃO	LOCALIZAÇÃO
2	Boa	Boa
1	Boa	Ruim
1	Ruim	Boa
0,5	Ruim, reconhecível	Ruim
0	Ruim, irreconhecível	Ruim

ELEMENTOS	CÓPIA	MEMÓRIA
1. Cruz exterior, ângulo superior esquerdo.		
2. Retângulo grande, armação da figura.		
3. Cruz de Santo André formada pelas duas diagonais do retângulo grande.		
4. Mediatriz horizontal do retângulo grande 2.		
5. Mediatriz vertical do retângulo grande 2.		
6. Retângulo pequeno em retângulo grande.		
7. Segmento pequeno sobre o retângulo 6.		
8. 4 linhas paralelas no triângulo superior esquerdo.		
9. Triângulo retângulo sobre retângulo grande (à direita).		
10. Linha pequena perpendicular em quadrante superior direito.		
11. Círculo com três pontos em quadrante superior direito.		
12. 5 linhas pequenas paralelas em quadrante inferior direito.		
13. Dois lados externos do triângulo isósceles da direita.		
14. Losango pequeno no vértice extremo do triângulo 13.		
15. Segmento vertical no interior do triângulo 13.		
16. Prolongamento da mediatriz horizontal, altura do triângulo 13.		
17. Cruz no extremo inferior do retângulo 2.		
18. Quadrado e diagonal no extremo inferior esquerdo.		

TOTAL		
PERCENTIL		
TEMPO (em minutos)		
PERCENTIL		

OBSERVAÇÕES

Figura Complexa de Rey-Osterieth (Figura A)



ANEXO H – COMITÊ DE ÉTICA



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº. 016/2011 - CEP/CCS

Recife, 26 de janeiro de 2011

Registro do SISNEP FR – 387886

CAAE – 0443.0.172.000-10

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 449/10

Título: Avaliação cognitiva de idosos com hepatite C.

Pesquisador Responsável: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 25 de janeiro de 2011.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Ao

Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Hospital das Clínicas - UFPE